

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN
QUÍMICA FARMACÉUTICA**



TÍTULO: Síndrome del Hombre Rojo en niños de 0-14 años de edad por el uso de Vancomicina en el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Páiz, Managua, Enero 2008- Julio 2009.

Autoras: Bra Linley Berenice Galeano Chacón.

Bra Cherie Sugely González Calderón.

Tutora: Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas.

Asesor: Msc. Francisco Castillo Vado.

Managua, Enero 2010

Dedicatoria

Le dedicamos éste significativo esfuerzo al valioso apoyo de nuestros Padres, que con su amor, dedicación y empeño han sabido guiarnos en el camino correcto siendo el pilar fundamental en nuestra vida.

A la participación directa de experimentados docentes que, considerando los elementos técnicos y metodológicos nos instruyeron en la realización del presente estudio.

Agradecimiento

A Dios, primeramente por ayudarnos a crecer día a día en sabiduría.

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas que, de un modo u otro, han hecho posible el comienzo y final de esta investigación.

En primer lugar, a nuestra Tutora Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas que ha compartido su conocimiento, apoyo incondicional y por haber dirigido éste trabajo, por todo lo que hemos podido aprender de ella, y por la paciencia que ha tenido en todo momento con nosotras.

A nuestro Asesor Metodológico Msc. Francisco Castillo Vado por su apoyo y colaboración en la realización de éste trabajo.

A nuestra familia y amigos, por su apoyo, y por todo el ánimo que hemos recibido de ellos durante la realización de éste trabajo.

Opinión del Tutor.

Managua, 20 de Febrero del 2010.

Tribunal Examinador Licenciatura en Química–Farmacéutica.UNAN-Managua, Nicaragua.

Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo de investigación **Síndrome del Hombre Rojo en niños de 0-14 años de edad por el uso de Vancomicina en el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Páiz, Managua, Enero 2008-Julio 2009**, desarrollado en la temática de farmacovigilancia, realizada como producto de Seminario de Graduación del año 2010, para optar al título de **Licenciatura en Química - Farmacéutica** de las Bras Linley Berenice Galeano Chacón y Cherie Suguey González Calderón, estudiantes de ésta Universidad.

En ésta Tesina se valora la importancia de realizar la farmacovigilancia en nuestro país, y contribuir al uso racional de medicamentos , por medio del estudio de la seguridad de la **Vancomicina** al momento de ser utilizado verificando la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas y determinando la frecuencia de estas.

El empeño y la dedicacion por parte del esfuerzo y dedicación de las autoras durante el período de elaboración de ésta tesina, ha sido arduo, intenso, constante cumpliendo con los objetivos planteados, así como la calidad científica que las habilita para optar al título propuesto.

Atentamente:

Lic. Yanett de la Concepcion Mora Vargas

Resumen.

La Farmacovigilancia es una actividad de Salud Pública destinada a la identificación, comprensión y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como lo son las reacciones adversas, que es el daño causado a dosis normales no esperadas.

Mediante este trabajo destacamos la importancia que posee la Farmacovigilancia al intervenir en el uso de medicamentos en los hospitales, permitiendo la recolección de datos en el momento en que aparezcan las reacciones y así poder tener un mejor control y prevenirlas, siendo la Vancomicina un fármaco restringido debido a que crea rápida resistencia, es un tratamiento de segunda elección en pacientes alérgicos a la penicilina, está indicado en infecciones causadas por microorganismos sensibles y en enfermedades en las que han fallado otros medicamentos.

En el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Páiz realizamos un estudio Retrospectivo en niños de 0 a 14 años ingresados en las salas de Ortopedia y Neonato del año 2008 y primer semestre del 2009, con el objetivo de analizar las causas que producen el Síndrome del Hombre Rojo en la administración de Vancomicina.

Durante la revisión de expedientes obtuvimos 5 casos que presentaron la reacción, uno de ellos fue por exceso de la dosis adecuada y 4 pacientes que resultaron con reacción adversa por infusión rápida, teniendo importancia, dado que es la principal razón de presencia del síndrome del hombre rojo, a causa de la vancomicina, cuando ésta es administrada en 30 minutos o menos, en pacientes que no están en un monitoreo constante sino que se encuentran bajo el cuidado de sus padres.

Tabla de Contenido.

APARTADO I

1.1 Introducción.....	1
1.2 Justificación.....	2
1.3 Planteamiento del Problema.....	3
1.4 Objetivos.....	4

APARTADO II

Marco Teórico.....	5
---------------------------	----------

APARTADO III

3.1 Hipótesis.....	41
3.2 Diseño Metodológico.....	42

APARTADO IV

4.1 Resultados.....	46
4.2 Análisis de Resultados.....	47

APARTADO V

5.1 Conclusiones.....	49
5.2 Recomendaciones.....	50

Bibliografía.....	51
--------------------------	-----------

Anexos.....	52
--------------------	-----------

APARTADO I
ASPECTOS GENERALES

1.1 Introducción

Una reacción adversa a medicamentos (RAM) puede ser definida como una consecuencia no deseada de un agente farmacológico, cuando es administrado a dosis normal con fines terapéuticos, diagnósticos o de investigación. Podemos clasificarlas en dos categorías generales: la primera, que incluye a aquellas reacciones dependientes de alguno de los mecanismos inmunopatológicos conocidos y, la segunda, que incluye a aquellas otras dependientes de las características fisicoquímicas y farmacocinéticas del fármaco. La inmensa mayoría de éstas identificadas en la edad pediátrica pertenecen a esta última categoría.

Existen otros tipos de reacciones, de origen incierto, que pueden presentar síntomas o signos – especialmente, los cutáneos– similares a los observados en la alergia a fármacos. El síndrome del hombre rojo por vancomicina, se caracteriza por un eritema pruriginoso y difuso, que aparece frecuentemente en los primeros 30 minutos de la infusión intravenosa del fármaco. Se cree que el exantema aparece por una infusión rápida, que determina una diferencia de osmolalidad, que a su vez, conduce a una liberación de histamina por parte de los mastocitos.

La Vancomicina es un tratamiento de segunda elección en pacientes alérgicos a penicilinas, está indicado en infecciones causadas por microorganismos sensibles y en enfermedades en las que han fallado otros tratamientos. En el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Páiz, la Vancomicina es utilizado solamente en pacientes con infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, donde las salas de mayor consumo son Ortopedia, UCI-Neonato y UCI-Pediátrico en la cual solo Ortopedia ha presenciado la reacción adversa del fármaco, siendo esta la razón de la realización de este estudio.

En la actualidad, este estudio no presenta antecedentes específicos relacionados con la Vancomicina y sus reacciones adversas, en especial el síndrome del hombre rojo, por ende será el primero en delimitar el problema planteado.

1.2 Justificación

La importancia de la realización de ésta investigación está fundamentada en la Farmacovigilancia de antibióticos como lo es la Vancomicina, siendo ésta el objeto de estudio por el riesgo que atrae la administración por una infusión rápida al paciente, provocando que éste presente una reacción adversa.

Razón por la cual, el estudio enfocará las causas principales del por qué se presentan problemáticas en el uso de este fármaco en diferentes patologías en las cuales está indicado.

Este estudio beneficiará directamente a los pacientes que son tratados con la Vancomicina, por el cuidado que se debe tener al ser suministrado y al personal de salud (médico y de enfermería), porque a través de ésta investigación conocerán sobre las distintas problemáticas que sobreviene por el uso de Vancomicina a la hora de ser administrado a sus pacientes.

1.3 Planteamiento del Problema

¿Cuánta información tiene el personal de salud para detectar el Síndrome del Hombre Rojo como reacción adversa de la Vancomicina?

1.4 Objetivos

Objetivos Generales:

- Verificar la importancia de los Estudios de Farmacovigilancia en el uso racional de medicamentos y la seguridad de los tratamientos.
- Analizar las causas que producen el Síndrome del Hombre Rojo (SHR) en niños de 0-14 años por el uso de Vancomicina en el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Paíz, Managua, Enero 2008- Julio 2009.

Objetivos Específicos:

- Indicar las causas de la presencia del Síndrome del Hombre Rojo (SHR) en niños de 0-14 años en el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Paíz, Managua, Enero 2008- Julio 2009.
- Diferenciar en las salas de Neonato y Ortopedia la incidencia del Síndrome del Hombre Rojo (SHR) en el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Paíz, Managua, Enero 2008- Julio 2009.
- Brindar recomendaciones que faciliten un manejo eficiente de Vancomicina en el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Paíz, Managua, Enero 2008- Julio 2009.

APARTADO II
MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción.

Los fármacos han sido y serán una maravillosa opción para prevenir, curar, rehabilitar y tratar enfermedades de todo tipo, pero si no se elaboran bajo las normas establecidas, mediante procesos de investigación muy rigurosos y se estudian los efectos que pueden producir, su uso y consumo puede ser muy peligroso y contraproducente. La farmacovigilancia es una actividad que surgió en 1966, cuando se detectó que la *talidomina* utilizada por muchas mujeres embarazadas, provocaba la malformación de los fetos con consecuencias muy severas, sobre todo en las extremidades. Desde ahí, se empezaron a realizar estudios y se descubrió que todos los medicamentos pueden generar reacciones adversas e indeseables en las personas con efectos que van desde una reacción alérgica como la presencia de ronchas hasta la muerte.

La Organización Mundial de la Salud define como RAM a toda reacción adversa a medicamentos, a todo efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis usuales utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapéutica y en todos los laboratorios, consultorios médicos y diccionarios médico-farmacéuticos, se han establecido acciones y leyendas que señalan las contraindicaciones y los efectos adversos o colaterales en el uso y consumo de todo medicamento. La farmacovigilancia o vigilancia farmacológica es la notificación, registro y evaluación sistemática de las RAM y tiene como principales objetivos el determinar su frecuencia, gravedad e incidencia para prevenir su aparición.

La importancia de implementar un sistema de fármaco vigilancia en nuestro país radica en que de esa forma se puede proteger al paciente, se toman medidas preventivas para evitar efectos colaterales, se alerta a los médicos y a los pacientes ante la recomendación de determinado fármaco y lo más importante, se llegan a retirar fármacos del mercado que representan un peligro potencial para la población.

También permite al usuario estar más tranquilo en el uso y consumo de los medicamentos recetados al evitar reacciones alérgicas que pueden ser mortales, generar otras complicaciones u ocasionar daños durante el embarazo entre otros. También permite a los médicos recetar con mayor tranquilidad observando las características propias de cada paciente y a los laboratorios farmacéuticos actuar con mayor responsabilidad en sus investigaciones, promociones y venta de fármacos.

Los medicamentos antes de su comercialización y dentro de los ensayos clínicos, se utilizan en un número limitado de pacientes, durante un tiempo corto y de manera muy controlada. Pero una vez comercializados se utilizan en colectivos mucho más amplios como ancianos, niños, mujeres embarazadas y pacientes con otras patologías y otros tratamientos que pueden aparecer contraindicaciones y/o reacciones adversas, a veces graves, que no se descubrieron en las fases anteriores a la comercialización por su baja frecuencia o porque estos grupos de pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

De aquí, la necesidad de que una vez introducido el fármaco en el mercado, se establezca un sistema de vigilancia especial. Entre los sistemas de vigilancia post-comercialización está el programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, que utiliza como soporte de notificación la tarjeta amarilla. Las ventajas de este programa son que permite recoger y analizar la información procedente de profesionales sanitarios de distintas áreas geográficas abarcando así a toda la población y a todos los medicamentos comercializados, estas condiciones van a permitir detectar precozmente problemas sanitarios.

Causas que entorpecen el reporte de Reacciones Adversas Medicamentosas.

Las más relevantes son las siguientes: carencia de información de la instalación y operación de la farmacovigilancia, falta de motivación de los médicos y otros profesionales de la salud, temor de los médicos de la pérdida de confidencialidad y a repercusiones legales, dificultad en el proceso de notificación del médico y/o farmacéutico:

- Desconocimiento de la forma de notificación.
- Pobre disponibilidad de la forma de notificación.

Complejo procedimiento de envío de la información, problemas en la comunicación con los encargados de la farmacovigilancia, carencia de responsables de farmacovigilancia en la mayoría de centros hospitalarios e instituciones de salud, limitados programas de farmacovigilancia en las compañías farmacéuticas, retroinformación insuficiente de las autoridades de salud al área médica.

Los antibióticos son una familia de medicamentos que poseen un sinnúmero de reacciones adversas y su uso es frecuente en la población, por el cual es necesario que se implemente un sistema de farmacovigilancia en el país.

Estos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos. El número de antibióticos identificados hasta hoy llega a varios cientos, y más de 60 se han desarrollado hasta alcanzar valor en la terapéutica de las enfermedades infecciosas.

Los agentes antimicrobianos actúan por una serie de mecanismos, muy diferentes entre ellos y cuyos blancos se encuentran en diferentes regiones de la célula atacada. Las diversas regiones de ataque antibacteriano en general son las siguientes:

- Pared bacteriana
- Membrana bacteriana
- Síntesis de proteínas
- Síntesis de ácidos nucleicos

Se presentan las drogas antibacterianas más comunes y sus lugares de acción dentro de la estructura microbiana (Anexo #1). Las drogas que atacan la pared bacteriana ejercen su efecto a través del bloqueo de su síntesis. Interfieren con la síntesis de peptidoglicanos, elementos esenciales de la constitución de la pared. Los defectos de la pared celular llevan a la lisis bacteriana. Actúan solamente frente a microorganismos que están en crecimiento activo. Pertenecen a este grupo: Beta lactámicos, glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina y avoparcina), bacitracina y estreptograminas (virginiamicina, quinupristina-dalfopristina).

Los agentes activos en la membrana celular bacteriana son las polimixinas (polimixina B y colistín). Estas drogas son péptidos catiónicos con actividad de tipo detergente que disrumen la porción fosfolipídica de la membrana de las bacterias Gramnegativas.

Interfiriendo con la síntesis de proteínas, a diversos niveles del organoide encargado de su elaboración, el ribosoma, actúa un cúmulo de agentes, a saber: Aminoglucósidos y

aminociclitoles, tetraciclinas, cloranfenicol y sucedáneos, lincosamidas y macrólidos. Dada la complejidad de este proceso, hay diversos blancos que son impactados por los diferentes agentes antiinfecciosos. Los aminoglucósidos y aminociclitoles actúan a nivel de la porción 30 S del ribosoma, induciendo errores en la lectura de la información aportada por el ARN mensajero. De esta manera, la proteína que se sintetice contendrá errores y no será útil. También son capaces de inducir alteraciones de las membranas. Las tetraciclinas, por su parte, también se unen al ribosoma en la porción 30 S, en forma similar a lo que ocurre con los aminoglucósidos. Cloranfenicol, tianfenicol y florfenicol, actúan a nivel de la porción 50 S del ribosoma, inhibiendo la transpeptidasa, lo que impide que se formen los péptidos. Lincosamidas y macrólidos, también se unen a la porción 50 S, inhibiendo la traslocación. Todos estos mecanismos, de una u otra manera, detienen o desvían la síntesis de proteínas.

Los agentes que actúan a nivel de los ácidos nucleicos son varios y sus sitios de acción diversos. Entre ellos tenemos a las sulfamidas y trimetoprima cuya acción como antimetabolitos impidiendo la síntesis de purinas los distingue del resto. Las fluoroquinolonas y novobiocina actúan a nivel de las cadenas de ADN, impidiendo el superenrollamiento, por inhibición de una topoisomerasa, la girasa de ADN. Los nitroimidazoles, como dimetridazol, metronidazol y tinidazol dan lugar a la disrupción de las cadenas de ADN, impidiendo su reparación. Los nitrofuranos, por su parte impiden la lectura codónica ADN-ARN mensajero.

El acceso del antibiótico a su sitio de acción no es un problema menor, pues como cualquier compuesto orgánico o iónico, excepto el agua, su acceso al blanco requiere sortear la barrera de las envolturas bacterianas. De ahí que muchos de los antibióticos más eficientes tienen su blanco en las envolturas. Este es el caso de las penicilinas (primer antibiótico), vancomicina (antibiótico de último recurso), y en la actualidad sigue siendo un polo importante de investigación. Pero además de las estructuras clásicas de envoltura descritas, muchos microorganismos desarrollan envolturas adicionales (S-layers, cápsulas, biopelículas o matrices de exopolisacáridos, de ácidos mucólicos etc...) que impiden el ingreso de los antibióticos. Estas estructuras a su vez no se desarrollan siempre en condiciones de laboratorio, pero sí en los procesos infecciosos (*Pseudomonas aeruginosa* y fibrosis quística, *Bacillus anthracis* y ántrax etc...) y explican la ineficiencia de los antibióticos en algunas situaciones.

Otro aspecto importante de los antibióticos es que no todos terminan matando y lisando a las bacterias (acción bactericida y bacteriolítica como la penicilina), algunos sólo impiden su crecimiento (acción bacteriostática). Por su eficiencia, muchos de los antibióticos bacteriostáticos son paulatinamente eliminados, como en el caso del cloranfenicol.

Antibióticos y Reacciones Adversas.

En principio los antibióticos no interfieren con el normal desarrollo de las células u órganos animales. Sin embargo todos presentan cierta toxicidad. Se utilizan solo aquellos cuyo beneficio es superior a los inconvenientes que puedan ocasionar. Esta decisión se toma evaluando el índice de toxicidad selectiva.

Los antibióticos pueden provocar efectos adversos en el organismo, algunos de estos efectos son:

Alergia: Muchos antibióticos producen erupciones en la piel y otras manifestaciones en la piel (fiebre, artritis, etc.), en un pequeño número de personas predispuestas. El choque anafiláctico es una reacción extrema que se observa tanto por el uso del antibiótico por si mismo (penicilinas), como por el excipiente que lo acompañan.

Disbacteriosis: Al eliminar también bacterias “buenas” (de presencia deseable en el tubo digestivo) pueden producir dolor y picor en la boca y la lengua, diarrea, etc.

Sobrecrecimientos: Los antibióticos eliminan unas bacterias pero permiten que crezca otras bacterias (se seleccionan las resistentes y/o se varia la composición normal de la flora) o predisponen el terreno para el crecimiento de hongos (caso de candidiasis).

Resistencias: Las bacterias intentan hacerse resistentes rápidamente a los antibióticos, y la administración continua o repetida de antibióticos para enfermedades menores favorece la aparición de estas resistencias.

Toxicidad: Los antibióticos pueden dañar los riñones, el hígado y el sistema nervioso, y producir alteraciones en los glóbulos de la sangre.

2.2 Vancomicina¹.

Pertenece al grupo de los Glucopéptidos que está integrado en la actualidad, solamente por dos antibióticos de uso clínico, vancomicina y teicoplanina. Primero se obtuvo la vancomicina, que fue aislada en 1956 de un actinomiceto *Streptomyces orientalis*, (actualmente *Amycolatopsis orientalis*), mientras que la teicoplanina (1978) es obtenido de *Actinoplanes teichomyceticus*. Constituyen la única alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus* meticilino-resistente, *Corynebacterium jeikeium* y cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia de alto nivel a betalactámicos. Sus indicaciones eran escasas hasta la emergencia de cepas de *S. aureus* meticilino-resistente. Luego de un gran incremento en su uso se ha observado el desarrollo de resistencia en *Enterococcus spp.* e incluso en *S. aureus*. Esto conduce a la necesidad de desarrollar nuevas drogas y de controlar el uso de la vancomicina, la que debe ser reservada para casos en que es estrictamente necesaria.

Propiedades Químicas.

La vancomicina es un glucopéptido tricíclico complejo e infrecuente, con una masa molecular de 1 500 daltones. Su fórmula semidesarrollada es: C=66, H=75, Cl=2, N=9, O=24, y su fórmula estructural (Anexo #2).

Actividad Antibacteriana.

La vancomicina es activa fundamentalmente contra bacterias grampositivas. Se considera que las cepas son sensibles a una CIM (concentración inhibidora mínima) ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$. *S. aureus* y *S. epidermis*, incluso cepas resistentes a la meticilina, suelen inhibirse con cifras de 1 a 4 $\mu\text{g/ml}$. *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y estreptococo *viridans* son muy sensibles a la vancomicina. Especies de *Bacillus*, incluso *B. anthracis*, se inhiben con 2 $\mu\text{l/ml}$ o menos. Especies de *Corynebacterium* (difteroides) se inhiben con menos de 0.04 a 3.1 $\mu\text{l/ml}$ de vancomicina; la mayor parte de las especies de *Actinomyces*, con 5 a 10 $\mu\text{l/ml}$ y especies de *Clostridium*, con

¹ Goodman y Gilman. *Bases Farmacológica de la terapéutica*. 11ª Edición. 2007; (46):1193-1194.

0.39 a 6 µl/ml. Básicamente cualquier especie de bacilo gramnegativo y micobacteria es resistente a la vancomicina.

Excluyendo a cepas de enterococos que muestran resistencia frente a gentamicina, la combinación de vancomicina + gentamicina es bactericida frente a la gran mayoría de las cepas de este germen.

Mecanismo de Acción.

Es de espectro restringido fundamentalmente a bacterias grampositivas. Actúa al nivel de la biosíntesis de la pared celular de bacterias en división, inhibiendo la síntesis del peptidoglucano en su segunda fase, un estadio previo al momento de acción de los betalactámicos, por lo que no hay resistencia cruzada ni competencia por los sitios de unión. Secundariamente la vancomicina actuaría por otros mecanismos como es la afectación de la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhibición de la síntesis de ARN, que se ejerce después que el fármaco se unió al peptidoglucano.

El fármaco posee efecto bactericida en microorganismos en fase de división. La resistencia de los enterococos a la vancomicina depende de alteraciones del blanco D-alanil-D-alanina hacia D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina, que se une poco a la vancomicina, porque falta un sitio crítico para enlace de hidrogeno. Para que ocurra esta alteración del blanco se requieren varias enzimas de la agrupación de genes *van*.

Mecanismos de Resistencia.

Se debe a la síntesis de proteínas de membrana incapaces de unirse a estos antibióticos. Se describen 3 tipos principales de resistencia en *Enterococcus spp.* :

- Resistencia de tipo van A. es de alto nivel, inducible por glucopéptidos, plasmídica y transferible. Se observa especialmente en *Enterococcus faecium* y en menor medida en *E. faecalis*. Produce resistencia cruzada entre los 2 glucopéptidos. Fármacos en investigación como quinupristin - dalfopristin serían útiles para tratar infecciones por *Enterococcus spp.* portadores de este gen.

- Resistencia de tipo van B. es de bajo grado, inducible, cromosómica y no transferible. Suele afectar sólo a vancomicina. Se ha observado especialmente en *E. faecium* y menos en *E. faecalis*;
- Resistencia de tipo van C. es de bajo grado, cromosómica, no transferible y con poca repercusión clínica. Es sólo para vancomicina.

Se han encontrado cepas de estafilococos resistentes, especialmente coagulasa negativo frente a teicoplanina. Se han descrito cepas de *S. aureus* tolerante a vancomicina, y algunos resistentes a teicoplanina. In vitro se ha podido transferir la resistencia de *E. faecium* a *S. aureus*. Esas cepas de *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus spp.* resistentes o tolerantes a vancomicina han sido descritas en diversos países, en general en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con antibióticos, largas estancias en hospitales o insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. La mayoría de las veces corresponden a resistencia de tipo van A. Las estrategias para limitar la diseminación de estas cepas se basan en educación del personal, políticas de aislamiento de los pacientes infectados o colonizados, mejora en los sistemas de detección de estos gérmenes y restricciones en el uso de vancomicina.

Microorganismos Sensibles a la Vancomicina.

Son ellos: *Streptococo pyogenes*, *Streptococo pneumoniae*, *Streptococos anaerobios*, *Streptococos viridans*, *Streptococos bovis*, *Streptococos faecalis*, *Especies de Clostridium*, *Bacillus antrancis*, *Actinomyces*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Propiedades Físico-Química de la Vancomicina.

La vancomicina se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, muy soluble en agua. En solución acuosa es muy estable, no apreciándose pérdida de actividad durante dos semanas, tanto en ambiente frío (5° C) como a temperatura de ambiente. Se ha comprobado que las soluciones de hidrócloruro de vancomicina en diversos diluyentes (cloruro sódico al 0.9%, glucosa 5% y solución para diálisis peritoneal) son estables durante al menos 14 días a temperatura ambiente.

Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinamias.

En administración oral la vancomicina se absorbe en baja proporción, excretándose en grandes cantidades por las heces y detectándose solo pequeñas cantidades en suero. Sin embargo en presencia de enfermedad inflamatoria intestinal aumenta la absorción de vancomicina oral, habiéndose observado en el caso de algunas colitis pseudomembranosas tratadas con el antibiótico oral, que vancomicina alcanza niveles terapéuticos en plasma, especialmente si el enfermo tiene insuficiencia renal. En la terapéutica parenteral, el fármaco debe administrarse por vía intravenosa y nunca por vía intramuscular. Una sola dosis intravenosa de 1 gramo en adultos produce concentraciones plasmáticas de 15 a 30 $\mu\text{g/ml}$ 1 hora después de un lapso de 1 o 2 horas de tener venoclisis.

El fármaco tiene una semivida plasmática de casi 6 horas. En promedio, 30% de la vancomicina se liga a proteínas plasmáticas. El fármaco aparece en diversos líquidos corporales, incluidos líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas (7 a 30%); bilis y líquidos pleural, pericárdico, sinovial y ascítico. Cerca de 90% de una dosis inyectada se excreta por filtración glomerular en un periodo de 24 horas. El fármaco se acumula cuando empeora la función renal, en tales circunstancias habrá que hacer ajustes posológicos. Con los nuevos métodos de alto flujo de hemodiálisis es posible eliminar pronto el fármaco del plasma.

Como el hígado también puede estar implicado en la eliminación de la vancomicina, se aconseja disminuir las dosis en pacientes con insuficiencia hepatocítica severa. La combinación con gentamicina es sinérgica contra cepas de *S. aureus* y *Enterococcus*. El efecto postantibiótico de la vancomicina es de 1,5 a 3 horas. Su actividad es tiempo-dependiente es decir que se relaciona con el tiempo en que sus concentraciones se mantienen por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM) para el germen².

² Días de Rada B. S, Asanza Perea J. R., García Quetglas E., et al. *Glucopéptidos: Vancomicina y Teicoplanina*. Medicine. 1998; 7 (72): 3329- 3336.

Factores Fisiopatológicos que alteran la disposición.

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales en adultos críticos dependen de las características fisiopatológicas de dichos pacientes. En este tipo de pacientes la vancomicina penetra bien en los tejidos, incluyendo el tracto respiratorio inferior, alcanzando concentraciones por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM) para la mayoría de estafilococos y enterococos.

En pacientes obesos mórbidos, el aclaramiento de vancomicina es mayor que en sujetos normales. Sin embargo, cuando se normaliza el aclaramiento en función del peso corporal total, no se aprecian diferencias entre ambos grupos poblacionales.

Estos datos sugieren que en pacientes obesos mórbidos la dosis en mg/kg se basará en el peso corporal total y los intervalos de dosificación serán más cortos.

En la insuficiencia renal se produce un progresivo aumento de la semivida biológica y una reducción del aclaramiento total de vancomicina a medida que aquella se agrava mientras que el volumen de distribución en estado estacionario no se modifica. La interpretación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en pacientes con insuficiencia renal (IR), presenta problemas debido a la falta de precisión de los ensayos que se utilizan habitualmente para su determinación. En efecto, los métodos para la determinación de la concentración plasmática que utilizan anticuerpos policlonales proporcionan valores superiores a los determinados mediante ensayos que utilizan anticuerpos monoclonales. Ello es debido a la interferencia que produce el reconocimiento por anticuerpos policlonales de un producto de degradación de vancomicina que se acumula en paciente con insuficiencia renal (IR) denominado “producto de degradación cristalina” o CPD-1, que carece de acción farmacológica y que puede representar entre el 10-40% de la concentración plasmática determinada.

En pacientes con insuficiencia renal sometidos a técnicas de depuración extrarrenal, se ha considerado despreciable el aclaramiento de vancomicina por los dializadores, asumiendo que dosis de 15mg/kg cada 7 a 10 días, producen concentraciones séricas adecuadas en pacientes

anéfricos sometidos a diálisis convencional con membrana de cuprofano. La introducción de los dializadores de alto flujo con membrana de poliamida, poliacrilonitrilo, o polisulfona producen sin embargo, un rápido aclaramiento de moléculas de alto peso molecular (25-50% en las concentraciones plasmáticas de vancomicina). Así la semivida de eliminación intradialítica con este tipo de membranas es del orden de 4,7 h, durante las cuales se eliminan 243 mg de vancomicina, por lo que sería necesario suplementar cada diálisis con 250 mg aproximadamente para mantener la concentración en plasma por encima de 12 mcg/ml. Otros autores proponen un suplemento de 1g/4-7 días en aquellos pacientes que reciben hemodiálisis.

En pacientes sometidos a hemofiltración continua se produce un rápido aclaramiento en las concentraciones plasmáticas de vancomicina (hasta un 50% del aclaramiento corporal total), siendo la semivida de eliminación de la vancomicina en condiciones de hemofiltración continua de 56.3h. Para estos pacientes se recomienda una dosis de 7.5 mg/kg/12h mientras dure el periodo de hemofiltración, siendo necesaria la monitorización de los niveles plasmáticos para ajustar el régimen de dosificación a cada paciente. En cualquier caso, la variación del aclaramiento del fármaco depende además de otros factores propios de la membrana del dializador tales como superficie, la velocidad de flujo de la solución de diálisis y del plasma y de la duración de la diálisis. Por otra parte, ajustar la dosificación en función de la concentración plasmática determinada inmediatamente tras la hemodiálisis puede resultar en una acumulación del antibiótico debido a la redistribución desde tejido periférico hacia plasma.

En grandes quemados la filtración glomerular y la secreción tubular están aumentadas, mientras que la vida media está disminuida, por lo que se requieren dosis más altas (hasta un 78% mayores) y monitorización intensiva. En un grupo de pacientes con fibrosis quística se ha observado una vida media de 5.6 ± 2.3 h, un volumen de distribución de 0.58 ± 0.15 L y una aclaramiento corporal total de 5.46 ± 1.13 L/h7kg.

Los ancianos con función renal normal presentan una semivida de eliminación en fase β más prolongada que los adultos jóvenes con función renal normal, de manera que la población

geriátrica requiere intervalos posológicos más prolongados que la población no geriátrica; habitualmente de 1g /24h. Además los pacientes geriátricos presentan volúmenes de distribución mayores.

En general, los prematuros de edad gestacional igual o inferior a 32 semanas presentan menor aclaramiento de vancomicina, debido a una menor capacidad de filtración glomerular. Se acepta que, a medida que aumenta la edad gestacional, el volumen de distribución y el aclaramiento aumenta. En pacientes pediátricos, la semivida de eliminación en fase beta de vancomicina se relaciona con la edad postnatal, debido a la progresiva maduración de los sistemas de eliminación.

Ya que la población pediátrica presenta un mayor porcentaje de agua que los adultos, el volumen de distribución es relativamente mayor que en los adultos (0.54-0.96 L/kg). La unión a proteínas plasmáticas es de un 50-60% y entre un 7-21% del fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges se encuentran inflamadas.

Indicaciones Terapéuticas.

Vancomicina es la droga de elección para tratar infecciones severas por estafilococos meticilino-resistente, incluyendo: neumonía, artritis, empiema (acumulo de pus en una cavidad corporal), endocarditis, osteomielitis (infección local o general de hueso y médula ósea) y abscesos de partes blandas. Sin embargo, su acción bactericida es menos rápida que la de cualquiera de los lactámicos β antiestafilocócicos, como nafcilina y cefazolina; por esta causa muestra menor eficacia clínica. Es también eficaz cuando hay infección estafilocócica localizada o diseminada vinculada a fístulas arterio-venosas en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), a quien se efectúa hemodiálisis o diálisis peritoneal como método de sostén, porque el fármaco puede administrarse una vez a la semana o en el líquido de diálisis. En algunos casos de infecciones del sistema nervioso central causadas por microorganismos sensibles que no reaccionan a la terapéutica intravenosa, se ha recurrido a la administración intravenosa de vancomicina (por una derivación o un reservorio). En caso de fracasos terapéuticos con vancomicina en infecciones por estafilococos tolerantes, la adición de

rifampicina y/o gentamicina debe ser considerada, aunque la terapéutica más adecuada aún no ha sido establecida.

La combinación de estos tres antibióticos es usada durante las dos primeras semanas en el tratamiento de endocarditis infecciosa (EI) sobre válvula protésica debida a estafilococos meticilino-resistente. Mejores resultados se obtienen con la asociación de fosfomicina o ácido fusídico. Cuando la endocarditis infecciosa es por estafilococos meticilino-resistente y asienta sobre válvula nativa se recomienda vancomicina sola o asociada a gentamicina o rifampicina. Los mismos planes se usan en alérgicos a los betalactámicos.

Si la endocarditis infecciosa es por enterococos resistente a penicilina, es necesario asociar gentamicina a la vancomicina. Infecciones causadas por estafilococos coagulasa negativo y relacionadas a shunt (tubo o dispositivo implantado en el organismo desde una cavidad o un vaso hasta otro) de líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden ser tratadas con la combinación de vancomicina intravenosa e intraventricular y especialmente la remoción del shunt.

La vancomicina puede ser usada en monoterapia para tratar infecciones por *S. viridans*, o *S. bovis*, incluyendo endocarditis infecciosa, en pacientes alérgicos a la penicilina o si el germen resistente a ésta. Vancomicina es de elección para infecciones causadas por *Corynebacterium* resistente y cepas de *S. pneumoniae* con resistencia de alto nivel, especialmente localizadas a nivel del sistema nervioso central. Está indicada en infecciones graves por cepas de enterococos resistente a penicilina y ampicilina. En estas situaciones debe asociarse un aminoglucósido. La vancomicina se recomienda para la profilaxis de endocarditis infecciosa en pacientes con alto riesgo, alérgicos a betalactámicos y que van a ser sometidos a procedimientos invasivos (genitourinarios o gastrointestinales) que pueden causar bacteriemia.

También es útil para la profilaxis en procedimientos neurológicos y cardíacos en centros médicos donde las infecciones por estafilococos meticilino-resistentes son frecuentes y particularmente cuando se han implantado cuerpos extraños. Para evitar la emergencia de cepas resistentes, el metronidazol ha reemplazado a la vancomicina oral para tratar la colitis por *C. difficile*, reservándose esta última para los casos en que fracasa el metronidazol o enfermos graves.

Vía de Administración y Dosis³.

Adultos:

Infusión Intravenosa: 500mg c/6 horas o 1g c/12 horas. La dosis y la frecuencia de administración deben ser modificadas en pacientes con disfunción renal. Se recomienda concentraciones no mayores de 5 mg/ml y velocidades que no accedan de 10 mg/min. En infecciones muy intensas se han utilizado 3 a 4 g al día por periodos breves.

Niños:

Infusión Intravenosa: 10 mg/kg de peso cada 6 horas. Neonatos, inicial: 15 mg/kg de peso; después, 10 mg/kg de peso cada 12 horas. Ajustar dosis y frecuencia de administración en casos de disfunción renal. Cada dosis deberá administrarse en un lapso no menor de 60 minutos. En infecciones muy graves, en especial las estafilocócicas del sistema nervioso central (SNC), se han usado dosis hasta de 60 mg/kg/día.

Efectos Adversos.

La incidencia de reacciones tóxicas ha disminuido ha medida que se han desarrollado mejores procesos de manufacturación y se han definido mejor los esquemas de dosificación. Entre las reacciones de hipersensibilidad producidas por la vancomicina están las máculas cutáneas y la anafilaxia. Son relativamente infrecuentes la flebitis y el dolor en el sitio de inyección intravenosa. Se observan a veces escalofríos, erupciones y fiebres. El goteo intravenoso rápido puede ocasionar diversos síntomas, como reacciones eritematosas o urticarias, hiperemia facial, taquicardia e hipotensión. La hiperemia y el rubor extraordinarios que surgen a veces reciben el nombre de síndrome de “cuello rojo” u “hombre rojo”. No se trata de una reacción alérgica, sino de un efecto adverso directo de la vancomicina en las células cebadas, que provoca la liberación de histamina.

La disfunción auditiva, que es frecuente aunque no permanente, podría aparecer después del uso del fármaco. La ototoxicidad depende de cifras excesivamente grandes en plasma (60 a

³ Rodríguez, Carranza. Rodolfo. *Vademécum Académico de medicamentos*. 4ª edición, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2005

100 µg/ml). La nefrotoxicosis, antes muy frecuente quizás por concentraciones muy puras del fármaco, se ha vuelto un efecto adverso muy raro con el uso de dosis apropiadas, a juzgar por la infusión renal y las mediciones de la concentración del antibiótico en sangre. Sin embargo, hay que tener gran cuidado cuando se administran juntos otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos, como los aminoglucósidos o en sujetos con función renal deficiente. La neutropenia (disminución anormal del número de neutrófilos en la sangre) solo se observó en un 2%, se ha descrito trombocitopenia y eosinofilia⁴.

2.3 Patologías para las cuales está indicada la vancomicina.

Infecciones Estafilocócicas.

Los estafilococos, de los que *S. aureus* es el más importante patógeno del ser humano, son bacterias grampositivas resistentes que colonizan la piel de muchos individuos. Cuando la piel o las mucosas son laceradas, pueden penetrar en los tejidos subyacentes, proliferar en ese sitio y originar un absceso típicamente localizado y superficial. Algunas cepas de *S. aureus* producen toxinas que originan eritemas cutáneos o son los mediadores de alguna disfunción de varios sistemas y órganos, como en el caso del choque tóxico. Los estafilococos coagulasa-negativos, en especial *S. epidermis*, son microorganismos muy importantes, ya que tienen particular predilección por los cuatro catéteres vasculares y las prótesis. *S. saprophyticus* constituye una causa frecuente de infección de vías urinarias. Existen brotes periódicos en forma de epidemias nosocomiales, si bien el número de portadores en la población es bastante baja, con excepción de algunos grupos como los farmacodependientes que utilizan drogas parenterales. Estos microorganismos son sensibles a la vancomicina.

Sepsis.

En medicina, se entiende por sepsis al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) provocado por una infección grave, altamente sospechada o documentada y caracterizada por lesión generalizada del endotelio vascular. Esta grave respuesta del organismo frente al daño

⁴ Lundstram T. S., Sobel J. D. *Antibióticos para Infecciones Bacterianas grampositivas*. Infect Dis Clin NA. 200; 14 (2): 463- 474.

endotelial se desarrolla como respuesta a microbios en la sangre, orina, pulmón, piel u otros tejidos e incluye dos o más de los signos:

- temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o una $\text{PCO}_2 <32\text{ mmHg}$;
- pulso >90 latidos por minuto;
- Cuenta blanca sanguínea $>12.000/\text{cc}$ o $<4.000/\text{cc}$ de sangre con un recuento de neutrófilos inmaduros $>10\%$

Sepsis grave: se considera cuando el diagnóstico de sepsis está acompañado de alteración de la función de uno o más órganos, hipoperfusión o hipotensión. En la actualidad es considerada como la causa de muerte más común en unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias.

Shock séptico: Hipotensión, definida como una presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg (en niños, más de 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad), tensión arterial media (TAM) menor a 60 mmHg o una reducción de la presión arterial sistólica de más de 40 mmHg de la habitual, debida a sepsis, que persiste a pesar de una adecuada reposición de líquidos. Debido a que los niños y neonatos poseen mayor tono vascular que los adultos, el estado de shock está presente mucho antes de la aparición de hipotensión, por lo que en estos pacientes está definido por la aparición de taquicardia (puede estar ausente en pacientes hipotérmicos) con signos de hipoperfusión.

En la actualidad se sabe que durante la sepsis se desencadena una cascada no controlada de eventos inflamatorios en el organismo. La diabetes mellitus, las enfermedades linfoproliferativas como la leucemia, la cirrosis hepática, las quemaduras extensas y ciertos fármacos neutropénicos son los principales factores predisponentes para la aparición de sepsis por bacterias Gram negativas. Por su parte, la sepsis por Gram positivos se ve favorecida con catéteres intravenosos o sondas vesicales, prótesis y el uso de drogas intravenosas.

En la sepsis, las citoquinas tienen respuestas tanto anti como pro-inflamatorias que afectan el balance entre la mortalidad y la supervivencia. Por ejemplo, en pacientes susceptibles a la sepsis, suelen tener reducidas las citoquinas provenientes de las T_H1 como la IL-2 e interferón

gama, mientras que suelen estar elevadas las citoquinas producidas por los T_{H2}, incluyendo IL-4 e IL-10.

Cuadro clínico.

-Fiebre o hipotermia (temperatura corporal baja)

-Hiperventilación

-Escalofríos

-Temblor

-Piel caliente

-Erupción en la piel

-Taquicardia

-Confusión o delirio

-Disminución del gasto urinario

Diagnóstico.

Conteo de glóbulos blancos sanguíneos bajo o alto. Conteo de plaquetas bajo Cultivo de sangre positivo para bacterias. Gases en la sangre que eleve la acidosis. Las pruebas de función renal son anormales en el curso inicial de la enfermedad. Esta enfermedad también puede alterar los resultados de los siguientes exámenes:

El frotis periférico puede evidenciar un conteo de plaquetas bajo y destrucción de glóbulos rojos. Con frecuencia se elevan los productos de degradación de la fibrina, condición que puede estar asociada con una tendencia al sangrado. Diferencial sanguíneo con presencia de glóbulos blancos inmaduros.

Tratamiento.

Se puede disminuir el número de antibióticos suministrado una vez que se conocen los resultados de los cultivos de sangre y se identifica el organismo causante. Si es posible, se debe identificar la fuente de la infección, lo que puede significar que se haga una prueba diagnóstica posterior. Se deben retirar las fuentes, como las vías intravenosas infectadas o drenajes quirúrgicos, y fuentes como los abscesos se deben drenar quirúrgicamente.

Puede ser necesaria terapia de apoyo con oxígeno, líquidos intravenosos y medicamentos que aumenten la presión sanguínea para un buen pronóstico. En el caso de una insuficiencia renal, se puede necesitar la diálisis y con frecuencia se requiere ventilación mecánica si se presenta insuficiencia respiratoria.

Artritis Séptica.

Una articulación sinovial puede inflamarse por diferentes causas: infecciosas, inmunológicas, traumáticas o por cristales, entre otras, configurando el cuadro clínico de una artritis aguda, lo que se expresa por un cuadro fisiopatológico y clínico de precoz aparición y rápida evolución.

Dentro del grupo de las infecciones articulares tenemos las artritis sépticas o piógenas, que definiremos como un proceso inflamatorio agudo articular producido por invasión y multiplicación de microorganismos piógenos.

Etiología.

El germen causal más frecuente es el estafilococo, 70% a 80% de los casos en Chile; en segunda frecuencia está el estreptococo y gonococo.

Los gérmenes Gram negativos son menos frecuentes (*Escherichia Coli*, *pseudomonas*, *Proteos*, *Haemophilus influenza*, *Serratia*) pero hay una mayor incidencia de infecciones articulares por ellos, en los recién nacidos y lactantes, especialmente cuando cursan con sepsis a gram negativos; lo mismo ocurre en pacientes de edad avanzada, donde encontramos la mayor parte de las infecciones urinarias y sistémicas.

Patogenia.

Los gérmenes llegan a la articulación por una de las siguientes vías:

- Vía hematógena, que es la más frecuente.
- Vía directa, a través de una herida penetrante a la articulación, por una inyección articular infectada o infección quirúrgica.
- Por contigüidad, debido a la extensión de un foco osteomielítico, hacia la cavidad articular. Este mecanismo es frecuente en la cadera del niño, donde el foco osteomielítico del cuello femoral, que es intracapsular, puede invadir rápidamente la articulación. En el resto de las articulaciones, para que ocurra este mecanismo, la infección debe atravesar la barrera determinada por el cartílago de crecimiento y la epífisis o seguir un camino periarticular (linfático).

Además, deben ser considerados como factores predisponentes las infecciones en general, diabetes, estados de inmuno-depresión, uso de medicamentos como los corticoides, deficiencias nutricionales, desaseo, drogadicción y alcoholismo entre otros.

Los niños y adolescentes son los más afectados por artritis piógenas, siendo mucho menos frecuente en el adulto; en el paciente de edad avanzada hay un pequeño aumento debido a la disminución de las defensas orgánicas y al aumento de las infecciones en general.

En el paciente varón, adulto joven, hay una mayor incidencia de artritis por gonococo; en países como Estados Unidos, alcanza incidencias similares a las producidas por estafilococo.

Cualquier articulación puede ser comprometida, pero las que con mayor frecuencia se afectan son la rodilla (especialmente en niños y adolescentes), la cadera (especialmente en lactantes y niños menores) y hombro. En los pacientes de edad avanzada se encuentran infecciones de columna (espondilitis) pero en general son poco frecuentes.

Anatomía Patológica.

En el proceso inflamatorio articular evolutivo se puede reconocer varias etapas desde el punto de vista anatomopatológico. En una primera etapa el cuadro tiene el carácter propio de una

«sinovitis», con hiperemia, tumefacción e infiltración leucocitaria de la sinovial; derrame intraarticular seroso, seropurulento y que, posteriormente, se hará francamente purulento. Este estado inicial evoluciona rápidamente a un flegmón capsular en que todo el conjunto de tejidos articulares está infiltrado por el exudado seropurulento. En esta etapa ya hay compromiso del cartílago articular, cuyo daño es irreparable.

Finalmente, hay compromiso óseo, con condrolisis y osteolisis que determinarán un daño definitivo de la articulación. La desaparición del cartílago articular pondrá en contacto los dos extremos óseos que se fusionarán, constituyéndose posteriormente una anquilosis ósea. Si se interpone tejido fibroso reparativo, se producirá una anquilosis fibrosa como secuela definitiva.

Clínica.

Generalmente se trata de un niño o adolescente. El cuadro es de comienzo agudo, se instala en horas o pocos días, con síndrome febril: temperatura alta, calofríos, postración e inapetencia. Se acompaña de compromiso articular con dolor espontáneo, especialmente intenso al movilizar la articulación, aumento de volumen, enrojecimiento cutáneo, aumento de calor local, impotencia funcional y posición antiálgica. Puede haber una clara puerta de entrada, como una infección cutánea (forúnculo, ántrax, impétigo, sarna infectada) o evolucionar en el curso de una enfermedad infecciosa (septicemia, neumonía estafilocócica u otra, amigdalitis aguda, etc.).

Sin embargo, con frecuencia no hay una puerta de entrada evidente; ello no modifica en nada la sospecha diagnóstica pero, cuando existe, nos orienta sobre el origen de la infección y la probable etiología.

Este cuadro clínico clásico, que es el más frecuente, puede presentar variaciones. Así, en los lactantes, las manifestaciones generales pueden preceder al cuadro articular local y, por lo tanto, frente a un cuadro infeccioso en un niño debe pensarse, entre otras causas, en una artritis séptica y habrá que buscar la articulación comprometida. Por otra parte, en los adultos el cuadro infeccioso puede ser más atenuado y no es raro que estos pacientes consulten algunos días después de iniciados los primeros síntomas.

Cuando la articulación comprometida es de la extremidad superior, el niño deja de mover su brazo, no deja que se lo toquen y, al intentar movilizárselo, llora por dolor. Cuando la articulación comprometida es de la extremidad inferior, tiene una actitud similar si es lactante; si es niño mayor deja de caminar o lo hace con gran dificultad por dolor e impotencia funcional. Cuando es la cadera la comprometida, no se observa tumefacción ya que es una articulación profunda, pero el dolor a la movilización es intenso sobre todo al efectuar un movimiento de rotación interna y externa o de abducción, el cual se encuentra limitado. Al clínico debe llamarle la atención un cuadro infeccioso con posición antiálgica de la cadera que se encuentra en flexión y en ligera aducción. Si la rodilla es la comprometida, los signos inflamatorios son evidentes y el derrame articular se puede evidenciar por el signo del tímpano o del choque rotuliano; la rodilla puede encontrarse en una posición antiálgica en leve semiflexión.

El diagnóstico se confirma con la punción articular al obtener líquido articular turbio o purulento. Debe estudiarse sus características físico-químicas y la presencia de gérmenes mediante tinción directa de Gram, cultivo y antibiograma.

El estudio del líquido sinovial es, por lo tanto, obligatorio y su obtención, mediante una punción articular, habitualmente se encuentra facilitada por el aumento en cantidad del mismo dentro de la articulación comprometida. La inflamación produce turbidez del líquido, debido al aumento de células. Otras enfermedades inflamatorias pueden presentar turbidez como la condrocalcinosis con un aspecto blanco-lechoso (artritis producida por cristales de piro-fosfato de calcio), la artritis reumatoide o la gota.

El líquido normal es incoloro. En la artrosis es amarillento y, en una artritis séptica, es cremoso o grisáceo. La viscosidad del líquido está en relación a la presencia del hialuronato; si al colocar una gota entre pulgar e índice, se separan los dedos por más de uno a varios centímetros y el líquido se mantiene unido, la viscosidad está probablemente normal. El líquido articular normal y de la artrosis, tiene una viscosidad normal o alta, en cambio en los casos de artritis reumatoidea, gotosa o séptica, está disminuido. El coágulo de mucina que se forma al agregar ácido acético está dado por la cantidad de proteínas unidas a polisacáridos

contenidas en el líquido sinovial. La formación de este coágulo de mucina será normal en casos de artrosis; será friable o pobre en artritis reumatoideas, gota y artritis sépticas.

El examen celular del líquido es de gran utilidad. Contiene normalmente alrededor de 100 leucocitos por milímetro cúbico. Los tubos deben contener anticoagulante (heparina o EDTA) para el estudio celular. En los procesos no inflamatorios se encuentran alrededor de 1.000 a 2.000 células por milímetro cúbico; en los procesos inflamatorios sobre 10.000 células por milímetro cúbico y en las artritis sépticas sobre 100.000 por milímetro cúbico con predominio polimorfonucleares. De tal modo que el recuento y tipo de células encontradas será un muy buen índice del tipo de líquido sinovial, orientándonos a un líquido sinovial no inflamatorio, inflamatorio o séptico. La concentración proteica del líquido sinovial normal es aproximadamente un 30% menor a la concentración proteica del suero.

Como la permeabilidad de la sinovial en los procesos inflamatorios está aumentada, también está el contenido de proteínas. La glucosa del líquido sinovial en los procesos infecciosos está disminuida a valores inferiores al 50% del valor sanguíneo, siendo aún más baja en los procesos sépticos.

El estudio bacteriológico es indispensable y nos confirmará la etiología, individualizando el germen causal. El estudio directo mediante una tinción de Gram nos permitirá individualizar rápidamente la morfología del germen sin esperar el cultivo y será de gran utilidad en aquellos casos en que los cultivos puedan estar inhibidos por el uso de antibióticos previos. El medio de cultivo habitual es agar-sangre, pero para el estudio de neisseria, gonorrea, haemophilus (agar chocolate) u hongos (medio de Sabouraud) o micobacterias, deben ser usados medios de cultivos específicos.

Técnica de la Punción Articular.

Deben tomarse todas las medidas de asepsia necesarias para puncionar una articulación: preparación de la piel, lavado con agua y jabón, pincelación con antiséptico (por ejemplo: povidona yodada, alcohol yodado, merthiolate, etc.), aislamiento del campo con paños estériles, lavado quirúrgico de manos y uso de guantes estériles por parte del médico. El procedimiento

consiste en introducir una aguja de calibre adecuado en la cavidad articular y extraer la mayor cantidad posible de líquido sinovial; ello ayuda a descomprimir la cavidad articular.

El sitio de punción de la rodilla: cuadrante súperoexterno o súperointerno, 1 cm. por sobre y por fuera o dentro de la rótula. Si se desea usar anestesia local se hace una pápula con dimecaína al 1% o 2% en la piel, se infiltra con anestesia local el celular y la cápsula, hasta caer dentro de la articulación.

En la cadera, el sitio de punción será 1,5 cm. por debajo del ligamento inguinal a 1 cm. por fuera de la arteria femoral que se identifica por palpación de su latido.

Diagnóstico Diferencial.

Debe plantearse con otros procesos inflamatorios articulares agudos:

- Enfermedad reumática activa (artritis migratorias).
- Artritis por cristales (gota o pseudogota).
- Artritis reumatoidea mono-articular.
- Artritis traumática.
- Procesos infecciosos periarticulares de partes blandas.
- Osteomielitis aguda.

Tratamiento.

El tratamiento de las artritis piógenas debe ser considerado como de urgencia. Incluye las siguientes indicaciones:

- Tratamiento antibiótico.
- Drenaje del exudado purulento.
- Inmovilización de la articulación afectada.
- Reposo del paciente.
- Rehabilitación.

El tratamiento antibiótico se indicará de acuerdo al germen causal; el cuadro clínico y el estudio bacteriológico con Gram, cultivo y antibiograma nos enseñarán el germen y el antibiótico adecuado.

Recordemos que la gran mayoría de las artritis sépticas son producidas por estafilococo dorado, por lo cual una vez hecho el diagnóstico clínico y tomadas las muestras bacteriológicas se indicará un tratamiento con cloxacilina endovenosa en dosis de 150 a 200 mg. por kilo de peso o 1 gramo cada 6 horas en el adulto.

En caso de gonococo o estreptococo el antibiótico de elección será Penicilina G en dosis de 100 a 200 mg. por kilo de peso o 2 millones de unidades cada 6 horas i.v.. en el adulto. El drenaje del exudado puede ser realizado mediante drenaje quirúrgico con artrotomía, por punciones articulares aspirativas repetidas o por artroscopía. El método de elección es el drenaje quirúrgico, dejando un sistema de lavado articular con suero fisiológico por un período de 5 a 10 días; las punciones articulares pueden ser insuficientes y no están indicadas en infecciones por estafilococo o artritis muy agresivas. En las artritis sépticas de cadera, donde la destrucción de la articulación es inminente por el daño cartilaginoso y necrosis de la cabeza femoral por daño vascular, la artrotomía es obligatoria y urgente.

En el lactante, especialmente, pero también en el adulto, la destrucción de la cabeza y cuello femoral con distensión de la cápsula articular pueden producir una luxación de la cadera, de pésimo pronóstico funcional.

Consideraciones sobre algunas artritis sépticas:

- Artritis gonocócica: es más frecuente en adultos jóvenes y puede aparecer algunos días a pocas semanas después de una uretritis gonocócica tratada en forma inadecuada. Puede haber compromiso oligoarticular o monoarticular con las características de una artritis piógena aguda. El cultivo del gonococo es difícil, pero el Gram puede mostrar el diplococo Gram negativo. El antibiótico de elección es la penicilina, que se trata en forma conservadora, sin drenaje quirúrgico. La inmovilización en posición funcional es imperiosa.

- Artritis sifilítica: son excepcionales. Ocasionalmente, la hemos visto en recién nacidos de madre sifilítica. Recordemos que la sífilis terciaria puede producir una artropatía de Charcot en el adulto.
- Artritis brucelósica: es poco frecuente. El segmento más comprometido es la columna (espondilitis brucelósica), por lo tanto se la debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial con otras espondilitis. La tetraciclina es el tratamiento de elección.
- Artritis tífica: se presenta habitualmente en el período de la convalecencia de una tifoidea. De todas las ubicaciones articulares, la vertebral es la más frecuente (espondilitis tífica).

Endocarditis Infecciosa.

Es una enfermedad infecciosa que se asienta en el endotelio vascular o en el endocardio ventricular y que se caracteriza por la formación de verrugosidades constituidas por colonias de gérmenes que se alojan en redes de fibrina y que pueden destruir los aparatos valvulares, producir abscesos en el corazón, perforar las paredes endoteliales, producir un cuadro septicémico, embolias sépticas y, finalmente, causar una respuesta inmunológica sistémica.

Cuando el endotelio se encuentra intacto es muy difícil que se adhieran bacterias a la pared interna del vaso, pero si se encuentra dañado se constituye en un potente estímulo trombogénico, lo que predispone fácilmente a la formación de vegetaciones infectadas. La lesión endotelial puede iniciarse por condiciones hemodinámicas que produzcan flujos turbulentos por estenosis o insuficiencia valvulares o vasculares o bien por comunicaciones anormales entre dos cámaras de diferente presión.

El impacto de la columna sanguínea sobre válvulas deformadas las predispone a infectarse, lo que explica la preferencia de los injertos de endocarditis en las caras auriculares de la válvula mitral y tricúspide y en las caras ventriculares de las válvulas sigmoideas. El choque de flujos turbulentos sobre las superficies endocárdicas favorece en esos sitios el asiento de lesiones endocárdicas.

Las manifestaciones clínicas de la endocarditis se pueden agrupar en:

1. Manifestaciones de proceso infeccioso sistémico grave, de instalación aguda o subaguda.

2. Síntomas y signos consecutivos a embolias sépticas que pueden ser microembolias múltiples o macroembolias que condicionan infartos sépticos, con la posibilidad potencial de formación de abscesos en los órganos "blanco" de los procesos embólicos.

3. Manifestaciones inmunológicas (reacción antígeno-anticuerpo) producidas por la reacción del sistema inmunocompetente al germen infectante.

4. Manifestaciones que son consecuencia de la destrucción valvular y la sobrecarga hemodinámica consecutiva o de la extensión del proceso séptico hacia áreas circunvecinas (pericarditis, bloqueo AV, etc.).

Osteomielitis.

La osteomielitis es una inflamación o hinchazón del tejido óseo que suele producirse como resultado de una infección. La osteomielitis, o infección del hueso, puede tener diferentes causas y afectar a niños y adultos. Algunas de las causas de la osteomielitis incluyen las siguientes:

- Puede producirse como resultado de una infección bacteriana en la corriente sanguínea, denominada bacteriemia o sepsis, que se propaga al hueso. Este tipo de osteomielitis es más común en bebés y niños, y suele afectar a los huesos largos como el fémur (hueso del muslo) o el húmero (hueso de la parte superior del brazo). En los adultos, la osteomielitis aparece a menudo en las vértebras de la columna. La causa de la infección sanguínea suele ser el estafilococo áureo, aunque puede ser otro tipo de bacteria u organismo fúngico.
- Puede ser también el resultado de una infección cercana debida a una lesión traumática, inyecciones frecuentes de medicamentos, un procedimiento quirúrgico o el uso de una prótesis. Además, las personas que tienen diabetes que sufren ulceraciones del pie son más propensas a contraerla. En cualquiera de estos casos, el organismo tiene un portal de entrada directo al hueso afectado.
- Las personas cuyo sistema inmunológico está debilitado son más propensas a desarrollar osteomielitis. Esto incluye personas que padecen la enfermedad de células falciformes, el

virus de inmunodeficiencia humana (su sigla en inglés es HIV) o que reciben medicamentos inmunosupresores como la quimioterapia o los esteroides.

La osteomielitis puede manifestarse de forma repentina, lenta y leve o bien puede tratarse de un problema crónico, según el origen de la infección. Puede afectar a personas de todas las edades, desde bebés y niños hasta adultos. Es más común en los bebés, niños y adultos de edad avanzada. Afecta más a los hombres que a las mujeres. La población con mayor riesgo incluye las personas cuyo sistema inmunológico se encuentra debilitado.

Los síntomas de la osteomielitis varían según la causa de la infección y si la infección se ha manifestado de forma repentina o paulatina. A continuación, se enumeran los síntomas más frecuentes de la osteomielitis. Sin embargo, cada individuo puede experimentar los síntomas de una forma diferente. Los síntomas pueden incluir:

- Fiebre (que puede ser alta cuando la osteomielitis es el resultado de una infección sanguínea).
- Dolor y aumento de la sensibilidad en la zona afectada.
- Irritabilidad.
- Sentirse enfermo.
- Hinchazón en la zona afectada.
- Enrojecimiento en la zona afectada.
- Calor en la zona afectada.
- Dificultad para mover las articulaciones cercanas a la zona afectada.
- Dificultad para cargar peso o caminar.
- Una nueva forma de cojear.
- Rigidez de la espalda (cuando afecta a las vértebras).

Los síntomas de la osteomielitis pueden parecerse a los de otras condiciones o problemas médicos. Siempre consulte a su médico para el diagnóstico.

2.4 Tipos de Hipersensibilidad.

Gell y Coombs describieron cuatro tipos de reacciones hipersensibles:

Tipo I. Los mastocitos comprometen inmunoglobulinas E (IgE) por medio de sus receptores Fc. Si subsecuentemente un alérgeno, por unión con dos moléculas de inmunoglobulina E (IgE) se vincula a los receptores Fcε, los mastocitos desgranulan y liberan los mediadores que producen reacciones alérgicas. La hipersensibilidad suele aparecer en caso de un contacto repetido con el alérgeno.

Ejemplos de reacciones alérgicas del tipo I:

- Anafilaxis
- Asma atópica
- Eczema atópico
- Alergia a los medicamentos
- Fiebre del heno

Tipo II. El anticuerpo inmunoglobulina G ó M (IgG o IgM) se dirige contra el antígeno sobre sus propias células, o contra anticuerpos extraños, tal como los que se adquieren después de una transfusión de sangre. Esto puede provocar una acción citotóxica por células líticas, o lisis mediado por el sistema complementario.

Enfermedades que manifiestan hipersensibilidad tipo II:

- Anemia hemolítica autoinmune
- Síndrome de Goodpasture
- Enfermedad hemolítica del recién nacido
- Miastenia gravis
- Pénfigo

Tipo III. Complejos inmunitarios (antígeno y comúnmente IgG o IgM) se depositan en el tejido. El complemento se activa y las células polimorfonucleares (en menor grado monocitos) son atraídos, ocasionando inflamación local y daño tisular. Los tipos de enfermedad se clasifican en enfermedad aguda y crónica del suero, y la reacción Arthus.

Ejemplos de enfermedades inmunes humanas complejas:

- Poliarteritis nudosa
- Glomerulonefritis post-estreptocócica
- Lupus eritematoso sistémico

Tipo IV. Células T, sensibilizadas al antígeno, liberan linfoquinas al contacto secundario con el antígeno. Las citoquinas inducen una respuesta inflamatoria, y activan y atraen los macrófagos, que liberan mediadores inflamatorios. Los anticuerpos producidos contra antígenos celulares fijos o antígenos de tejido son comúnmente autoanticuerpos; con menor frecuencia son producidos contra antígenos extrínsecos. Se reconocen diversas formas de hipersensibilidad tipo IV (también llamada hipersensibilidad retardada): hipersensibilidad al contacto, hipersensibilidad del tipo tuberculina, e hipersensibilidad granulomatosa.

Enfermedades que manifiestan hipersensibilidad granulomatosa tipo IV:

- Enfermedad de Crohn
- Lepra
- Tuberculosis
- Sarcoidosis
- Esquistosomiasis

Ejemplo de enfermedades humanas causadas por auto-anticuerpos:

- Anemia hemolítica autoinmune
- Purpura trombocitopénica autoinmune
- Penfigoide bulloso
- Glomerulonefritis (síndrome de Goodpasture)
- Enfermedad de Grave (hipertiroidismo)

- Diabetes mellitus insulina-resistente
- Miastenia gravis
- Pénfigo vulgar
- Anemia perniciosa

2.5 Histaminas. Distribución y Biosíntesis⁵.

La histamina está distribuida de manera de manera amplia, aunque quizá desigual, en todo el reino animal y forma parte de muchos venenos, bacterias y plantas. Casi todos los tejidos de los mamíferos la contienen en cantidades que van de menos de 1 a más de 100 µg/g. Las concentraciones en plasma y otros líquidos corporales por lo común son pequeñísimas, pero en el líquido cefalorraquídeo (LCR) humano se halla en cantidades importantes. La célula cebada es el sitio predominante de almacenamiento de la histamina en casi todos los tejidos, la concentración de esta sustancia es particularmente grande en tejidos que contienen gran número de dichas células, como piel y mucosas del árbol bronquial y de las vías intestinales.

La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina, mediante la acción de la enzima descarboxilasa de L-histidina. Todos los tejidos de mamíferos que la contienen son capaces de sintetizarla a partir de la histidina, gracias a su contenido de descarboxilasa de L-histidina. El sitio principal de depósito de la histamina en casi todos los tejidos es la célula cebada, y en la sangre, el basófilo. Una y otra sintetizan histamina y la depositan en sus gránulos secretores. Los sitios de formación y almacenamiento de histamina fuera de las células cebadas incluyen células de epidermis, mucosa gástrica, neuronas en el sistema nervioso central (SNC), y células de tejidos en regeneración o con proliferación rápida.

Liberación y Funciones de la Histamina Endógena.

La histamina desempeña funciones fisiológicas importantes. Una vez descargada de los gránulos de almacenamiento por la interacción del antígeno en los anticuerpos de tipo inmunoglobulina E (IgE) en la superficie de la célula cebada, la histamina interviene

⁵ Goodman y Gilman. *Bases Farmacológicas de la terapéutica*. 11ª Edición. 2007; (24): 631.

decisivamente en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y alérgica. Sus efectos en el músculo liso de bronquios y vasos sanguíneos explican muchos de los síntomas de la reacción alérgica. Además, algunos fármacos de utilidad clínica inducen directamente en las células cebadas la liberación de histamina, lo cual explica algunos de sus efectos adversos.

Las células principales a las que están dirigidas las reacciones de hipersensibilidad inmediata son las cebadas y los basófilos. Como parte de la respuesta alérgica a un antígeno se generan anticuerpos reagínicos (IgE), que se unen a las superficies de las células cebadas y a los basófilos a través de receptores Fc de gran afinidad, que son específicos de la inmunoglobulina E (IgE). El receptor ϵ de Fc 1 (Fc epsilon receptor 1, Fc ϵ R1), está compuesto de una cadena α , una β y dos γ . Las moléculas de inmunoglobulina (IgE) actúan como receptores de los antígenos y por medio de Fc ϵ R1 interactúan con sistemas de transducción de señales de las membranas de las células sensibilizadas.

Innumerables sustancias, que incluyen un número grande de fármacos terapéuticos, incitan la liberación de histamina de las células cebadas de manera directa y sin sensibilización previa. Con gran frecuencia, surgen respuestas de este tipo después de inyecciones intravenosas de algunas categorías de sustancias, particular bases orgánicas como amidas, amidinas, compuestos de amonio cuaternario y piridina, piperidinas y alcaloides. La reacción también puede ser desencadenada por tubocurarina, succinilcolina, morfina, medios de contraste radiopacos y algunos expansores de plasma tipo carbohidrato. El fenómeno reviste una gran importancia clínica porque puede explicar reacciones anafilactoides inesperadas. El “síndrome del hombre rojo”, inducido por vancomicina y que afecta la mitad superior del cuerpo con hiperemia facial e hipotensión quizás sea mediado, por lo menos en parte y no por completo, por la liberación de histamina.

Entre los trastornos clínicos en que se libera histamina por reacción a otros estímulos están la criourticaria, urticaria colinérgica y urticaria solar, algunas de ellas incluyen respuestas secretoras específicas de las células cebadas y, como consecuencias, inmunoglobulina fijada por las células. Sin embargo, también se libera histamina siempre que surja una lesión celular

inespecífica de cualquier causa. El eritema y la urticaria que aparecen con el rascado de la piel es un ejemplo conocido.

2.6 Síndrome del Hombre Rojo.

El síndrome del hombre rojo se caracteriza más frecuentemente por un rash muscular o maculopapular en el cuello, cara, parte superior del tronco y extremidades superiores. También puede afectar a grandes áreas del cuerpo y a las extremidades inferiores, pudiendo haber taquicardia o bradicardia, incluso parada cardíaca. Otros signos característicos de este síndrome son aumento de la temperatura, hipotensión, prurito y rash eritematoso sobre todo en cara, cuello y espalda. En lactantes, el rash está asociado a disminución de la perfusión tisular, frialdad en extremidades, aumento de las necesidades de oxígeno y letargia (estado mental caracterizado por pérdida de la voluntad).

Este efecto adverso suele aparecer durante o inmediatamente después de la administración I.V. de vancomicina, generalmente es autolimitado y disminuye cuando se interrumpe la administración de la misma. En casos graves, es necesario el uso de corticoesteroides, antihistamínicos y otras medidas especiales⁶.

En la mayoría de los trabajos publicados, este síndrome se presenta tras la administración de este antibiótico por vía I.V. sin embargo, se ha descrito un caso donde la administración oral de vancomicina a un niño con colitis por *Clostridium difficile* produjo síntomas compatibles con el síndrome del hombre rojo. También se ha descrito la aparición de síndrome del hombre rojo tras la administración intraperitoneal de ésta.

La velocidad de infusión es un factor importante, así la incidencia del síndrome del hombre rojo es del 7,3% cuando la vancomicina se administra en menos de treinta minutos y aumenta al 35% cuando una dosis de 15 mg/kg es administrada en menos de diez minutos⁷. Vieron que cuando una dosis de 15 mg/kg de vancomicina se administra en un tiempo de una hora, la incidencia de signos compatibles con síndrome del hombre rojo es mucho mayor que

⁶ Levy M, Koren G, Dupuis L, Read S. *Vancomycin-induced red man syndrome*. Pediatrics 1990; 86: 572-80.

⁷ Healy D P, Sahai J V, Fuller S H, Polk R E. *Vancomycin-induced histamine release and red man syndrome: Comparison of 1 and 2 hour infusions*. Antimicrobs Agents Chemoter 1990; 34: 550-4.

cuando el tiempo de infusión es de dos horas. La reacción no se produce cuando se administra a una menor velocidad de infusión a pacientes que han sufrido esta reacción. Pero este factor no es el único responsable de la aparición del síndrome del hombre rojo, ya que también puede aparecer con la infusión lenta de vancomicina.

2.7 Tratamiento para el Síndrome del Hombre Rojo.

Antihistamínico.

Difenhidramina:

Es un antihistamínico, sedante e hipnótico, un medicamento anticolinérgico con efectos antimuscarínicos, descubierto como alternativa sintética de la escopolamina.

La difenhidramina bloquea el efecto de la histamina a nivel del receptor transmembranal H₁. El efecto resultante es una reducción de la contracción del músculo liso, haciendo que la difenhidramina sea una opción frecuente en el tratamiento de la rinitis alérgica, urticaria, cinetosis, así como la picadura de insectos.

En los años 1960, se descubrió que la difenhidramina inhibe la recaptación del neurotransmisor serotonina. Este descubrimiento inició una búsqueda de una forma viable de antidepresivos con una estructura y efectos similares, lo que conllevó al invento de la fluoxetina, un inhibidor selectivo de recaptación de Serotonina (ISRS).

Uso clínico

La difenhidramina es un antihistamínico de primera generación, antagonista de los receptores tipo H₁. Aunque es uno de los antihistamínicos más antiguos del mercado, es aún el más efectivo disponible en acción antihistamínica, demostrando una mayor efectividad que las presentaciones más recientes. Por ello, es frecuentemente usado cuando una reacción alérgica requiere tratamiento rápido y efectivo de una liberación masiva de histamina. A pesar de ello, la difenhidramina no siempre es el fármaco de preferencia en el tratamiento de alergias.

Se sabe que la difenhidramina tiene propiedades sedativas. Muchas de las nuevas antihistaminas que se han producido en el mercado vienen sin los efectos sedativos secundarios. El medicamento es también usado como ingrediente en pastillas para dormir,

aunque no mejora la calidad del sueño en niños. Algunos medicamentos, combinan la difenhidramina con acetaminofen (paracetamol).

La dosis máxima recomendada para la difenhidramina sin receta médica varía entre 50 mg (en los Estados Unidos y 100 mg (en el Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda y otros países). En algunos locales se requiere que el comprador presente su nombre y otros identificadores. Existen presentaciones tópicas de la difenhidramina, como las cremas, lociones, gel y aerosoles y se usan para el alivio de la urticaria. Es posible recaer en una sobredosis con este medicamento, el cual debe ser tratado por un personal de salud capacitado.

Reacciones Adversas.

Como ocurre con muchos otros antihistamínicos, la difenhidramina es un potente agente anticolinérgico. Por ello causa somnolencia como uno de sus efectos colaterales. Otros posibles efectos secundarios incluyen dificultad motora (ataxia), resequedad en la boca y garganta, una alta frecuencia cardíaca (taquicardia), visión borrosa debido a la falta de acomodación (cicloplegia), sensibilidad anormal a la luz (fotofobia), dilatación de la pupila (midriasis) y otros trastornos de la visión, retención urinaria, estreñimiento, dificultad para concentrarse, pérdida de la memoria a corto plazo, alucinaciones, confusión, disfunción eréctil y delirio. Algunos de estos efectos adversos no se perciben hasta que haya subsanado la somnolencia y la persona se encuentre en un estado de mayor alerta. La difenhidramina tiene también propiedades como anestésico local, especialmente en casos de alergia a otros anestésicos locales.

Las arritmias más comunes asociadas a la difenhidramina, en especial a una sobredosis, son la bradicardia sinusal, un intervalo S-T elongado y la contracción ventricular prematura. Algunas personas han reportado reacciones alérgicas a la difenhidramina en la forma de urticarias.

Además de su uso clínico, la difenhidramina es también empleado de manera recreacional como un potenciador de los opioides y del licor, así como para delirios. Los efectos alucinógenos de la difenhidramina se deben a que la droga es un antagonista de los receptores muscarínicos de la acetilcolina en el sistema nervioso central (SNC) y autonómico, inhibiendo la transducción de señales celulares.

La mezcla de medicamentos con antihistamínicos sedativos sin la aprobación de un profesional de la salud entrenado puede resultar mortal, en especial a dosis mayores de las recomendadas, como es el caso de aquellos que abusan de sustancias médicas.

Glucocorticoides Endógenos⁸.

Tienen efectos amplios debido a que influyen en la función de la mayoría de las células en el cuerpo. Los principales efectos metabólicos de la secreción o administración de glucocorticoides se deben a las acciones directas de estas hormonas en las células. Éstos reducen en gran medida las manifestaciones de la inflamación. Esto se debe a sus efectos sobre la concentración, distribución y función de los leucocitos periféricos y para sus efectos supresivos en las citocinas inflamatorias y quimocinas y otros mediadores lípidos y glucolípidos de inflamación.

La inflamación, a pesar de su etiología, esta caracterizada por extravasación e infiltración de leucocitos en los tejidos afectados. Estos acontecimientos son mediados por una serie compleja de interacciones con molécula de adhesión celular, particularmente sobre células endoteliales, y son inhibidos por glucocorticoides.

El aumento de los neutrófilos se debe tanto al incremento del flujo de entrada a la sangre a partir de la médula ósea como a la menor migración a partir de los vasos sanguíneos, lo que reduce la cantidad de célula en el sitio de la inflamación. La reducción en la cantidad de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos en la circulación es resultado de su movimiento del lecho vascular al tejido linfático.

Los glucocorticoides también inhiben la función de los macrófagos residentes y otras células presentadoras de antígeno. La propiedad de estas células para responder a los antígenos y mitógenos es reducida, notable y limita su propiedad para fagocitar y matar los microorganismos y producir factor de necrosis, además de sus efectos sobre la función de leucocitos, los glucocorticoides pueden influir en la respuesta inflamatoria en reducir las

⁸ Katzung, Bertram G. *Farmacología Básica y Clínica*. 8ª Edición. 2002; (39): 748-749

síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas que se originan de la activación de la fosfolipasa.

Grandes dosis de glucocorticoides se relacionan con el desarrollo de úlceras pépticas, posiblemente por supresión de la respuesta inmunitaria contra *Helicobacter pylori*. Además, promueven la redistribución de grasa en el cuerpo, con incremento en la grasa visceral, facial, de nuca y supraclavicular y al parecer antagonizan el efecto de la vitamina D sobre la absorción del calcio. Los glucocorticoides también ejercen importantes efectos sobre el sistema, hematopoyético, además de los efectos descritos sobre los leucocitos, incrementan la cantidad de plaquetas y de eritrocitos.

En ausencia de cantidades fisiológicas de cortisol, se deteriora la función renal (particularmente la filtración glomerular), la secreción de la vasopresina aumenta y se desarrolla incapacidad para excretar una carga de agua, de manera normal. Tienen efectos importantes sobre el desarrollo de los pulmones fetales. De hecho los cambios estructurales y funcionales en los pulmones cerca del término, incluyendo la producción del material pulmonar activo de superficie requerido para la respiración de aire.

Corticosteroides Sintéticos.

Los glucocorticoides han resultado fármacos importantes para utilizarlos en el tratamiento de muchos padecimientos inflamatorios, alérgicos, hematológicos y otros trastornos. Los esteroides farmacéuticos, suelen sintetizarse a partir de ácido cólico (que se obtiene del ganado) o de sapogeninas esteroides, en particular la diogestina y ecopenina que se encuentra en plantas de las familias *liliaceae* y *Dioscoreaceae*.

Los corticosteroides sintéticos en la mayoría de los casos se absorben de modo rápido y completo cuando se administran por vía oral aun cuando se transporta y metabolizan de manera similar a los esteroides endógenos, existen diferencias importantes. Las alteraciones en la molécula glucocorticoides influyen su afinidad por los receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides, así como su avidéz fijadora de proteicas, estabilidad de la cadena colateral, velocidad de reducción y productos metabólicos.

Los enfermos que reciben estos fármacos deben observarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de hiperglucemia, glucosuria, retención de sodio edema o hipertensión, hipopotasemia, úlcera péptica, osteoporosis o infecciones ocultas. Las dosis deben mantenerse tan bajas como sean posibles y administrarse en dosis intermitentes (cada tercer día) y emplearse cuando puedan obtenerse resultados terapéuticos satisfactorios en este esquema. En los pacientes que se mantienen con dosis relativamente bajas de corticosteroides, pueden requerirse un tratamiento complementario en momentos de estrés, como cuando se realizan procedimientos quirúrgicos u ocurren accidentes.

Cuando se necesita mantener concentraciones plasmáticas de corticosteroides continuamente elevadas, a fin de suprimir la ACTH, se requiere una preparación parenteral de lenta absorción o pequeñas dosis orales a intervalos frecuentes. Existen situaciones opuestas con respecto al uso de corticosteroides en el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos. La misma cantidad total administrada en unas cuantas dosis pueden ser más eficaz que cuando se administran en dosis más pequeñas o de manera parenteral con absorción lenta.

Los padecimientos autoinmunitarios graves que afectan los órganos vitales deben tratarse de modo enérgico, y el tratamiento deficiente es tan peligroso como el sobre tratamiento. A fin de reducir al mínimo la acumulación de los complejos inmunitarios y el flujo de entrada de leucocitos y macrófagos, al principio se requiere 1mg/Kg./día de prednisona en dosis divididas. Estas dosis se mantienen hasta que las manifestaciones graves respondan. La dosis puede entonces reducirse gradualmente.

Cuando se requieren grandes dosis durante periodos prolongados, puede emplearse la administración alternada del compuesto cada tercer día después de que se ha logrado el control.

APARTADO III

HIPÓTESIS Y DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Hipótesis.

Una infusión rápida de vancomicina IV produce el Síndrome del Hombre Rojo.

3.2 Diseño Metodológico

3.2.1 Tipo de estudio.

El presente estudio es de tipo Retrospectivo Descriptivo.

3.2.2 Descripción del ámbito de estudio.

El estudio se llevó a cabo en las salas de Ortopedia y Neonato del Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Páiz, ubicado en el Reparto Belmonte, Km. 6 Carretera Sur, Managua.

3.2.3 Universo y muestra.

Universo.

Se revisaron 98 expedientes clínicos, donde tomamos nuestro universo que lo conforman 30 pacientes que tuvieron como tratamiento vancomicina, ya sea de primera línea o complementario con otros antibióticos.

Muestra.

La muestra está constituida por 5 pacientes que presentaron síndrome del hombre rojo por administración de vancomicina.

3.2.4 Criterios de Inclusión.

Se incluyó a pacientes con diagnósticos que están dentro de las indicaciones de vancomicina, y se les administró el medicamento.

3.2.5 Criterios de Exclusión.

Se excluyeron a pacientes que, presentando las enfermedades a las cuales está indicada vancomicina, ésta no fue administrada.

4.1 Enumeración de Variables.

Variables Dependientes.

- Tratamiento.
- Dosis.
- Infusión.
- Reacción Adversa Medicamentosa.

Variables Independientes.

- Edad.
- Sexo.
- Diagnóstico.

4.2 Operacionalización de Variables.

Variable	Concepto	Indicadores	Categoría
Edad.	Tiempo transcurrido en años, meses y días, desde el nacimiento.	Años.	0 – 14 Años.
Sexo.	Expresión de identidad de género de una persona, ya sea masculino ó femenino.	Femenino. Masculino.	–
Diagnóstico.	Determinación del carácter de una enfermedad mediante el examen de sus signos.	Infecciones Estafilocócicas.	–
Reacción Adversa Medicamentosa.	Cualquier efecto perjudicial o indeseado tras la administración de una dosis de un fármaco normalmente utilizado para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento.	Síndrome del Hombre Rojo (SHR).	Leve. Moderado. Severa.
Tratamiento.	Antibiótico y manejo recibido durante la hospitalización.	Vancomicina.	Adecuado. Inadecuado.
Dosis.	Cantidad de un agente terapéutico o producto químico que se prescribe para conseguir una determinada acción.	–	Correcta. Incorrecta.
Infusión.	Acción y efecto de infundir	–	Lenta. Rápida.

5.1 Materiales y Métodos.

Materiales para recolectar información.

Páginas webs, Fichas, Textos Paralelos, Resúmenes, Revisión de Expedientes.

Materiales para procesar la información.

Tablas de Word y Gráficos de Excel.

Métodos según el Tipo de estudio.

Según el tipo de estudio, el método utilizado es cualitativo-cuantitativo. Para el análisis cuantitativo de los resultados se utilizó el programa Excel y se procede con estos resultados nuestra presentación cualitativa.

APARTADO IV
RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1 Resultados.

Durante el periodo de investigación, se registró un total de 30 pacientes ingresados en las salas de Ortopedia y Neonato del Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Páiz con diagnósticos de Osteomielitis, Artritis Séptica y Sépsis Quirúrgica, siéndoles administrado vancomicina.

De estos 30 pacientes, 8 eran de Neonato, de los cuales ninguno presentó reacción adversa y 22 eran de Ortopedia, del cual 5 presentaron reacción, siendo ésta sala más vulnerable de que se presente el síndrome del hombre rojo (ver Tabla 5, anexo #7).

El tiempo de infusión es uno de los puntos cruciales en la investigación debido que se ha demostrado que por una infusión rápida de vancomicina puede presentarse la reacción. El tratamiento fue administrado en un tiempo menor de una hora con una infusión de 42 gotas, lo que significa que el goteo del medicamento era demasiado rápido (ver Tabla 4, anexo #6).

Otro factor de riesgo además de la infusión rápida es el exceso de dosis, el cual se encontró 1 paciente con diagnóstico de Sepsis Quirúrgica, le fue administrado una dosis de vancomicina de 200 mg el primer día, luego se modificó la dosis a 167 mg por haber presentado la reacción adversa (ver Tabla 3, anexo #5).

4.2 Análisis de Resultados.

La muestra representativa de éste estudio, está constituida por cinco pacientes encontrados en la sala de ortopedia del Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Páiz, todos ellos presentaron el Síndrome del Hombre Rojo causado por la administración de vancomicina.

El personal que labora en el hospital tiene muy poca información sobre el síndrome del hombre rojo, de acuerdo a las entrevistas realizadas a los jefes de salas como son la de neonato, ortopedia e infectología, sus respuestas eran, que habían visto la reacción pero no tenían mayor referencia de ésta debido a que es una de las reacción infrecuentes de la vancomicina.

Según el consumo registrado en farmacia de vancomicina, neonato y ortopedia son las salas con mayor demanda. Estableciendo diferencia entre las salas de neonato y ortopedia encontramos que la mayor incidencia del síndrome de hombre rojo esta en ortopedia provocada por las siguientes causas:

- En neonato la administración de vancomicina es a partir de 10 días de nacido en cambio en ortopedia encontramos niños de 2 años a 12 años de edad.
- La vancomicina es administrada solo en los diagnósticos de artritis séptica en la sala de neonato y en ortopedia se puede encontrar diferentes indicaciones como osteomielitis, sepsis quirúrgica y otras infecciones por estafilocos.
- El monitoreo a los pacientes en el área de neonato es de forma constante por médicos y enfermeras mientras que en ortopedia los pacientes se quedan al cuidado de los padres o responsable que lo cuidan, es posible que en algunas ocasiones estos hallan manipulado la guía de suero.

Al evaluarse la relación edad, sexo y diagnóstico del paciente no se logró establecer asociación causal, mientras que la administración de vancomicina intravenosa por goteo rápido constituye el primer factor de riesgo ya que se ha establecido en las farmacologías, que el tiempo de infusión para administrar vancomicina por vía intravenosa debe ser no menor de 45 minutos con una concentración de 5mg/ml.

En nuestra muestra de 5 pacientes, se presentaron 4 pacientes con el síndrome del hombre rojo causado por una infusión rápida, estos eran niños con edad de 2 a 12 años. Dentro de los casos presentados dos niños con edades de 1 y 2 años estaban internados en el periodo del 2008 y por falta de orientación del médico al indicar la aplicación del tratamiento al personal de enfermería se administró en una duración de ½ hora y la otra en 45 minutos dando como consecuencias la reacción adversa del hombre rojo.

El otro niño con diagnóstico de Sepsis Quirúrgica de 5 años de edad estuvo en el hospital 6 días y la duración del tratamiento fue de 4 días, éste presentó reacción por exceso de dosis porque la primera aplicación del tratamiento fue de 200 mg IV cada 8 horas pero al momento de presentar la reacción en el informe clínico se registra un ajuste de dosis cambiándola a 167 mg IV cada 8 horas.

Otra de las causas encontradas en nuestro estudio fue presentada por uno de los pacientes de 8 años de edad, con un diagnóstico de Osteomielitis, con estancia en el hospital de 16 días, cumpliendo 10 días de tratamiento con vancomicina y que por razones desconocidas los familiares manipularon la guía del suero para acelerar el proceso de infusión, causando la aparición del síndrome del hombre rojo, al tercer día de tratamiento, registrándose en el expediente clínico como una alergia.

Una niña de 12 años con diagnóstico de sepsis quirúrgica, estuvo en el hospital 10 días, al inicio su tratamiento fue con Clindamicina (485 mg IV cada 6 horas) siendo ésta omitida por resultados de cultivo y por presentar antecedentes de alergia a Penicilinas. Al segundo día, le cambian el tratamiento y le comienzan a administrar Gentamicina (160 mg IV cada 24 horas) mas Vancomicina (640 mg IV cada 8 horas) el cual duró 7 días. La reacción se le presentó el primer día en que se le administró la vancomicina.

Todos los casos que presentaron la reacción fueron tratados con definhidramina al momento en que presentaron la afectación, esto no fue motivo de retirar el tratamiento ya que se administran de manera simultánea sin presentar ningún problema.

APARTADO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones.

1. El Hospital no posee ningún programa de Farmacovigilancia en el cual reportar cualquier tipo de problema relacionado con los medicamentos.
2. La principal causa del síndrome del hombre rojo como reacción adversa de la vancomicina, es la infusión rápida, por ende la hipótesis planteada es acertada.
3. Al entrevistar a los Jefes de salas se obtuvieron resultados de que, la información que poseen es poca, ya que solo conocen que la vancomicina produce el síndrome del hombre rojo sin saber las otras complicaciones que ocasiona.
4. En la sala de Neonato se encuentra una diferencia principal, que es el monitoreo constante entre médicos y enfermeras con el paciente, mientras que en Ortopedia el control es esporádico, presentándose manipulación del paciente o del responsable del niño.

5.2 Recomendaciones.

1. Con éste estudio se recomienda al Director del Hospital y Docencia, que brinden capacitaciones al personal médico y de enfermería sobre reacciones adversas medicamentosas, para posibles prevenciones y cuidado de los pacientes.
2. A los médicos, que reporten en los expedientes clínicos, cuando los pacientes presentan alguna reacción adversa causada por medicamentos, teniendo un mejor control sobre éstos y poder estudiarlos con más profundidad.
3. Al personal de enfermería, que tenga un monitoreo constante sobre el paciente evitando complicaciones relacionadas al tratamiento.
4. A la Licenciada de Farmacia, que no solamente lleve un control del consumo de los medicamentos, sino que tenga una mejor información de que salas presenta problemáticas con el uso de vancomicina.
5. Al personal en general, seguir las especificaciones establecidas en las farmacologías sobre la dilución de la vancomicina (5mg/ml), su dosificación según el índice corporal del niño y con un goteo o infusión no menos de 45 minutos.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía.

1. Días de Rada B. S, Asanza Perea J. R., García Quetglas E., et al. *Glucopéptidos: Vancomicina y Teicoplanina*. *Medicine*. 1998; 7 (72): 3329- 3336.
2. Goodman y Gilman. *Bases Farmacológica de la terapéutica*. 11ª Edición, Editorial McGraw-Hill Internacional, 2007; (46):1193-1194.
3. Healy D P, Sahai J V, Fuller S H, Polk R E. *Vancomycin-induced histamine release and red man syndrome: Comparision of 1 and 2 hour infusions*. *Antimicrobs Agents Chemoter* 1990; 34: 550-4.
4. Hernández, Sampieri. Roberto. *Metodología de la Investigación*, 4ª Edición, México, Editorial McGraw-Hill, 2006.
5. Katzung, Bertram G. *Farmacología Básica y Clínica*. 8ª Edición. 2002; (39): 748-749.
6. Lundstram T. S., Sobel J. D. *Antibióticos para Infecciones Bacterianas grampositivas*. *Infect Dis Clin NA*. 200; 14 (2): 463- 474.
7. Levy M, Koren G, Dupuis L, Read S. *Vancomycin-induced red man syndrome*. *Pediatrics* 1990: 86: 572-80.
8. Montañéz Pauls, Belén. Tesis Doctoral. Valencia 2008.
9. Rodríguez, Carranza. Rodolfo. *Vademécum Académico de medicamentos*. 4ª edición, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2005.
10. [htt://wikipedia.com/vancomicina](http://wikipedia.com/vancomicina)

ANEXOS

Figura 1. Esquema de estructuras bacterianas que incluye pared, membrana, ribosoma y ácidos nucleicos, conjuntamente con algunos ejemplos de antimicrobianos que actúan a esos niveles. Ver pag. 7.

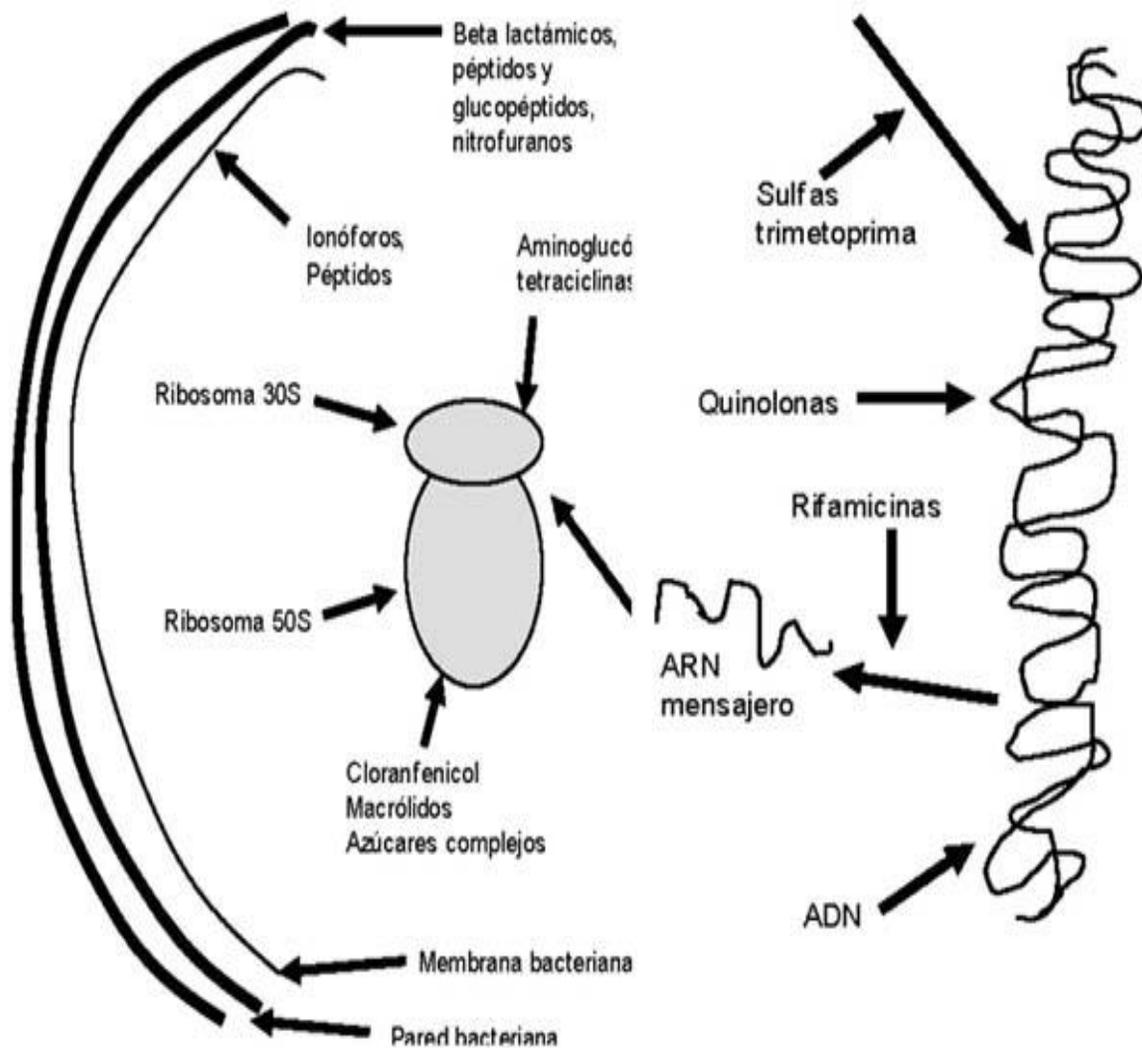
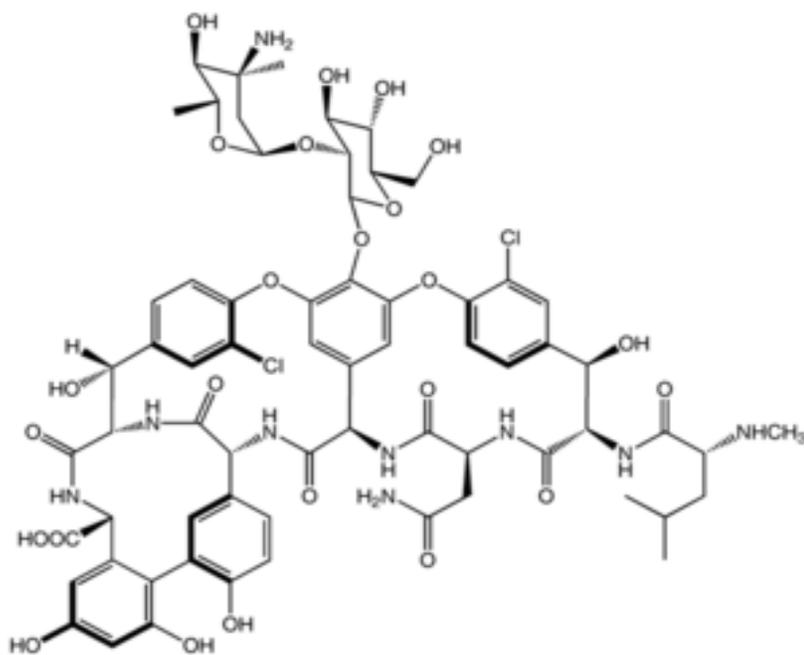


Figura 2. Fórmula estructural de la Vancomicina. Ver pag. 10.



FUENTE: <http://wikipedia.com/vancomicina>

Tabla 1. CMI de la vancomicina para algunas bacterias.

Espectro antibacteriano de la vancomicina (CMI mg/L)	
Cocos gram(+)	Bacilos gram(+)
S. pyogenes	Clostridium
0.06-0.5	0.25-16
S. agalactiae	Liateria
0.03-2	0.25-4
Enterococcus	Bacillus
0.05-4	0.25-4
S. pneumoniae	C. Jeikeium
0.15-1	0.2-2
S. aureus	Propionibacterium
0.25-2	0.25-2
S. epidermidis	Bacilos gram(-)
0.03-16	C. meneingossepticum
Estreptococos del grupo Viridians	16-25
0.25-2	Borrelia burgdorferi
Peptococcus	0.5-2
0.06-1	
Peptotryptococcus	
0.25-64	

FUENTE: Montañéz Pauls, Belén. Tesis Doctoral. Valencia 2008

Tabla 2. Edades y Sexos de los pacientes que presentaron reacciones adversas medicamentosas por vancomicina.

Edad	Sexo		RAM
	Masculino	Femenino	
1 años	1	0	SP
2 años	1	0	SP
5 años	1	0	SP
8 años	0	1	SP
12 años	0	1	SP

SP: Si Presentó.

FUENTE: Expedientes clínicos.

Tabla 3. Duración del Tratamiento con patologías en las cuales está indicada la vancomicina, mostrando si se presentó reacción adversa medicamentosa.

Patología	Dosis	Duración	RAM
Artritis séptica	135mg IV c/6h	13 días	NP
Artritis séptica	140mg IV c/6h	21 días	NP
Sépsis quirúrgica	200mg IV c/8h	4 días	SP
Osteomielitis	270mg IV c/8h	7 días	NP
Sépsis quirúrgica	640mg IV c/8h	5 días	NP

RAM: reacción adversa medicamentosa.

NP: no presentó.

SP: si presentó.

FUENTE: Expedientes clínicos.

Tabla 4. Tiempos de infusión en las cuales se presenta reacción adversa medicamentosa.

Fármaco	Tiempo de infusión.	RAM
Vancomicina	½ h-42 gotas	SP
Vancomicina	1 h-42 gotas	SP
Vancomicina	45 min-42 gotas	NP
Vancomicina	1 h-42 gotas	SP
vancomicina	1 h-42 gotas	SP

RAM: reacción adversa medicamentosa.

NP: no presentó.

SP: si presentó

FUENTE: Expedientes clínicos.

Tabla 5. Diferencias entre las salas de ortopedia y neonato, mostrando la incidencia de reacciones adversas medicamentosas.

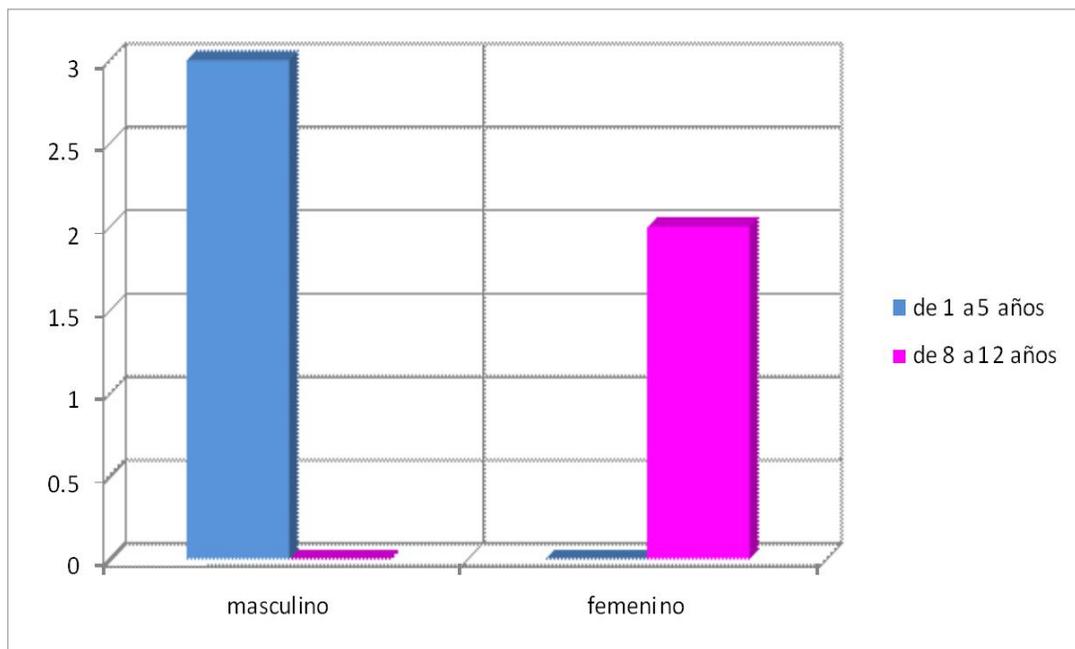
Sala de Ortopedia.				Sala de Neonato.			
Edad (años)	Patología	Tiempo de Infusión.	RAM	Edad (días)	Patología	Tiempo de infusión	RAM
1	Artritis séptica	½ h-42gt	Presentó	10	Artritis Séptica.	1h-42 gt	No presentó.
2	Artritis Séptica	45min-42gt	Presentó	10	Artritis Séptica	1h-42gt	No presentó
5	Sepsis Quirúrgica	1 h-42gt	Presentó	11	Artritis Séptica	1h-42gt	No presentó
8	Osteomielitis.	1 h-42gt	Presentó	15	Artritis Séptica	1h-42gt	No presentó
12	Sepsis Quirúrgica	1 h-42gt	Presentó	15	Artritis Séptica	1h-42gt	No presentó

RAM: reacción adversa medicamentosa.
gt.: gotas.

FUENTE: Expedientes clínicos.

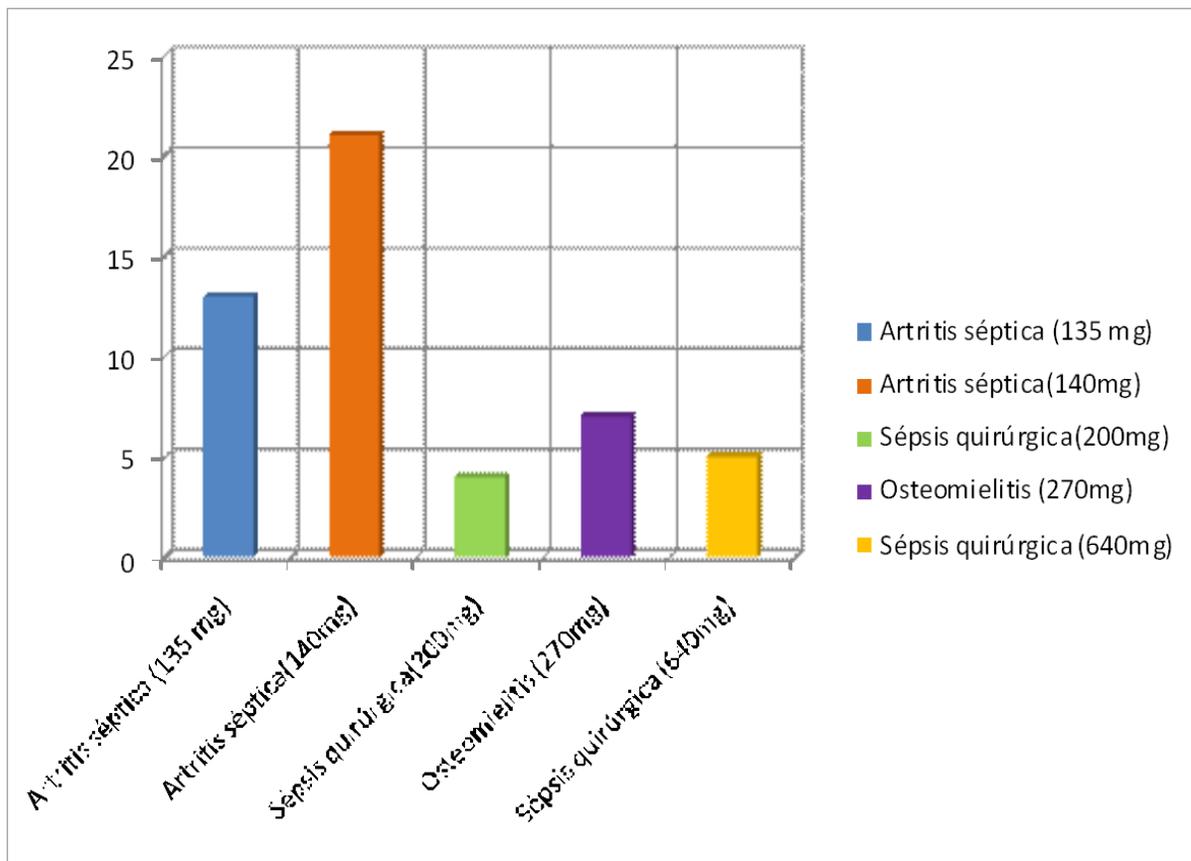
ANEXO #8

Gráfico 1. Se demuestra la cantidad de pacientes de sexo masculino y femenino que se obtuvieron durante la revisión de expedientes clínicos que presentaron síndrome del hombre rojo por vancomicina.



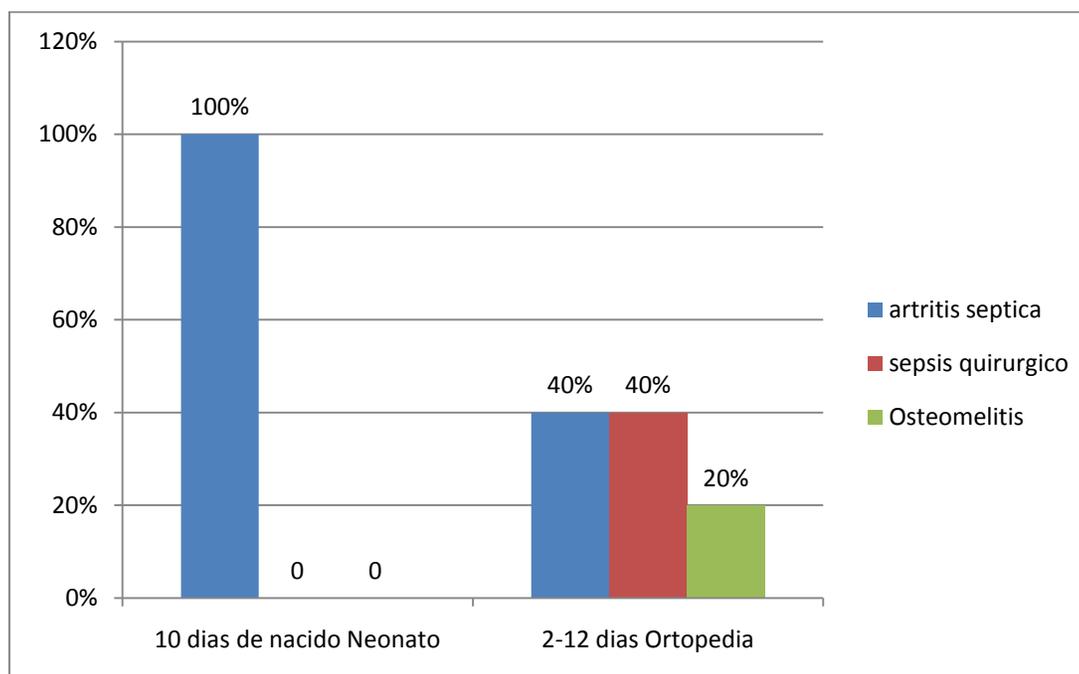
Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 2. Dosis indicadas a cada paciente, con sus respectivas patologías y duración del tratamiento.



Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 3. Diferencia entre las salas de Ortopedia y Neonato, reflejando la patologías que se atienden y las edades de los pacientes.



Fuente: Expedientes clínicos.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA**

ENTREVISTA.

A los Jefes de Salas:

1. ¿Sabe usted sobre el Síndrome del Hombre Rojo?
2. ¿Lo ha presenciado alguna vez?
3. ¿Cuál es la principal causa de que se presente el síndrome del hombre rojo con el uso de vancomicina?
4. ¿La dosificación influye en la presencia de la reacción?
5. ¿Cuáles son las patologías en las que aplican vancomicina?
6. ¿Cuánto dura la reacción?
7. ¿Cuál es el tratamiento que utilizan para contrarrestar la reacción?
8. ¿Puede quedar consecuencia en el paciente por haber presentado la reacción medicamentosa?

TABLA 6.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

2	M	Ortopedia	Artritis Séptica	Vancomicina	IV	140mgc/6h	21 dias	½ h 42 gotas	Ceftriaxona. Gentamicina. Difenhidramina.
5	M	Ortopedia	Sépsis Quirúrgica	Vancomicina	IV	200mgc/8h	4 dias	1 h 42gotas	Metronidazol. Gentamicina. Acetaminophen. Diclofenac.
1	M	Ortopedia	Artritis Séptica	Vancomicina	IV	135mgc/6h	13 dias	45 min 42 gotas	Gentamicina. Dicloxacilina. Metronidazol. Difenhidramina.
8	F	Ortopedia	Osteomielitis	Vancomicina	IV	270mgc/8h	10 dias	1 h 42 gotas	Diclofenac. Acetaminophen. Difenhidramina.
12	F	Ortopedia	Sépsis Quirúrgica	Vancomicina	IV	640mgc/8h	7 dias	1 h 42 gotas	Clindamicina. Ibuprofen. Gentamicina. Difenhidramina.

M: masculino.

F: femenino.

IV: intravenosa.

FUENTE: Expedientes Clínicos.