

Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2017-2018
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadoras:

Pilar López Broseta
Gemma Puig Comas
Carla Alonso Martínez
Laura Borràs Trias



Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA

HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2017-2018
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadoras

Pilar López Broseta

Vocal de residentes de la SCFC (2016-2018)

Gemma Puig Comas

Vocal de residentes de la SCFC (2017-2019)

Carla Alonso Martínez

Vocal de residentes de la SCFC (2018-2020)

Laura Borràs Trias

Vocal de la SCFC



El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Los productos farmacéuticos mencionados deberán ser estrictamente prescritos y utilizados de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2019 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).
Berruguete 50. 08035 Barcelona.

ISBN: 978-84-17844-13-4
Depósito Legal: M-20931-2019

PRÓLOGO

Un año más presentamos el libro de los casos clínicos de los residentes de Farmacia Hospitalaria expuestos a lo largo del curso de formación continuada de la *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* 2017-2018 celebrado en la *Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears*. Se trata de la séptima edición y por tanto nos sentimos orgullosos de una iniciativa ya consolidada gracias al esfuerzo de los distintos vocales de residentes de la Junta de la Sociedad.

Si en la formación pregrado predomina la transmisión de conocimientos, la formación postgrado se basa en un asentamiento de esos conocimientos básicos y en la adquisición de conocimientos especializados, pero sobre todo en el aprendizaje de habilidades y el desarrollo de actitudes, que son los tres elementos clave de las competencias. Nuestra formación académica fragmentada en la que las diversas disciplinas se estudian de manera aislada no nos prepara para elaborar y entender las historias clínicas de los pacientes. Los conocimientos científicos predominaban sobre el razonamiento clínico. Durante el período de formación sanitaria especializada de postgrado con un enfoque claramente clínico, es cuando verdaderamente se percibe el valor de los conocimientos adquiridos en un contexto concreto donde el residente se encontrará ante la necesidad de resolver los problemas farmacoterapéuticos que plantean los pacientes reales. El objetivo en esta etapa es el desarrollo de competencias clínicas por encima de la transmisión ordenada de más conocimientos teóricos que, aunque seguirán incorporándose, lo harán de forma no estructurada, al hilo de la necesidad que marquen los casos de los pacientes con los que vaya encontrándose en la práctica diaria. En esta línea, el aprendizaje basado en problemas o casos clínicos, incentiva el desarrollo de una habilidad a partir de problemas o situaciones de salud similares a los que tendrán que enfrentarse en la realidad, y hace que el conocimiento se recuerde e integre mucho

mejor que si se adquiere por la exposición de un profesor en un entorno académico.

La tecnología nos ofrece indudablemente la posibilidad de acceder a formación continuada *online* de gran calidad con interesantes casos clínicos. Sin embargo, la formación presencial aporta el valor añadido del contacto con otras personas con las que compartimos profesión e inquietudes, que viven otras realidades distintas a la nuestra y que por tanto pueden enriquecer nuestra visión necesariamente limitada a nuestro contexto profesional concreto. El programa de formación continuada de la *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* pretende contribuir a la formación práctica de los futuros especialistas en el desarrollo de sus competencias clínicas mediante la presentación de casos clínicos sin olvidar el desarrollo de sus habilidades comunicativas e interpersonales que resultarán tan importantes en su futuro profesional.

Más allá de este doble objetivo el programa tiene también un importante componente lúdico y de socialización. La época de la residencia es una de las mejores etapas de la vida profesional y ofrece la posibilidad de conocer a personas con las que no coincidimos diariamente que serán muy útiles e importantes en nuestro futuro profesional y en ocasiones también personal. Con nuestra cita periódica en “La Academia” pretendemos propiciar el intercambio directo de experiencias como parte significativa o complementaria a la formación académica y contribuir así a generar una cierta red entre los actuales residentes y futuros colegas de profesión.

De esta manera, cada año se invita a los residentes de Farmacia Hospitalaria de Catalunya a participar en las sesiones de casos clínicos, en las que se presentan 3-4 casos en cada una.

Para seleccionar los temas de los casos clínicos a desarrollar durante el curso se decidió incluir los grandes bloques de farmacoterapia que el *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) plantea en sus programas de formación considerándolo un buen modelo para garantizar la variedad en los temas y tipos de pacientes y que así los asistentes puedan revisar a lo largo del curso distintas patologías y su abordaje farmacológico. Los 12 temas que se asignan previamente a los participantes son: Aparato Digestivo, Reumatología, Nefrología, Enfermedades Infecciosas,

Onco-hematología, Neurología, Pediatría, Aparato Respiratorio, Cardiología, Paciente Crítico, Paciente Crónico y Nutrición.

Los casos clínicos expuestos muestran situaciones habituales de distinta complejidad, que se presentan en diferentes ámbitos asistenciales y áreas médicas, reflejando el trabajo e implicación del farmacéutico en los distintos equipos multidisciplinares. Sirven de herramienta de actualización en temas de farmacoterapia, pero además aportan una visión clínica de los tratamientos, las patologías y las necesidades de los pacientes.

Una vez finalizado el Curso de Formación Continuada, los residentes redactan los casos para posteriormente ser publicados en este recopilatorio. La estructura a seguir se basa en el método SOAP (*Subjective, Objective, Assessment, Plan*), descrito por Lawrence Weed, y basado en la historia clínica orientada por problemas o *problem-oriented medical record* (POMR) que permite la normalización de la metodología para la práctica clínica. Siendo una gran oportunidad para desarrollar aptitudes en una metodología de gran impacto en la estandarización de la historia clínica, y en el ámbito farmacéutico, de los problemas farmacoterapéuticos.

El hecho de poder redactar y recopilarnos en un libro es una fabulosa manera de plasmar todo el esfuerzo de los autores, de poder disfrutar de su lectura y de servir como fuente de estudio y de consulta en cualquier momento.

Quisiera finalmente agradecer a todos los residentes que han aportado casos clínicos, verdaderos protagonistas, su esfuerzo en la adaptación de los casos al formato de este libro y el cumplimiento de los plazos propuestos necesariamente para coordinar la edición. No podemos tampoco dejar de agradecer a sus tutores su colaboración desinteresada para la elaboración de este libro que esperamos resulte de utilidad a otros compañeros de profesión en su formación.

No quiero acabar sin agradecer sinceramente a AstraZeneca el compromiso con la *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* en este proyecto desde la primera edición y sin el cual no hubiera sido posible darle continuidad.

Cristina Roure Nuez

Presidenta de la SCFC

SUMARIO

Caso clínico 1

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE
CON ENFERMEDAD DE CROHN EN RECAÍDA 1
Ana Aretio Pousa, Ylenia Campos Baeta

Caso clínico 2

ANTICUERPOS PLOGÉNICOS..... 11
Adrián Siles Baena, Adrián Vilariño Seijas

Caso clínico 3

MÁS ALLÁ DEL PACIENTE CRÓNICO..... 19
Clara Salom Garrigues, Xavier Sánchez Fresquet

Caso clínico 4

TERAPIA CART. A PROPÓSITO DE UN CASO 29
Montserrat Rodríguez Reyes, Genís Castells Lao

Caso clínico 5

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA EN EL
POST-OPERATORIO DE RECAMBIO VALVULAR DE PRÓTESIS
MECÁNICA 39
María Nevot Blanc

Caso clínico 6

ANTIBIOTICOTERAPIA EN ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
(RPM) Y SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ (SNIP)..... 45
Laura Gómez Ganda, María Larrosa García

Caso clínico 7

PEOR EL REMEDIO QUE LA ENFERMEDAD 57
Mónica Sánchez Celma, Ariadna Comes Escoda

Caso clínico 8
SELEXIPAG EN HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA
A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 65
Ana Suárez-Lledó Grande, Toni Lozano Andreu

Caso clínico 9
MANEJO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DEL INTESTINO
CORTO 75
Sufian Aldirra Taha

Caso clínico 10
HIPERTENSIÓN Y EMBARAZO EN EL SÍNDROME URÉMICO -
HEMOLÍTICO ATÍPICO 83
Anna de Dios López, Pilar Ana López Broseta

Caso clínico 11
INTENTO AUTOLÍTICO CON QUETIAPINA EN PACIENTE
PEDIÁTRICO 95
Carla Alonso Martínez, Carlos Javier Parramón Teixidó

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CROHN EN RECAÍDA

Ana Aretio Pousa, Ylenia Campos Baeta
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Revisora

Edurne Fernández de Gamarra Martínez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de enfermedad de Crohn que ingresa en el hospital por una recidiva con lesiones en el colon.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica, idiopática, destructiva, progresiva y recidivante que cursa con lesiones parcheadas segmentadas que pueden afectar a cualquier parte del tracto digestivo desde la boca hasta el ano. En España se estima una prevalencia de 138 casos por cada 100.000 habitantes y el factor de riesgo más estudiado es el tabaquismo, que aumenta la incidencia y empeora el curso clínico de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, rectorragias y déficit nutricional, aunque puede cursar con manifestaciones extraintestinales como artropatías, inflamación ocular, lesiones cutáneas, litiasis renal o alteraciones hepáticas o biliares.

La clasificación fenotípica de la enfermedad más utilizada en nuestro medio es la clasificación de Montreal que se detalla en la tabla I.

El diagnóstico de la enfermedad se establece mediante datos clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos. El seguimiento

Tabla I. Clasificación de Montreal

<i>EDAD AL DIAGNÓSTICO</i>	<i>LOCALIZACIÓN</i>	<i>PATRÓN EVOLUTIVO</i>
A1: ≤16 años	L1: ileal	B1: no obstructivo-no fistulizante (inflama- torio)
A2: 17-40 años	L2: cólica	B2: obstructivo (fibroes- tenosante)
A3: > 40 años	L3: ileocólica	B3: fistulizante
	L4: gastrointestinal alta (se añade a cual- quiera de las anterio- res si está presente)	Añadir 'p' a cualquiera de las anteriores si exis- te participación perianal

de la enfermedad se lleva a cabo a través de la valoración clínica de los síntomas mediante índices. El más utilizado en la práctica clínica de nuestro medio es el Harvey-Bradshaw Index Score (HBI). Sin embargo, los estudios de los fármacos habitualmente utilizan como herramienta para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, el Crohn Disease Activity Index (más complejo).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 47 años con antecedentes de trastorno ansioso-depresivo, intervención quirúrgica de varices de las extremidades inferiores y enfermedad de Crohn que había sido diagnosticada hacía 20 años. Según la clasificación de Montreal inicialmente se manifestó como una enfermedad con patrón inflamatorio (A2L3B1) que ocho años después pasó a ser penetrante por una fístula recto-vaginal (A2L3B3). Posteriormente la paciente desarrolló también participación perianal (A2L3B3p). Desde su diagnóstico, la paciente fue presentando múltiples brotes con respuesta a corticoides orales, pero con cor-

ticoddependencia a la hora de retirarlos. Como manifestaciones extraintestinales presentaba sacroíleitis bilateral y simétrica.

Fue tratada con diferentes fármacos que tuvieron que retirarse por reacciones adversas. Presentó pancreatitis secundaria al tratamiento con tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina), intolerancia gástrica a tacrolimus y metotrexato, y psoriasis pustulosa palmo-plantar severa secundaria a infliximab y adalimumab. También tuvo que ingresar a cargo del Servicio de Cirugía General para el manejo de las fístulas perianales.

A continuación se desarrolla el último episodio en el curso de la enfermedad, según la metodología SOAP.

DATOS SUBJETIVOS

La paciente acudió a Urgencias por un cuadro de tres semanas de evolución con aumento del ritmo deposicional (aproximadamente 20 deposiciones al día). Presentaba diarrea sin productos patológicos y deposiciones también nocturnas con incontinencia fecal. Además, presentaba dolor abdominal difuso, sensación distérmica, hipoxecia y vómitos matutinos biliosos. En este contexto llevaba tres semanas sin fumar.

DATOS OBJETIVOS

Constantes: TA 85/53, FC 101 lpm, T 39°C, SatO₂ 98% al aire.

Análítica sanguínea al ingreso: sodio 129 mmol/L; potasio 3,46 mmol/L; calcio 2,27 mmol/L; glucosa 90 mg/100 mL; urea 4 mmol/L; creatinina 68 µmol/L; bilirubina total 12 µmol/L; AST 22 U/L; ALT 19 U/L; FA 129 U/L; amilasa 37 U/L; lipasa 11 U/L; proteína C reactiva 178,4 mg/L; hemoglobina 120 g/L; hematocrito 0,36 L/L; hematíes $3,97 \times 10^{12}/L$; VCM 90,4 fL; plaquetas $259 \times 10^9/L$; leucocitos $9,04 \times 10^9/L$; neutrófilos 71,2 %; neutrófilos absolutos $6,43 \times 10^9/L$; tiempo de tromboplastina 1,12; tiempo de protrombina 1,37 INR; tiempo de trombina 17,20 s.

Enterorresonancia magnética: afectación de los últimos 10-15 cm de íleon terminal identificándose un leve engrosamiento mural sin captación significativa de contraste. Se observa un comportamiento hipodinámico de este segmento con algún cambio de calibre que, sin embargo, no condiciona comportamiento

obstructivo actual. No se observan trayectos fistulosos ni afectación transmural. Se han practicado secuencias adicionales a nivel pélvico para valoración de eventual afectación perirrectal sin evidenciarse alteraciones radiológicas.

Colonoscopia: completa explorando los últimos centímetros del íleon terminal. Mucosa con pérdida del patrón vascular, eritema con aftas, úlceras pequeñas y no muy profundas. Dichas lesiones se localizan en todo el colon, desde recto hasta ciego. Válvula afectada pero no estenótica. Íleon terminal sin lesiones. No hay estenosis.

EVALUACIÓN

La paciente seguía manteniendo el hábito tabáquico. Analíticamente destacaba la diselectrolitemia y la elevación de la proteína C reactiva sin leucocitosis. Se realizaron cultivos que descartaron sobreinfección. La colonoscopia mostró afectación de todo el colon con actividad moderada. Se orientó como un brote de enfermedad de Crohn con afectación colónica moderada, sin fístulas ni abscesos. Según el índice de Harvey-Bradshaw se trataba de una enfermedad de Crohn con actividad grave (> 16 puntos).

PLAN

Se volvió a hacer hincapié en la deshabituación tabáquica. Dado el estadiaje de la enfermedad se consideró tributaria a tratamiento farmacológico. Se inició corticoterapia con buena respuesta clínica en el control del brote para después iniciar tratamiento con vedolizumab. A continuación, en la discusión, se valora la idoneidad de este tratamiento así como el seguimiento realizado.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal. Uno de los mecanismos clave en este tipo de enfermedades es la migración de las células inflamatorias activas hacia los tejidos afectados (en este caso la mucosa intestinal), proceso en el que intervienen adhesinas e integrinas. El tratamiento farmacológico se centra en mecanismos de inmunosupresión y antiinflamatorios, pero a la hora de realizar el abordaje terapéutico

de la enfermedad no debemos tener en cuenta únicamente el tratamiento farmacológico, sino también medidas no farmacológicas, entre ellas el abandono del hábito tabáquico.

Diversos estudios (Lunney et al, Kuenzig et al.) han demostrado que el tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, además de estar relacionado con un aumento del número de hospitalizaciones, aumento de los brotes y falta de respuesta a los tratamientos. Debemos recordar que nuestra paciente era fumadora activa, por lo que ello pudo contribuir a la falta de respuesta a los diferentes tratamientos.

Por lo que respecta al abordaje farmacológico, las tioguaninas (azatioprina y 6-mercaptopurina) y el metotrexato constituyen el tratamiento inmunosupresor de 1ª línea de la enfermedad. Los fármacos biológicos (infliximab, adalimumab, ustekinumab y vedolizumab) (Tabla II) son considerados tratamientos de 2ª línea, quedando reservados para aquellos casos en los que haya falta, pérdida de respuesta, o contraindicación a los fármacos de 1ª línea.

En nuestro caso, la paciente había recibido tratamiento con azatioprina y metotrexato, los cuales tuvieron que ser suspendidos por la aparición de efectos adversos (pancreatitis en el caso de azatioprina e intolerancia gastrointestinal en el caso de metotrexato y tacrolimus). La pancreatitis es un efecto adverso asociado a los fármacos de la familia de las tiopurinas, pero de acuerdo con la bibliografía la incidencia de este efecto adverso es baja (< 1% de los casos según Lexicomp® y ficha técnica de Imurel®). De acuerdo con la bibliografía los efectos adversos gastrointestinales producidos por metotrexate pueden llegar a ser del 11% (Lexicomp®). Dada la intolerancia a los fármacos de 1ª línea, se pasó a una segunda línea de tratamiento con fármacos biológicos.

Infliximab y adalimumab son fármacos biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) con una eficacia alta en el tratamiento de dicha enfermedad. A pesar de ello, algunos pacientes no responden al tratamiento o presentan pérdida de eficacia o intolerancia al mismo, lo que hace que sean necesarios otros fármacos cuya diana de acción sea diferente. Entre ellos ustekinumab (anti-IL12 y anti-IL23) y vedolizumab (anti- α 4 β 7).

Tabla II. Fármacos biológicos en enfermedad de Crohn

	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	USTEKINUMAB	VEDOLIZUMAB
Mecanismo acción	Anti-TNF α	Anti-TNF α	Anti-IL12 e IL23	Anti- α 4 β 7
Posología	<i>Inducción:</i> 80 o 160 mg (S0) 40 o 80 mg (S2) <i>Mantenimiento:</i> 40 mg/2 sem (S4)	<i>Inducción:</i> 5 mg/kg (S0,2,6) <i>Mantenimiento:</i> 5 mg/kg/8 sem (S14)	<i>Inducción:</i> 6 mg/kg aprox (*) <i>Mantenimiento:</i> 90 mg/12 sem (S8)	<i>Inducción:</i> 300 mg (S0,2,6) <i>Mantenimiento:</i> 300 mg/8 sem (S14)
Evaluación de la respuesta	S12 (tras 8 dosis). Valorar continuación	S6 (2 dosis). Valorar continuación	S16. Valorar administración SC puntual vs STOP	S6: adelantar dosis a S10. S14: stop tratamiento
Intensificación del tratamiento	40 mg/semana	> 5 mg/kg/8 semanas (datos limitados)	c/8 semanas	300 mg/4 semanas
Administración	SC	Perfusión EV (2 h)	Inducción: perfusión EV (1 h) Mantenimiento: SC	Perfusión EV (30 min) Monitorizar al paciente

EV: endovenosa, S: semana, SC: subcutánea, (*) (\leq 55 kg: 260 mg; 56-85 kg: 390 mg; > 85 kg: 520 mg). Adaptada de: Inform tècnic CAMH. Adalimumab, infliximab, ustekinumab i vedolizumab. Indicació avaluada: tractament de la malaltia de Crohn en pacients adults.

En nuestro caso, en primer lugar se probó con los fármacos anti-TNF (infliximab y adalimumab) los cuales también tuvieron que ser suspendidos por la aparición de psoriasis pustulosa palmo-plantar. Ante dicha situación se planteó tratamiento con vedolizumab, anticuerpo dirigido frente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, que actúa impidiendo su unión con la molécula de adhesión MAdCAM-1 impidiendo así la migración linfocitaria a la mucosa intestinal.

Tras finalizar las tres dosis de la fase de inducción (semanas 0, 2 y 6) se observó que la paciente no estaba respondiendo adecuadamente al tratamiento, por lo que se valoró la posibilidad de realizar tratamiento con ustekinumab como uso en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica (pues en ese momento no estaba aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn) frente a cirugía. La pauta de mantenimiento de vedolizumab se basa en la administración de 300 mg cada 8 semanas a partir de la semana 14. En los casos en los que haya falta de respuesta se puede plantear la intensificación del tratamiento administrando 300 mg en la semana 10. En este caso no se intensificó el tratamiento en la semana 10, sino que la paciente recibió dos dosis más de vedolizumab c/8 semanas. Finalmente, dada la falta de respuesta se decidió realizar una intervención quirúrgica (proctocolectomía total + ileostomía terminal).

La paciente inició vedolizumab ya que se consideró la opción más adecuada en ese momento. No obstante, las comparaciones indirectas de los diferentes estudios de fármacos biológicos muestran que vedolizumab presenta una eficacia inferior al resto. Ello puede explicarse por un retraso en el inicio de acción de vedolizumab, lo que hace que sea difícil estimar el efecto del fármaco en la semana 6 y que muchos pacientes se beneficien de una dosis extra en la semana 10 (intensificación del tratamiento). El estudio GEMINI-III mostró una eficacia del fármaco en la semana 10 en tan solo un 27% de los pacientes previamente tratados con fármacos anti-TNF. Si en la semana 14 de tratamiento no se observa respuesta, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Una de las razones que puede explicar la falta de respuesta a las terapias biológicas es el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco, conocido como inmunogenicidad. El potencial inmunogénico

varía de unos fármacos biológicos a otros y depende del grado de similitud con los anticuerpos humanos. Así, infliximab es el fármaco con mayor potencial inmunogénico (3-28%), seguido de vedolizumab (10%), adalimumab (8%) y por último, ustekinumab (< 8%). No se realizó titulación de anticuerpos en nuestro caso.

En enero de 2018, fue publicado el *“Acuerdo de la Comisión Farmacoterapéutica para el Sistema sanitario integral de utilización pública de Cataluña (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre el uso de adalimumab, infliximab, ustekinumab y vedolizumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes adultos”*. De acuerdo con el mismo, adalimumab, infliximab, ustekinumab y vedolizumab están indicados en enfermedad de Crohn activa moderada-grave cuando hay falta o pérdida de respuesta, contraindicación o falta de tolerancia al tratamiento convencional con inmunosupresores y/o glucocorticoides. Infliximab y adalimumab son los fármacos biológicos de 1ª línea y son considerados alternativas similares. En caso de contraindicación a los anti-TNF, ustekinumab es la opción de tratamiento preferente. Vedolizumab se reserva para aquellos pacientes con falta o pérdida de respuesta o en aquellos en los que esté contraindicado el uso de anti-TNF y ustekinumab. Ante una falta de respuesta, antes de suspender el tratamiento se recomienda hacer una intensificación del mismo y en el caso de falta de respuesta a los anti-TNF (infliximab y adalimumab), se recomienda determinar la concentración plasmática de fármaco y titulación de anticuerpos frente al fármaco.

Las conclusiones del Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (publicado el 24 de abril de 2018) van en la misma línea que el acuerdo de CatSalut: vedolizumab presenta una eficacia modesta pero podría ser una alternativa en casos de fracaso o intolerancia a anti-TNF.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal de carácter crónico, progresivo, destructivo y recidivante, que puede afectar a cualquier parte del aparato digestivo. El curso natural de la misma alterna períodos de exacerbación con períodos de remisión.

Dada la ausencia de tratamientos farmacológicos curativos, el principal objetivo terapéutico va dirigido a reducir las exacerbaciones y complicaciones, las cuales podrían empeorar a la calidad de vida de los pacientes que la padecen. En el tratamiento de los brotes juega un papel crucial la corticoterapia. Como tratamientos de primera línea se encuentran la azatioprina y el metotrexato, mientras que los fármacos biológicos (adalimumab, infliximab, ustekinumab y vedolizumab) quedarían posicionados como segunda línea, quedando reservados para aquellos casos en los que el tratamiento convencional ha fracasado (ya sea por una falta o pérdida de respuesta, o por intolerancia al mismo).

Además del tratamiento farmacológico, las recomendaciones higiénico-dietéticas son básicas en el abordaje terapéutico de la enfermedad, siendo el cese del hábito tabáquico una de las más relevantes.

El farmacéutico cumple un papel importante en garantizar el uso racional de los fármacos biológicos (según el Acuerdo CFT-SISCAT) así como en la atención farmacéutica a dichos pacientes a la hora de realizar la dispensación ambulatoria y el seguimiento de los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Adalimumab, infliximab, ustekinumab i vedolizumab per al tractament de la malaltia de Crohn. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/malaltiaCrohn/Informe-tecnic-medicaments-biologics-MalaltiaCrohn.pdf
2. Lunney P, Kariyawasam V, Wang R et al. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:61-70.
3. Kuenzig ME, Lee SM, Eksteen B et al. Smoking influences the need for surgery in patients with the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:143.
4. Gisbert JP, Domènech E. Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(5):338-348
5. Gisbert JP, Domènech E. Eficacia y Seguridad de vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39 (10):677-686.
6. Informe de Posicionamiento terapéutico de Vedolizumab - AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>

ANTICUERPOS PIOGÉNICOS

Adrián Siles Baena, Adrián Vilariño Seijas

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

Paciente varón, sin alergias medicamentosas conocidas, fumador de dos paquetes/día y enolismo moderado, que en 1996 (25 años) consultó por dolor en región lumbosacra y nalgas de presentación intermitente, siendo más intenso durante las primeras horas de la mañana, al que se le prescribe diclofenaco. Por mal control se deriva a Reumatología en 2003 donde se le diagnostica de espondilitis anquilosante (EA), se suspende diclofenaco y se inicia indometacina. En 2006 se inicia infliximab por mal control de los síntomas, que posteriormente requiere intensificación a 5 mg/kg/6 semanas en 2008 (peso: 75 kg). La enfermedad se controla y permanece inactiva hasta 2014, donde el ASDAS aumenta hasta 1,9, requiriendo avanzar alguna infusión de infliximab y añadiéndose al tratamiento metotrexato 10 mg/semana vía oral y suplementos de ácido fólico. En 2016 el paciente ingresa en Urgencias.

EXPOSICIÓN DEL CASO

SUBJETIVO

- Dolor pleuromecánico en hipocondrio derecho y hemitórax izquierdo, taquipneico y con sibilantes. Abdomen duro y deprimible, lleno de aire.

- Claudicación ventilatoria, requiere traslado a UCI e intubación.

OBJETIVO

- Aumento de peso significativo, en 2015 ya pesaba 106 kg.
- PCR positiva para gripe A.
- Dos hemocultivos positivos para *Streptococcus pyogenes*.
- Tiempo de protrombina del 65%, tiempo de tromboplastina parcial activada de 47 segundos.
- Realiza nuevo pico febril a los cuatro días de tratamiento.
- Creatinina a los cuatro días de 5 mg/dl.

ANÁLISIS

- Neumonía adquirida en la comunidad por gripe A y sobreinfección bacteriana en contexto de paciente en tratamiento inmunosupresor crónico.
- Coagulopatía no filiada.
- Fracaso renal agudo.
- Sospecha de hepatitis tóxica.

PLAN

- Se inicia cobertura con clindamicina, piperacilina-tazobactam, penicilina G y oseltamivir. Se añade vancomicina y amikacina, que se tiene que parar por fracaso renal agudo. Oseltamivir también se para por sospecha de hepatitis tóxica a los cuatro días de tratamiento.
- Se para tratamiento inmunosupresor.
- Intubación.
- Inicia hemodiafiltración vena-vena continua.

DISCUSIÓN

Las espondiloartritis son una familia de enfermedades con un importante impacto en nuestra sociedad, tanto a nivel de sistema de salud como a nivel económico, social y laboral. La prevalencia en España se estima en un 1,2%, lo que supone que medio millón de ciudadanos españoles estarían afectados por estas patologías¹. Se caracterizan por la aparición de inflamación en las articula-

ciones, en especial la sacroilíaca, oligoartritis asimétricas, dactilitis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y entesitis, las cuales pueden resultar en deformaciones incapacitantes de las articulaciones².

Dentro de las espondiloartritis, la EA tiene una prevalencia del 0,1-2,5%, pero esta prevalencia aumenta al 8,2% en caso de tener un hermano con antecedente de EA y fluctúa entre el 25 y el 64% en gemelos univitelinos, de forma que se estima que prácticamente el 90% de los casos de EA presentaban factores de predisposición genética. Además, más de un 90% de los pacientes con EA presentaban el genotipo de HLA-B27 en su genoma, con lo que su prevalencia en una región concreta depende en gran medida de la prevalencia del HLA-B27³.

La EA suele manifestarse por primera vez en pacientes jóvenes (20-30 años) y normalmente cursa con dolor lumbar y rigidez derivado de la inflamación de las sacroilíacas y de las vértebras, que puede progresar a columna dorsal y cuello, hombros, cadera, rodillas o tobillos. Este dolor y rigidez suele ser peor en las primeras horas de la mañana, provocando alteraciones del sueño en estos pacientes. También pueden desarrollar uveítis anterior aguda.

El diagnóstico de la EA no se ha consensuado, pero está generalmente aceptado como algoritmo diagnóstico los criterios de la clasificación modificada de New York de 1984, que requiere de al menos una manifestación clínica y de una manifestación radiológica para definir el diagnóstico⁴.

- Manifestaciones clínicas:
 - Más de 3 meses de dolor lumbar inflamatorio que mejora con el ejercicio y empeora con el descanso.
 - Movilidad lumbar limitada en los planos frontal y sagital.
 - Expansión torácica limitada en comparación con el resto de la población.
- Manifestaciones radiológicas:
 - Sacroileítis bilateral de grado 2 o mayor.
 - Sacroileítis unilateral de grado 3 o 4.
- El enfoque terapéutico de la EA se puede dividir en dos tipos de tratamiento⁵:

- El tratamiento no farmacológico, que incluye la recomendación de entrar en programas de higiene postural y ejercicio físico durante toda la vida, así como la cesación del hábito tabáquico en caso de pacientes fumadores, y la entrada en programas de apoyo psicosocial y detección precoz de síntomas de depresión.
- El tratamiento farmacológico:
 - La mayoría de pacientes (70-80%) refieren alivio sustancial de sus síntomas con el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a dosis máximas, independientemente del AINE usado. Cualquier AINE en principio es válido, aunque se considera de elección la indometacina debido a evidencia anecdótica. En cualquier caso, el uso crónico a dosis elevadas obliga a monitorizar las funciones cardíacas, renales y gastrointestinales, entre otros riesgos potenciales.
 - En caso de fracaso a los AINE, definido como mal control de los síntomas de la enfermedad después de tratar con dos AINE diferentes a dosis plenas durante un mínimo de 2-4 semanas cada uno, se recomienda el uso de los inhibidores del TNF- α . Cualquiera de los cinco anti-TNF- α disponibles es una opción adecuada, y la elección entre uno u otro depende en gran medida de las preferencias del paciente y del prescriptor, de las regulaciones locales de uso y de la coexistencia de otras condiciones clínicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal. No hay evidencia que la adición de metotrexato a estos tratamientos suponga un beneficio mayor, por lo que no deben coadministrarse:
 - Infliximab 5 mg/kg IV las semanas 0, 2 y 6, y cada 6-8 semanas.
 - Adalimumab 40 mg/14 días SC.
 - Certolizumab pegol 400 mg SC las semanas 0, 2 y 4 seguido de 200 mg/semana o 400 mg mensuales.
 - Golimumab 50 mg/14 días SC.
 - Etanercept 50 mg/semana o 25 mg/2 veces SC por semana.

Tanto infliximab como adalimumab y etanercept disponen de biosimilares en el mercado.

- Como alternativa a los anti TNF- α se encuentra secukinumab, inhibidor de la interleucina-17. Debido a que se dispone de menos experiencia clínica se sitúa como tratamiento de segunda línea. Las dosis son de 150 mg/semana SC las primeras cuatro semanas y después 150 mg mensuales. También se ha planteado ixekizumab de esta familia como alternativa.
- En caso de fracaso primario al anti-TNF, definido como respuesta inadecuada a los tres meses de tratamiento, es razonable cambiar a secukinumab o a otro anti-TNF que tenga un mecanismo de bloqueo diferente al anterior.
- En caso de fracaso secundario al anti-TNF, definido como pérdida de respuesta al tratamiento, la recomendación es cambiar a otro anti-TNF. En caso de perder la respuesta a este segundo anti-TNF, se puede valorar secukinumab o un tercer anti-TNF, aunque es menos probable que responda al tercer anti-TNF.
- En caso de intolerancia al anti-TNF, en especial si es de clase, se recomienda cambiar a secukinumab.
- En caso de fracaso primario a anti-TNF y a secukinumab, hay que asegurar que el diagnóstico sea correcto ya que pueden haber aparecido nuevos síntomas que dirijan a una artritis psoriásica, donde estarían indicados los anti-interleucina-23 y los inhibidores de la JAK quinasa. En caso de que no sea así, se puede valorar infliximab si aún no se ha usado, del que se puede monitorizar los niveles plasmáticos y los anticuerpos anti-infliximab, o etanercept, por tener un mecanismo de bloqueo diferente.

Las reacciones adversas más significativas de los tratamientos con anti-TNF- α son las reacciones infusionales y de lugar de inyección, la neutropenia, las infecciones, los tumores, el fallo cardíaco, las enfermedades desmielinizantes, las reacciones cutáneas y la inducción de autoinmunidad. De todas ellas, las infecciones suponen un riesgo mayor debido a su incidencia y a

la imprevisibilidad de cuándo y dónde aparecerán. Se recomienda descartar la presencia de tuberculosis latente y de hepatitis B y C a los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF- α . Además se les debe educar en la detección de signos de alarma de infección para que acudan a Urgencias⁶.

Para medir el grado de actividad en el que se encuentra la enfermedad, existen una serie de scores, como el ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*). Este algoritmo tiene en cuenta el dolor lumbar, la hinchazón y el dolor periférico, la duración de la rigidez matutina y la valoración global de la actividad de la enfermedad durante la última semana por parte del paciente (puntuado cada ítem en una escala de 0 a 10), y el valor de un reactante de fase aguda, ya sea la proteína C reactiva o el volumen de sedimentación globular.

Un valor inferior a 1,3 en esta escala denota una enfermedad inactiva, mientras que entre 1,3 y 2,1 se considera de baja actividad. De 2,1 a 3,5 se considera que la enfermedad tiene un grado de actividad elevado y más allá de 3,5 se considera que tiene un grado de actividad muy elevado⁷.

A nivel farmacéutico podemos incidir a varios niveles. En un primer nivel, podemos incidir en la prescripción del biológico, orientando al prescriptor sobre qué fármaco elegir. En este caso, al ser un caso antiguo, se inició con infliximab dado que era el biológico con el que más experiencia se tenía. Si el caso fuese actual (siempre teniendo en cuenta las preferencias de tratamiento del paciente) seguramente se recomendaría iniciar con un fármaco subcutáneo con un biosimilar disponible por una cuestión de eficiencia, ya sea adalimumab o etanercept, debido a que este paciente no tenía afectación digestiva, y reservar infliximab para posibles ineficacias futuras.

Por otro lado, creemos que se fracasó con el tratamiento no farmacológico debido a que el paciente aumentó de peso (y después del ingreso siguió aumentando hasta 130 kg) desde 75 hasta 106 kg. Posiblemente parte de la ineficacia al tratamiento con infliximab que estaba recibiendo se debiera a una dosificación insuficiente derivada de su aumento de peso, ya que se perdió el seguimiento del paciente durante dos años. Lo que sí parece

claro es que el paciente no estaba siguiendo las pautas de ejercicio físico estricto que se recomiendan en estos pacientes.

Otro punto en el que incidir es la adición de metotrexato oral al tratamiento con infliximab, ya que esta combinación no está recomendada al no haber demostrado un mayor beneficio clínico. Probablemente se deba a que la evidencia no era tan clara en este aspecto en el momento en el que se prescribió.

Finalmente, un punto que consideramos indispensable es la información al paciente que recibe tratamiento con anti-TNF- α . En este caso fallaron las señales de alarma que el paciente tenía que conocer con respecto a los efectos adversos relacionados con el uso de anti-TNF- α , llegando el paciente al Servicio de Urgencias prácticamente en fracaso respiratorio por una sobreinfección bacteriana de una neumonía adquirida en la comunidad por el virus *influenza* A. En nuestro centro, por ejemplo, recomendamos siempre la vacunación de la gripe tanto para el paciente tratado con anti-TNF- α como para todos los que conviven con el paciente, así como acudir al médico en el momento en el que aparezca fiebre, pero en este paciente el circuito fracasó.

CONCLUSIONES

- La espondilitis anquilosante es una enfermedad muy incapacitante que afecta a población generalmente joven, con una prevalencia bastante significativa en nuestro ámbito y con un impacto socioeconómico importante.
- El tratamiento no farmacológico en esta patología es muy importante para conseguir el control de la enfermedad.
- El tratamiento farmacológico de elección son los AINE, y en segunda línea, los inmunosupresores biológicos. En principio los anti-TNF- α deben usarse antes que los anti-interleucina-17 debido a la mayor experiencia disponible.
- La elección del tratamiento farmacológico, la monitorización del mismo y la información al paciente son importantes en la detección de posibles fracasos, reacciones adversas graves y/o en gestión de recursos. Un equipo multidisciplinar que incluya al farmacéutico clínico parece una buena opción para conseguir los mejores resultados para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.ser.es/cerca-de-medio-millon-personas-padecen-espondiloartritis-en-espana/>
2. <http://146.219.19.12/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-and-classification-of-spondyloarthritis?search=espondiloarthritis&anchor=H26417741&language=en-US&source=preview&selectedTitle=1~150#H26417741>
3. https://www.farmanews.com/Notasprensa/1820/El_90_de_los_casos_de_espondilitis_anquilosante_tienen_facto
4. <https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/ankylosing-spondylitis/>
5. http://146.219.19.12/contents/treatment-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?search=espondilitis+anquilosante&source=search_result&selectedTitle=2%7E150
6. http://146.219.19.12/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-bacterial-viral-and-fungal-infections?search=espondilitis+anquilosante&topicRef=7970&source=s ee_link
7. <https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/>

MÁS ALLÁ DEL PACIENTE CRÓNICO

Clara Salom Garrigues, Xavier Sánchez Fresquet
Hospital d'Igualada (Consorci Sanitari de l'Anoia), Barcelona

Revisora

Alexandra Retamero Delgado
Hospital d'Igualada (Consorci Sanitari de l'Anoia), Barcelona

INTRODUCCIÓN

Debido al envejecimiento de la población cada vez nos encontramos con más pacientes crónicos, atendidos por distintos ámbitos asistenciales, distintos profesionales de salud y con gran número de ingresos o visitas. La mayoría son pluripatológicos y como consecuencia, polimedcados y con mayor riesgo de interacciones, reacciones adversas y posibles problemas de adherencia. Este tipo de pacientes se beneficiarían de un modelo de atención integrada, formada por equipos multidisciplinares y centrada en la persona más que en patologías concretas.

Nuestro paciente es un varón de 75 años, sin alergias a medicamentos conocidas. Vive en el domicilio con su esposa, cognitivamente preservado, dependiente moderado para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (Barthel 45/100) y dependiente total para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVDs) (Lawton 0/8). Su movilidad es reducida, necesita ayuda para las transferencias y deambula distancias cortas con ayuda. Presenta antecedente de tres caídas en el último año sin fracturas.

Como antecedentes patológicos presenta hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en relación a una miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular severa (fracción de eyección ventrículo izquierdo: 34%) en tratamiento con enalapril 2,5 mg/día, bisoprolol 1,25 mg/12 h, eplerenona 50 mg/día (espi-

ronolactona retirada por ginecomastia) y furosemida 120 mg/día por congestión vascular. Portador de un desfibrilador automático implantable (DAI) desde 2005 asociado a amiodarona 200 mg/día para prevenir taquicardias ventriculares. Se realizó tratamiento con levosimendán sin respuesta. Además, presenta una arritmia cardíaca por fibrilación auricular (ACxFA) en tratamiento con digoxina 0,25 mg 3/7 días, y anticoagulado con acenocumarol. Diagnosticado también de enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratada con tiotropio 18 mcg/día, salmeterol/fluticasona 25/125 mcg/12 h, salbutamol si precisa y morfina de liberación prolongada 5 mg/12 h para la disnea. Completan su tratamiento atorvastatina 20 mg/día por dislipemia, levotiroxina 75 mcg/día por hipotiroidismo y alopurinol 300 mg/día por hiperuricemia. Ha presentado múltiples descompensaciones cardíacas, 4 episodios en los últimos 4 meses.

El 9/2/18 ingresa en la unidad de subagudos desde el hospital de día médico por una nueva descompensación de su ICC de base, como orientación diagnóstica inicial. Se inicia tratamiento con furosemida en perfusión continua, que se retira por aparición de hipotensión mantenida y se sustituye por furosemida en bolo. Además, omeprazol 20 mg/día, paracetamol 1 g si dolor o febrícula, acenocumarol 2 mg/día, carvedilol 3,13 mg/día según tensiones, digoxina 0,13 mg/día, eplerenona 25 mg/día, amiodarona 200 mg/día, levotiroxina 75 mcg/día, tamsulosina 0,4 mg/día, morfina retard 10 mg si disnea, magnesio hidróxido 2,4 g/día, lactulosa 10 g si estreñimiento de más de 48 horas a pesar del magnesio, risperidona 0,25 mg/12 h y ipratropio 500 mcg/8 h.

SOAP 1: MEDICACIÓN AL INGRESO

OBJETIVO

Presentaba niveles de colesterol dentro del intervalo de referencia (163,92 mg/dL) (< 201,03) pero triglicéridos elevados (279,1 mg/dL) (39,4-148,8) en los últimos perfiles lipídicos disponibles (21/5/2015). La analítica de febrero muestra niveles de T4 y TSH dentro de la normalidad. Los últimos valores de ácido úrico están dentro del intervalo de referencia (30/11/17: 3,4 mg/dL) (3,5-7,2).

ANÁLISIS

La Guía Española de Atención Primaria y Comunitaria¹ recomienda no sobrepasar los 10 mg de simvastatina si existe tratamiento concomitante con amiodarona, verapamilo o diltiazem, por riesgo aumentado de hepatopatía, miopatía y rhabdomiólisis ya que estos fármacos inhiben el metabolismo de las estatinas a través del CYP3A4. En su receta electrónica consta tratamiento con atorvastatina 20 mg/día. Por otro lado, está descrito que amiodarona produce tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo², presentando nuestro paciente esta última alteración. Otra medicación no justificada en su receta electrónica es alopurinol. La hiperuricemia y la gota son frecuentes en pacientes con IC y pueden ser causadas o empeorar con el uso de diuréticos (principalmente tiazídicos). Las pautas de Armonización Farmacoterapéutica del Catsalut establecen que se podría utilizar alopurinol para la prevención de los ataques agudos de gota, aunque la seguridad en pacientes con IC con fracción de eyección deprimida no está plenamente establecida³. Por otra parte, el "Proyecto Essencial"⁴, iniciativa del Departamento de Salud de Cataluña que identifica prácticas clínicas de poco valor y promueve recomendaciones para evitarlas, recomienda no tratar la hiperuricemia asintomática excepto en casos de cifras muy elevadas de ácido úrico (≥ 13 mg/dL en hombres y ≥ 10 mg/dL en mujeres), en tratamientos oncológicos o en presencia de excreción urinaria de ácido úrico > 1.100 mg/día.

Durante el ingreso se prescribe carvedilol 3,13 mg/12 h en lugar de su pauta habitual de bisoprolol 1,25 mg/12 h. Se entiende que se realiza por la adecuación de la dosis. En la Guía Farmacoterapéutica del Hospital disponemos de carvedilol 6,25 mg y bisoprolol 5 mg, por lo que se intercambia por la dosis equivalente para administrarle medio comprimido de carvedilol en vez de un cuarto de bisoprolol. Además, el carvedilol podría agravar la hipotensión por su mecanismo agonista alfa. Por último, según receta electrónica tenía pautado digoxina 0,25 mg 3/7 días y, al ingresar, se le prescribe 0,13 mg/día.

Se inicia una perfusión continua de 250 mg de furosemida en 48 horas en 500 ml de glucosado al 5%. Distintos estudios^{5,6} han demostrado que el aumento de la osmolaridad plasmática

permitiría la movilización del líquido extracelular hacia el intravascular. Concomitantemente, al aumentar el líquido intravascular, mediante los barorreceptores, disminuiría la resistencia periférica, mejorando la fracción de eyección y aumentando el flujo sanguíneo renal y de los demás órganos, lo que mejoraría la respuesta a diuréticos. Además, estudios en animales muestran que el suero salino hipertónico por sí mismo podría mejorar la contractilidad miocárdica y disminuir factores proinflamatorios.

PLAN

Al realizar la conciliación de la medicación al ingreso se recomienda realizar un control analítico para revalorar el tratamiento de su dislipemia y la necesidad de alopurinol, seguir con amiodarona con un estrecho seguimiento de T4 y TSH, cambiar el betabloqueante a su tratamiento habitual con bisoprolol y volver a su pauta de digoxina. Se recomienda la administración de furosemida con suero salino hipertónico.

SOAP 2: DIAGNÓSTICO

SUBJETIVO

Estado general regular.

OBJETIVO

Paciente postrado, normohidratado, con palidez cutánea. Auscultación cardiovascular con tonos arrítmicos, apagados, sin soplos audibles, ni signos de tromboembolismo venoso pulmonar, ni edemas en las extremidades inferiores. En la auscultación respiratoria se escuchan crepitantes bibasales hasta campos medios pulmonares. Eupneico con oxígeno. Exploración abdominal y neurológica normal.

Como pruebas complementarias, la radiografía de tórax muestra que es portador de marcapasos cardíaco y un índice cardiotorácico (ICT) de 0,5 ($> 0,5$ sugestivo de silueta cardíaca aumentada, en pacientes con ICC puede estar aumentado), hilios pulmonares prominentes, signos de redistribución vascular (signo de ICC), derrame pleural bilateral y cisuritis derecha.

La analítica muestra reactantes de fase aguda elevados: VSG 140 mm/h (< 15), PCR 52,86 mg/L ($< 3,00$), hemoglobina de 10,2 g/L (130-170), con VCM y HCM normales. Glucosa 144,2 mg/dL (69,4-109,9), INR 2,41 (0,80-1,20), hematocrito 32% (42-50), elevación de leucocitos ($14,8 \cdot 10^9/L$) (3,90-9,50), neutrófilos $11,6 \cdot 10^9/L$ (1,70-5,70) y plaquetas $607.000 \cdot 10^9/L$ (140,0-400,0).

Presenta clínica con signos inflamatorios/infecciosos positivos en analítica sanguínea (elevación de VSG y PCR, leucocitosis) y se realiza una TC donde se detectan infiltrados a pesar de la asociación de antibioterapia empírica.

ANÁLISIS

La anemia normocítica y normocrómica es típica en trastornos crónicos, y es frecuente en pacientes con ICC. Los reactantes de fase aguda elevados podrían orientar hacia una infección aunque también pueden estar elevados en enfermedades crónicas. Los resultados hacen sospechar de infección respiratoria sobreañadida más que de una descompensación de la ICC.

Ante la clínica mostrada por el paciente y la mala respuesta a antibioticoterapia, se cuestiona el diagnóstico inicial y se intenta buscar un diagnóstico alternativo. La neumonía organizada es una enfermedad pulmonar del parénquima difuso intersticial, que afecta a bronquiolos distales y respiratorios, conductos alveolares y paredes alveolares. Se produce una inflamación crónica leve de las paredes alveolares junto con una proliferación excesiva de tejido de granulación en los conductos. Se forma fibrina dentro del lumen alveolar que dará lugar a una fibrosis reversible a diferencia de la irreversible causada por la neumonía intersticial habitual^{7,8}.

La neumonía organizada puede ser criptogénica (idiopática) o secundaria a enfermedades del tejido conectivo, malignidades, otras neumonías intersticiales, y gran variedad de fármacos como amiodarona y betabloqueantes, presentes en el tratamiento habitual del paciente. El betabloqueante se le retira por hipotensión y el equipo médico descarta la amiodarona como agente causal, ya que en la bibliografía aparece que esta relación se produciría a las pocas semanas o meses desde el inicio. Desde farmacia,

se realizó una revisión más amplia observando que en muchas ocasiones se produce varios años después⁹.

PLAN

Se decide asociar antibioticoterapia empírica con amoxicilina/clavulánico 1 g/200 mg/8 horas

Tras la mala evolución se reorienta como neumonía organizada. Se descarta realizar pruebas invasivas (broncoscopia o biopsia pulmonar) debido a la fragilidad del paciente. Con este diagnóstico, quedaría justificada la falta de respuesta a levosimendán y la dificultad de respuesta al tratamiento deplectivo intravenoso y a la antibioticoterapia.

Por la controversia sobre la causa de la neumonía organizada, y debido a la necesidad del tratamiento para prevenir las taquicardias ventriculares, se decidió no interrumpir amiodarona y observar evolución. Años atrás se intentó interrumpir y recibió varias descargas del DAI, muy molestas y dolorosas.

SOAP 3: TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA CRIPTOGÉNICA, CONCILIACIÓN Y SEGUIMIENTO AL ALTA HOSPITALARIA

SUBJETIVO

Constipación al momento del alta.

En la visita del 20/3/18 presenta franca mejoría clínica.

OBJETIVO

Hipotensión persistente. Hipoproteinememia e hipoalbuminemia.

En la visita del 20/3/18 presenta tensiones arteriales de 110/69, sin edemas. La ingurgitación yugular y el reflejo hepatoyugular son negativos, frecuencia cardiaca de 86 latidos/minuto y saturación con oxígeno del 98%. La auscultación respiratoria muestra una hipofonesis con crepitantes aislados en base derecha, la auscultación cardiaca es rítmica sin soplos.

ANÁLISIS

No disponemos de ensayos clínicos aleatorios sobre el tratamiento de la neumonía organizada, pero sí de guías de práctica clí-

nica, series de casos^{8,10} y experiencia clínica. La decisión de iniciar la terapia y elección del tratamiento dependerán de la gravedad de los síntomas, el deterioro de la función pulmonar, la imagen radiográfica y la rapidez de la progresión. Si la enfermedad es leve-estable habitualmente no se realiza terapia farmacológica y se monitorizará el empeoramiento de los síntomas o función pulmonar, ya que se suele producir remisión espontánea. En caso de enfermedad moderada, el tratamiento generalmente se basa en corticoides como prednisona 0,75-1 mg/kg/día. Como alternativas menos utilizadas se dispone de macrólidos¹¹, en casos de no respuesta al tratamiento con glucocorticoides, ciclofosfamida, ciclosporina o rituximab¹², y en casos de incapacidad de disminuir las dosis de glucocorticoides por episodios persistentes o necesidad de disminuirlos por producción de efectos adversos, azatioprina.

Es valorado por dietética/nutrición y el 6/3/2018, dada la estabilidad clínica, el paciente es alta hospitalaria y se programa visita en hospital de día médico, junto a soporte por parte del equipo de cuidados paliativos.

PLAN

El paciente inicia el 20/2/18 tratamiento con metilprednisona intravenosa 40 mg/12 h como tratamiento de la neumonía organizada criptogénica y el 27/2/18 se sustituye por prednisona oral 60 mg/24 h con reducción progresiva semanal (10 mg) hasta dosis de prednisona 15-20 mg/24 h.

Desde el inicio de la corticoterapia, presenta clara mejora clínica. Inicia deambulación con caminador y soporte de oxígeno a diferencia de los primeros días de ingreso en los que presentaba disnea a mínimos esfuerzos y no toleraba sedestación. Analíticamente, se produce una disminución progresiva de la PCR desde el inicio del tratamiento, desde 52,86 mg/L a < 0,5 mg/L el día 13 post ingreso.

Inicia suplementación nutricional adicional que continuará al alta junto con su medicación habitual, exceptuando bisoprolol y enalapril, que se retiran por ser posibles causantes de la hipotensión persistente que presenta el paciente, y tamsulosina por no

considerarse ya necesaria. Se disminuye la furosemida 40 mg a dos comprimidos/24 h y la eplerenona a 25 mg/24 h. Continuará con la pauta decreciente de corticoides hasta llegar a prednisona 20 mg-0-0 de forma habitual. Se añade lactulosa 10 g/24 h.

En la visita a hospital de día se decide seguir con el mismo tratamiento, se solicita pro-BNP y analítica general. Controlará domiciliariamente las tensiones arteriales para valorar reintroducir el enalapril por su disfunción sistólica.

DISCUSIÓN

Es importante remarcar el papel del farmacéutico en la validación y conciliación de la medicación, tanto al ingreso como al alta, para evitar los riesgos que conlleva la omisión de medicación o los cambios bruscos de dosis.

Es necesario trabajar de forma interdisciplinar con geriatras, enfermeras, fisioterapeutas, trabajadores sociales y nutricionistas para lograr una atención individualizada y integral con el objetivo de realizar un diagnóstico preciso y evitar pruebas y tratamientos innecesarios no exentos de riesgos y efectos adversos en una población ya muy frágil *per se*, con un elevado riesgo de pérdida de funcionalidad y aumento de dependencia con cada nuevo ingreso. Como ocurre en nuestro caso, aunque se trate de un paciente crónico con múltiples ingresos previos por descompensaciones de su patología de base, ante cada nuevo ingreso es necesario pensar en posibles alternativas de diagnóstico. Cada día estas rutinas están incorporadas en más servicios de farmacia, pero hay que seguir trabajando para que llegue a conseguirse al cien por cien.

Ante el ingreso de un paciente frágil, también aporta valor realizar una valoración geriátrica integral con algunas de las distintas herramientas que se están utilizando actualmente, que nos informará acerca del objetivo terapéutico de cada paciente, para así ajustar el tratamiento y evitar medicación inapropiada.

CONCLUSIÓN

El farmacéutico es una figura clave en el abordaje del paciente crónico complejo. Después de cada transición asistencial es necesario conciliar la medicación, validarla durante el ingreso teniendo

en cuenta la evolución del paciente y aportar información actualizada referente a la medicación siempre que se requiera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez A, Blasco M, Ferreras JM, Lago F, Navarro E, Párraga I, Val, A. Dislipemias. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. [Internet] Barcelona: semFYC; 2012[consultado febrero 2018] Disponible en: https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/06/Gu%C3%ADa_Dislipemias_2012.pdf.
2. Ficha técnica Amiodarona [Internet] CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [consultado febrero 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48048/FT_48048.html
3. Amado E, Bonet S, Comín J, Florensa E, Verdú JM. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. [Internet] Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013[consultado febrero 2018] Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/insuficiencia-cardiaca/pautes_insuficiencia_cardiaca_phfapc.pdf
4. Tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Essencial. Generalitat de Catalunya [Internet] [Fecha de actualización: 29/09/2016, consultado: marzo 2018] Disponible en: http://essencialsalut.gencat.cat/es/detalls/Article/Hiperuricemia_asintomatica_Essencial_set2016
5. Zepeda P, Rain C, Sepúlveda P. What are the effects of hypertonic saline plus furosemide in acute heart failure? *Medwave* 2015; 15(Suppl 2):e6233.
6. Paterna S, Di Gaudio F, La Rocca V, Balistreri F, Greco M, Torres D. Hypertonic Saline in Conjunction with High-Dose Furosemide Improves Dose-Response Curves in Worsening Refractory Congestive Heart Failure. *Adv ther.* 2015 Oct; 32(10):971-82.
7. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J.* 2006; 28(2):422.
8. Niksarlioğlu EY, Özkan GZ, Bakan ND, Yurt S, Kılıç L, Çamsarı G. Cryptogenic organizing pneumonia: clinical and radiological features, treatment outcomes of 17 patients, and review of the literature. *Turk J Med Sci.* 2016; 46(6):1712.
9. Gary R Epler. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options? *Expert Rev. Respir. Med.* 2011; 5(3):353-361.
10. Huo Z, Feng R, Tian X, Zhang H, Huo L, Liu H. Clinicopathological findings of focal organizing pneumonia: a retrospective study of 37 cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(1):511-6. Epub 2015.
11. Pathak V, Kuhn JM, Durham C, Funkhouser WK, Henke DC. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(1):87.
12. Shitenberg D, Fruchter O, Fridel L, Kramer MR. Successful Rituximab Therapy in Steroid-Resistant, Cryptogenic Organizing Pneumonia: A Case Series. *Respiration.* 2015; 90(2):155-9.

TERAPIA CART. A PROPÓSITO DE UN CASO

Montserrat Rodríguez Reyes, Genís Castells Lao
Hospital Clínic de Barcelona

Revisora
Gisela Riu Viladoms
Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La terapia celular CART está transformando en la actualidad el abordaje de enfermedades oncohematológicas tales como la leucemia linfoblástica aguda (LLA) o el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), proporcionando una alternativa a aquellos pacientes que se han quedado sin alternativas terapéuticas para aumentar su supervivencia. Es el caso del paciente con LBDCG que presentamos a continuación.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de 54 años, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedente de mononucleosis infecciosa a los 17 años de edad.

En mayo de 2015, a la edad de 52 años, se le diagnostica un LBDCG con doble reordenamiento de MYC y BCL6 (doble hit) en estadio IVa, por lo que inicia tratamiento quimioterápico según esquema Burkimab seguido de trasplante autólogo de sangre periférica.

En noviembre de 2016 sufre una recaída de la enfermedad hematológica y por esta razón se decide instaurar tratamiento con ciclofosfamida y prednisona, seguido de tratamiento con un inhibidor de BET (proteínas con dominio Bromo y ExtraTerminal) dentro de un ensayo clínico.

Tabla I. Parámetros de interés en la analítica del ingreso

PARÁMETRO	VALOR	PARÁMETRO	VALOR
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	8,71	Plaquetas ($\times 10^9/L$)	278
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	3,30	Creatinina (mg/dL)	1,16
Hemoglobina (g/L)	106	AST (U/L)	14
Hematocrito (%)	32	ALT (U/L)	10

AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa.

En junio de 2017 se detiene dicho tratamiento por progresión objetivada en PET y realiza tratamiento con dos ciclos de metotrexato sistémico e intratecal con un PET-TAC posterior que informaba de respuesta parcial.

DATOS SUBJETIVOS

El paciente se encuentra estable, con buen estado general, no refiere molestias ni algias y tampoco presenta náuseas ni vómitos.

DATOS OBJETIVOS

Se encuentra afebril ($35,5^{\circ}\text{C}$), normotenso (presión arterial sistólica: 104 mmHg, presión arterial diastólica: 62 mmHg), con una frecuencia cardíaca de 52 lpm y una saturación de oxígeno del 97%. Su analítica muestra un ionograma conservado, el resto de parámetros se detallan en la tabla I.

ANÁLISIS

Este paciente tiene un linfoma no Hodgkin, en concreto un LBDCG con doble reordenamiento, por lo que se trata de un linfoma más agresivo que no suele tener buena respuesta a los tratamientos convencionales tipo RCHOP. En muchos centros se tratan con esquemas más intensivos, como los utilizados para el linfoma de Burkitt. Por ello, en este caso se utilizó el esquema Burkimab¹ seguido de un trasplante autólogo como consolidación.

Tras sufrir una recaída posterior y probar distintas líneas de tratamiento que no consiguieron los resultados deseados, el paciente se considera candidato para entrar en un ensayo clínico con células CART.

PLAN

El paciente realiza tratamiento puente con ciclofosfamida y prednisona e ingresa de forma programada para recibir la terapia con células CART.

Se aconseja monitorizar al paciente durante los primeros 10 días tras de la infusión de las células para detectar signos y síntomas un posible síndrome de liberación de citocinas (SLC), de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades.

Debemos enseñar al paciente a reconocer los efectos adversos relacionados con la terapia CART para que busque atención médica de inmediato en caso de presentarlos, por ello se recomienda que permanezca cerca del centro médico durante las 4 semanas posteriores a la infusión de las células CART.

EVOLUCIÓN

Se inició el acondicionamiento con fludarabina y ciclofosfamida durante 3 días, y cuatro días después se procedió a la infusión de las células CART. Doce horas después, el paciente presenta un cuadro de fiebre de hasta 40°C con tirtonas, hipotensión y taquicardia. En la analítica se observó un ligero deterioro de la función renal (creatinina de 1,7 mg/dL y filtrado glomerular estimado de 70 mL/min) con un ionograma correcto y un hemograma similar a días previos. Se decidió iniciar sueroterapia y antibioticoterapia empírica de amplio espectro con meropenem. Sin embargo, el paciente persistió hipotenso, febril y con desaturación del 90%. Dada la sospecha de síndrome de liberación de citocinas y compromiso hemodinámico del paciente, se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización estricta.

Durante su estancia en la UCI, el paciente requirió soporte vasoactivo con altas dosis de noradrenalina, por lo que se decidió administrar una dosis única de tocilizumab. Inmunología detectó una elevación de la IL-6 de hasta 10 veces el límite superior.

En los días siguientes, se logró retirar la noradrenalina manteniéndose el paciente normotenso y afebril. Debido a la mejora del cuadro clínico, se trasladó nuevamente a la sala de Hematología.

Posteriormente, el paciente se mantuvo asintomático y afebril por lo que se retiró la antibioterapia y se dio de alta.

Actualmente, acude periódicamente para recibir inmunoglobulinas intravenosas por hipogammaglobulinemia y en el día +56 desde la infusión de las células CART, el PET-TAC informa de respuesta completa metabólica.

DISCUSIÓN

Las siglas CART hacen referencia a linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor antigénico quimérico contra el marcador CD19, de esta forma, atacarán todas aquellas células que expresen dicho marcador, como son los linfocitos B. Por tanto, la terapia con células CART puede ser de utilidad en todas aquellas neoplasias hematológicas causadas por linfocitos B, como son la LLA o el LNH², este último es el que presenta el caso que describimos.

Para obtener las células CART, primero se debe realizar la leucoaféresis del paciente, ya que se utilizarán sus propias células para generar los CART.

A continuación se realiza la transducción del gen CAR mediante un vector vírico. El material genético del virus se integra en el genoma del linfocito T y el gen se expresa dando lugar a la aparición del receptor antigénico quimérico (CAR) en la membrana².

La estructura del CAR consta de una región extracelular formada por un fragmento de un anticuerpo anti-CD19, que será el que se unirá a la célula B tumoral, y de dos regiones intracelulares formadas por un dominio señalizador llamado CD3 zeta, que se encarga de iniciar la activación de la célula T y la actividad antitumoral, y un dominio coestimulador 4-1BB o CD28 que aumenta la expansión y la persistencia de las células CART. Esta secuencia de acontecimientos provocará la apoptosis y necrosis de las células diana que expresan CD19².

Los linfocitos T CAR positivos anti-CD19 se incuban en un medio de cultivo cerrado para que se multipliquen. Una vez se han expandido, se reinfunden al paciente premedicado con paracetamol y un

antihistamínico. Previamente a la infusión, el paciente debe haber recibido quimioterapia de acondicionamiento para realizar la linfodeplección. El régimen utilizado en este paciente consistió en 3 días de fludarabina 30 mg/m²/día y ciclofosfamida 300 mg/m²/día³.

La terapia celular con CART-19 no está exenta de efectos adversos, a continuación se describen los más relevantes:

SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS (SLC)

El SLC se produce por la activación de un gran número de células CART junto con otras células inmunitarias como monocitos, macrófagos o células dendríticas y a la liberación de citocinas proinflamatorias a las que dan lugar, como, por ejemplo, la interleucina 6, el interferón gamma o el TNF alfa⁴.

Es un indicador del efecto antitumoral de los CART, por lo que su aparición es beneficiosa en la eliminación de las células tumorales y solo se debe tratar con inmunosupresores si llegase a ser grave.

La principal manifestación es la aparición de fiebre, que inicialmente se tolera bien, ya que no suele sobrepasar los 38°C y que se podría tratar con un antitérmico convencional como por ejemplo, el paracetamol. Otros síntomas relacionados pueden ser rigidez muscular, fatiga, náuseas, dolor de cabeza, hipotensión, hipoxemia o taquicardia⁴.

El diagnóstico se basa en la cuantificación de la interleucina 6, el interferón gamma, la ferritina y el número de células CART en sangre periférica, ya que la mayoría de los síntomas y las otras alteraciones de parámetros analíticos no son específicos de este síndrome, y pueden aparecer en otras condiciones como una infección o en el síndrome de lisis tumoral⁵.

Según la gravedad del síndrome, Lee et al. diferenciaron cuatro grados. En la tabla II se detallan los síntomas que pueden aparecer en cada uno de ellos. A partir del grado 2, se aconseja trasladar al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos⁵.

Respecto al manejo del SLC, en el grado 1 se debe administrar un antitérmico, fluidoterapia para evitar la hipotensión y se puede valorar el inicio de antibioticoterapia empírica por si los síntomas fueran debidos a una infección y no al SLC. En el grado 2 se debería añadir oxigenoterapia y, si fuese necesario, noradrenalina

Tabla II. Sígnos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas

GRADO	SÍNTOMAS
1 (Leve)	<ul style="list-style-type: none">• Síntomas leves (fiebre, náuseas, fatiga, malestar, artromialgias)
2 (Moderado)	<ul style="list-style-type: none">• Hipoxia que requiere oxigenoterapia inferior al 40% de FiO_2• Hipotensión que responde a fluidoterapia o a una dosis baja de vasopresor• Toxicidad orgánica de grado 2
3 (Grave)	<ul style="list-style-type: none">• Hipoxia que requiere oxigenoterapia superior al 40% de FiO_2• Hipotensión que requiere una dosis elevada de vasopresor o la combinación de múltiples vasopresores• Toxicidad orgánica de grado 3• Transaminitis de grado 4
4 (Muy grave)	<ul style="list-style-type: none">• Requerimiento de soporte ventilatorio• Toxicidad orgánica de grado 4

a dosis bajas. En el grado 3 se aplicarían las medidas tomadas en el SLC de grado 2, aumentando la dosis de noradrenalina o combinando más de un vasopresor. Y por último, en el grado 4 sería necesario añadir soporte ventilatorio⁵.

El tratamiento inmunosupresor del SLC consiste en la administración de corticoides y tocilizumab. En cuanto al tratamiento corticoideo, habitualmente se utiliza metilprednisolona 2 mg/kg/día, pero si aparecen síntomas neurológicos se aconseja sustituirla por dexametasona a 10 mg/6 h⁵.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina 6, de manera que evitaría los efectos adversos que ocasiona esta citocina al unirse a su receptor.

La posología de tocilizumab en pacientes de más de 30 kg es de 8 mg por kg en dosis única, siendo la dosis máxima 800 mg. En pacientes con un peso inferior a 30 kg, se recomiendan 12 mg por kg. Se administra en perfusión intravenosa de una hora,

no es necesaria premedicación ni un ritmo de infusión progresivo ya que comporta un riesgo muy bajo de causar reacciones infusionales. Se puede repetir la administración de tocilizumab hasta un máximo de cuatro dosis siendo el intervalo entre dosis consecutivas de al menos 8 horas⁶.

El caso clínico expuesto participaba en un ensayo clínico, en cuyo protocolo se contemplaba la administración de siltuximab si no se observaba mejoría tras dos dosis de tocilizumab. Siltuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la propia interleucina 6 y su posología consiste en una dosis única de 11 mg/kg en infusión intravenosa de una hora.

NEUROTOXICIDAD

Otra de las principales complicaciones de la terapia con CART es la neurotoxicidad.

La sintomatología se asemeja a la de una encefalopatía tóxica, por lo que suele presentarse con cefalea y confusión, alteración del nivel de consciencia, afasia, temblor y alucinaciones.

En las formas más graves también pueden aparecer crisis epiléptica, edema cerebral, aumento de la presión intracraneal y coma.

Se cree que está causada por un aumento de las células CART en el líquido cefalorraquídeo y el consecuente aumento del nivel de citocinas⁷.

El tratamiento de la neurotoxicidad se inicia cuando es de grado 3 o superior, según la escala CTCAE. Se administra dexametasona intravenosa a dosis de 10 mg/6 h hasta que la neurotoxicidad descienda a grado 1 o hasta que el paciente haya recibido un total de 8 dosis. Se puede añadir levetiracetam intravenoso si hay una crisis epiléptica.

Dado que tocilizumab es un anticuerpo, no cruza la barrera hematoencefálica y por tanto, solamente bloquea los receptores de interleucina 6 periféricos. Además, este bloqueo causa un aumento transitorio de interleucina 6 ya que no se puede unir a los receptores. Todo esto conduce a un empeoramiento de los síntomas de la neurotoxicidad tras la administración de tocilizumab, por ello solamente se debe administrar si aparece un SLC grave de forma concomitante⁷.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

La terapia con células CART no solo destruye a las células B cancerosas sino que también causa un descenso importante en los linfocitos B sanos, esto conduce a una menor producción de anticuerpos. Para prevenir las infecciones que puede originar la hipogammaglobulinemia, se deben administrar inmunoglobulinas intravenosas de forma periódica².

Intervención farmacéutica

Recientemente se ha autorizado la comercialización en la Unión Europea de la terapia CART. Se trata de tisagenlecleucel (Kymriah®) y axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), que han recibido la consideración de medicamentos, por lo que el farmacéutico adquiere un papel relevante en el uso de esta terapia.

Tisagenlecleucel (Kymriah®) está indicado en el tratamiento de pacientes de hasta 25 años de edad con LLA de células B refractaria o en recaída segunda o posterior, y en pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento⁸.

Por su parte, axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG recurrente o refractario, y en el linfoma B primario mediastínico de células grandes después de dos o más líneas de tratamiento⁹.

Entre los criterios para seleccionar los hospitales de referencia en terapia CART se encuentra disponer de unidades multidisciplinarias con profesionales que intervengan en todo el proceso, tales como hematólogos, intensivistas, neurólogos, inmunólogos y farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria¹⁰.

Algunas de las intervenciones farmacéuticas que se pueden llevar a cabo irían dirigidas a controlar la trazabilidad del medicamento; evitar posibles interacciones, entre las que se encuentra el uso de vacunas vivas antes, durante y tras la terapia CART; recordar la necesidad de premedicación para evitar una reacción anafiláctica causada por la presencia de dimetilsulfóxido (DMSO) en las células CART; realizar tareas de farmacovigilancia; disponer de un stock suficiente de tocilizumab para cubrir cuatro administraciones teniendo en cuenta el peso del paciente y asegurar

su correcta conservación bajo refrigeración, y, por último, proporcionar información al paciente para ayudarle a reconocer los posibles efectos adversos.

CONCLUSIÓN

La terapia con células CART permite la generación de linfocitos T autólogos capaces de reconocer el antígeno CD19 presente en las neoplasias hematológicas causadas por linfocitos B, como son la LLA o el LNH.

Al tratarse de una terapia individualizada implica un proceso de fabricación de elevada complejidad y alto coste, pero ha mostrado buenos resultados en términos de eficacia. Es importante conocer el manejo de los efectos adversos así como la colaboración conjunta de todos los miembros del equipo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baptista MJ, Tapia G, Hernández-Rivas JÁ. MYC-rearranged lymphomas other than Burkitt: Comparison between R-CHOP and Burkitt-type immunochemotherapy. *Med Clin (Barc)*. 2017; 149(8): 339-342.
2. Shank BR, Do B, Sevin A, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Hematologic Malignancies. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(3): 334-345.
3. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med*. 2016; 8(355): 355ra116.
4. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomark Res*. 2018; 6: 4.
5. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014; 124(2): 188-95.
6. Ficha Técnica de Roactemra® [Internet]: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultada 20 marzo 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>
7. Gauthier J, Yakoub-Agha I. Chimeric antigen-receptor T-cell therapy for hematological malignancies and solid tumors: Clinical data to date, current limitations and perspectives. *Curr Res Transl Med*. 2017; 65(3): 93-102.
8. Ficha Técnica de Kymriah® [Internet]: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultada 20 marzo 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>
9. Ficha Técnica de Yescarta® [Internet]: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultada 20 marzo 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>
10. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de Noviembre de 2018.

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA EN EL POST-OPERATORIO DE RECAMBIO VALVULAR DE PRÓTESIS MECÁNICA

María Nevot Blanc

Hospital General de Catalunya, Barcelona

Revisora

Mónica Sanmartín Suñer

Hospital General de Catalunya, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El elevado riesgo de trombosis tras una intervención de recambio de válvula mitral por una prótesis mecánica (RVPM), en especial en los primeros días de postoperatorio, conlleva el inicio de tratamiento anticoagulante tan pronto como se reduzca el riesgo de sangrado de la cirugía, normalmente pasadas 24-48 horas de la intervención. Las guías de práctica clínica recomiendan el inicio de la terapia anticoagulante con heparina sódica no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM), y su paso a anticoagulantes orales con terapia puente hasta alcanzar un INR de 2,5-3,5¹. Aproximadamente un 13% de los pacientes tratados con heparina tras una intervención cardíaca desarrolla trombocitopenia inducida por heparina (TIH). En estos pacientes se requerirá otro tipo de anticoagulación con fármacos que no estén relacionados estructuralmente con la heparina, con la finalidad de que dicha molécula no reaccione con los anticuerpos formados².

La TIH es una reacción adversa mediada por anticuerpos frente al complejo heparina- factor plaquetario IV (FP-IV) que puede dar lugar a graves complicaciones tromboembólicas como necrosis

isquémica, embolia pulmonar, accidentes cerebrovasculares o infarto agudo de miocardio. En caso de pacientes intervenidos de RVPM, este riesgo protrombótico desencadenado por la TIH se suma al elevado riesgo trombótico de la intervención. Por esta razón se deberá parar el tratamiento con heparina e iniciar un nuevo tratamiento anticoagulante no heparínico que no intervenga en el proceso autoinmune y que garantice la elevada descoagulación que se precisa.

Las alternativas disponibles al uso de heparina son los inhibidores del factor Xa, fondaparinux y danaparoid, y los inhibidores directos de la trombina, bivalirudina y argatroban. En ninguno de ellos existe bibliografía concluyente que sustente su uso en TIH en el caso concreto de RVPM.

El uso de warfarina/acenocumarol debe retrasarse hasta que se haya resuelto el cuadro agudo de TIH (recuento plaquetario recobre niveles normales de plaquetas $> 150 \times 10^3 \mu\text{l}$) debido al incremento del riesgo inicial de trombosis de los antivitamina K relacionado con la mayor vida media de los factores procoagulantes con respecto a los anticoagulantes sobre los que actúa. Los anticoagulantes orales de acción directa no están indicados en prótesis valvulares mecánicas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 73 años con antecedentes de valvulopatía mitral reumática de larga evolución e insuficiencia tricúspide, diagnosticado de fibrilación auricular crónica desde 2002, en tratamiento con digoxina y anticoagulado con acenocumarol. Previamente había sido intervenido en 2015 de prostatectomía radical.

El paciente es ingresado para ser intervenido de RVPM, por lo que finaliza su pauta domiciliar de acenocumarol seis días antes de la intervención e inicia terapia puente con HBPM que finaliza el día previo a la operación. Tras la intervención, la cifra de plaquetas es correcta ($169 \times 10^3 \mu\text{l}$). El plan es iniciar el primer día post-operatorio, finalizado el riesgo de sangrado, el tratamiento con heparina de bajo peso molecular y una vez el paciente esté estable iniciar terapia puente con anticoagulantes orales.

Tabla 1. Sistema de puntuación de las 4T en sospecha de trombocitopenia por heparina

PARÁMETRO	2 PUNTOS	1 PUNTO	0 PUNTOS
Trombopenia	Descenso > 50% o nadir 20-100x10 ⁹ µL	Descenso 30-50% o nadir 10-19x10 ⁹ /L	Descenso < 30% o nadir < 10x10 ⁹ /L
Inicio heparina-trombopenia	5-10 días o < 1 día si exposición 30 días previos	> 10 días o < 1 día si exposición 30-100 días previos	< 1 día sin exposición previa
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Trombopenia de otra causa	No	Dudosa	Confirmada

TIH 6-8: probabilidad alta; TIH 4-5: probabilidad intermedia; TIH 0-3: probabilidad baja.

En este caso, antes de pasar un día desde la intervención, el paciente padece un tromboembolismo pulmonar masivo, motivo por el cual se inicia rápidamente tratamiento descoagulante con heparina no fraccionada. A lo largo de los días posteriores las cifras de plaquetas van disminuyendo hasta alcanzar niveles de 15x10³ µl el sexto día post-intervención. Se descartan las complicaciones post-quirúrgicas como posible causa de este episodio y se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina.

Ante la sospecha de TIH, se aplica la escala de probabilidad del suceso 4T para confirmar el diagnóstico (Tabla 1). Esta escala tiene en cuenta el grado de trombopenia, la relación temporal entre el inicio del tratamiento con heparina y el inicio de la trombopenia, la existencia de trombosis y la probabilidad de que la trombopenia sea debida a otra causa. Cada ítem aporta 0, 1 o 2 puntos en función de la mayor o menor relación de causalidad, de forma que un total de 6-8 puntos indica una probabilidad alta, una puntuación de entre 4-5 puntos indicaría una probabilidad intermedia y una puntuación de entre 0 y 3, una baja probabilidad.

En el caso del paciente se obtiene una probabilidad alta: descenso de plaquetas $> 50\%$ o nadir $20-100 \times 10^9 \mu\text{L}$ (2 puntos), inicio 5-10 días o < 1 día si exposición en los 30 días previos (2 puntos), se evidencian signos de trombosis (2 puntos) y la posibilidad de que sea debida a otras causas como infección o fármacos es dudosa (1 punto).

A la espera de confirmación de la sospecha de TIH mediante la detección de anticuerpos antiheparina-PF4 urge iniciar tratamiento anticoagulante alternativo no relacionado estructuralmente con la heparina.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Se plantean dos grupos terapéuticos, los inhibidores directos de la trombina, bivalirudina y argatroban y los inhibidores del factor Xa, danaparoid y fondaparinux.

Los inhibidores directos de la trombina actúan inhibiendo tanto la trombina libre como unida a los coágulos, sin interferir en los anticuerpos inducidos por la heparina.

Argatroban, comercializado en España desde abril de 2013, es el único fármaco indicado en el tratamiento de TIH. Presenta el inconveniente de alterar, en mayor medida que el resto de inhibidores directos de la trombina, el INR y, por lo tanto, complicar la terapia puente con acenocumarol. Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia de la American College of Chest Physicians posicionan al argatroban como principal alternativa junto a lepirudina (no comercializada) y danaparoid (inhibidor del factor Xa, medicación extranjera) en el abordaje terapéutico de TIH².

Bivalirudina fue el fármaco propuesto en un inicio por cardiología debido a su mayor experiencia en otras situaciones como la descoagulación en el síndrome coronario agudo. No tiene indicación en el tratamiento de TIH pero las guías lo posicionan como alternativa en el caso de TIH en intervención cardiaca urgente². La bibliografía encontrada sobre su uso en TIH en RVPM es muy escasa.

Dentro del grupo de los inhibidores del factor Xa destaca danaparoid, indicado en el tratamiento de TIH, pero no comercializado en España, por lo que se debe solicitar como medicación extranje-

ra. Otro aspecto a tener en cuenta es la posible reacción cruzada de danaparoid con los anticuerpos formados en el TIH, y por lo tanto, la posible potenciación de sus complicaciones³.

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor Xa, no indicado en el tratamiento de TIH que las guías proponen como una posible opción terapéutica que requiere mayor estudio². Previamente en el centro había sido tratado satisfactoriamente un caso de TIH con fondaparinux. Fondaparinux no presenta reacción cruzada con los anticuerpos generados en TIH, pero sí presenta una cierta afinidad por el FP-IV pudiendo formar anticuerpos anti fondaparinux-FP4. La formación de dichos anticuerpos podría causar TIH. Solo se han reportado casos aislados que describan este hecho y algunos autores defiendan que estos anticuerpos no tendrían implicaciones clínicas en el desarrollo de TIH³⁻⁵.

Finalmente se decidió el inicio de tratamiento con argatrobán en infusión continua a dosis de 2 mcg/kg/min y control del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) para reajustar dosis, con el objetivo de conseguir un TTPA de 1,5 a 3,0 veces el valor basal inicial, pero sin exceder los 100 segundos.

Tras 15 días desde la intervención y nueve días desde el inicio de tratamiento con argatrobán se consiguieron recuperar los niveles de plaquetas hasta $> 150 \times 10^3 \mu\text{l}$, momento en el cual se decide el inicio de la terapia puente con acenocumarol hasta conseguir un INR de 2,5-3,5. La administración conjunta de aganova y anticoagulantes orales cumarínicos produce un efecto aditivo sobre el INR por lo que se ha de mantener la administración conjunta de ambos fármacos durante 5 días, garantizando el mantenimiento del INR durante 2 días y repitiendo el control de INR a las 4-6 horas de la suspensión de argatrobán.

CONCLUSIONES

Desde el Comité de Tomboembolismo se decidió la elaboración de un protocolo de manejo en pacientes con sospecha/diagnóstico de TIH. En él se decidió el siguiente abordaje terapéutico:

- Argatrobán: en postoperatorio de cirugía cardíaca (recambio de válvula y anuloplastia), pacientes graves/inestables con alto riesgo hemorrágico y pacientes con insuficiencia renal.

- Bivalirudina: pacientes con antecedentes de TIH o con TIH agudo pendiente de una intervención cardiaca percutánea (cateterismo, angioplastia, etc.).
- Fondaparinux: pacientes estables con BAJO riesgo de sangrado sin insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whitlock R, Sun J, Fremes S, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (Suppl): 576-600.
2. Linkins L-A, Dans A, Moores L, et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (Suppl): 495-530.
3. Kang M, Alahmadi M, Sawh S et al. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. Blood, 2015; 125(6): 924-929.
4. Willenborg K. Successful use of fondaparinux early after mechanical aortic valve replacement in a patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy 2014; 34 (6): 55-59.
5. Perissinotti A, Dotson B, Baciewicz F et al. Successful use of fondaparinux for bridging early after aortic and mitral mechanical heart valve replacement. Ann Pharmacother 2012; 46: e9.

ANTIBIOTICOTERAPIA EN ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM) Y SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ (SNIP)

Laura Gómez Ganda, María Larrosa García
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Revisora

Inés Jiménez Lozano
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (RPM) es la pérdida de integridad de las membranas ovulares antes del inicio del parto, lo que provoca una pérdida de líquido amniótico y contacto entre la cavidad amniótica y el canal endocervical de la vagina. Cuando tiene lugar antes de las 37 semanas de embarazo se considera rotura prematura de membranas pretérmino (RPMp), ya que el feto no se encuentra totalmente desarrollado.

El diagnóstico se realiza en base a datos clínicos (hidrorrea) y analíticos (test AmniSure® positivo).

Entre los factores de riesgo de la RPM se encuentran lesiones mecánicas, infecciones vaginales o intraamnióticas, tabaquismo o factores que comprometan la integridad del colágeno, como déficit de vitamina C o el síndrome de Ehler-Danlos.

La RPMp puede provocar una finalización temprana de la gestación, desarrollo deficiente del tubo neuronal, inmadurez pulmonar, infección del líquido amniótico (corioamnionitis), sepsis neonatal e, incluso, exitus.

Los agentes infecciosos que pueden provocar la corioamnionitis son aquellos presentes habitualmente en la flora vaginal, como

Ureaplasma spp, *Mycoplasma spp*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida spp.*, *Thricomonas vaginalis* y *Gardnerella*.

En general, las guías recomiendan el uso de profilaxis anti-biótica en caso de RPMp para disminuir la morbilidad materna y neonatal a corto plazo, por si la causa de esta fuera de origen infeccioso.

La sepsis neonatal de origen vertical se clasifica dentro del grupo de sepsis neonatales de inicio precoz (SNIP) pues tiene lugar en las primeras 72 horas de vida. En la mayoría de los casos la SNIP es de origen bacteriano, destacando *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli* como microorganismos responsables.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 35 años sin alergias medicamentosas conocidas. Presenta un embarazo bicoriónico/biamniótico (BC/BA) de 25 semanas. Como antecedentes médicos presenta artritis idiopática en tratamiento con certolizumab.

El 23 de febrero de 2018 la paciente acude a su hospital de referencia alertada por la detección de pérdidas de flujo vaginal. Tras la evaluación clínica, se sospecha de RPMp por lo que se decide iniciar el protocolo específico de RPMp en el hospital de origen (Tabla I). Al ingreso en el hospital de referencia se revisó la medicación previamente administrada, se compararon los protocolos de ambos centros y se realizó la conciliación.

Ante una mala progresión que implica un riesgo inminente de parto prematuro, se decide trasladar a la paciente a su hospital terciario de referencia. A su ingreso, se realiza el test diagnóstico de RPM, AmniSure®, que resulta positivo.

Durante la siguiente semana, la paciente se mantiene estable, con hidrorrea escasa y en tratamiento con atosibán en perfusión venosa continua (PVC) para prevención del parto prematuro. El 13 de marzo se obtiene, en un cultivo de exudado vaginal, resultado positivo para *E. coli* y *E. faecalis*. Tras dos días, se realiza interconsulta al Servicio de Infecciosas, quienes recomiendan iniciar

Tabla I. Complicaciones y plan terapéutico de la RPMp

PROBLEMAS ASOCIADOS A LA RPM		OBJETIVO TERAPÉUTICO	TRATAMIENTO
Riesgo de parto prematuro		Retrasar el parto en la medida de lo posible	Reposo y atosibán en PVC a 300 µg/min.
Acidez gástrica materna		Prevención de dolor abdominal y riesgo de úlceras	Ranitidina 150 mg cada 12 h vía IV, hasta el momento del parto
Estreñimiento		Promover deposiciones y evitar esfuerzos que empeoren la hidrorrea	Plantago ovata, un sobre VO cada 12 h en caso de que no haya deposiciones, hasta el momento del parto
Riesgo de formación de trombos por inmovilización materna		Prevención de la formación de trombos	Enoxaparina 40 mg vía SC cada 24 h, hasta el momento del parto
Déficit de hierro asociado al embarazo		Aporte de hierro	Ferroglicina sulfato 100 mg cada 24 h VO, hasta el momento del parto
Déficit de ácido fólico asociado al embarazo		Aporte de ácido fólico	Ácido fólico 5 mg cada 24 h VO Mantener hasta después del parto
Inmadurez pulmonar del neonato		Promover la maduración fetal previa al parto	Betametasona 6 mg cada 24 h, dos dosis, vía IV

Tabla I. Complicaciones y plan terapéutico de la RPMp (Continuación)

Riesgo de neurotoxicidad	Prevención de convulsiones	Magnesio sulfato 4 g IV seguido de PVC en caso de DU
Riesgo de infección	del grupo B <i>Streptococcus agalactiae</i>	Prevención y/o tratamiento de la corioamnionitis * Ampicilina, amoxicilina
<i>Gardnerella</i>		Ampicilina, amoxicilina
<i>Enterococcus faecalis</i>		Centamicina
<i>Escherichia coli</i>		<i>Escherichia coli</i>
<i>Ureaplasma spp.</i>		Macrólidos (existen cepas resistentes a eritromicina)
<i>Mycoplasma hominis</i>		Macrólidos (azitromicina presenta mayor eficacia que otros)
<i>Candida spp.</i>	No se cubre por ser poco frecuente	
<i>Trichomonas vaginalis</i>		

DU: dinámica uterina, IV: intravenoso, SC: subcutánea, VD: vía oral, PVC: perfusión venosa continua, h: horas, d: días, * Pautas posológicas recogidas en la tabla II.

Tabla II. Tratamiento antibiótico profiláctico temprano en pacientes afectas de RPMp en el hospital de origen de la paciente y el hospital terciario de referencia al que fue derivada

	<i>HOSPITAL DE ORIGEN</i>	<i>HOSPITAL TERCIARIO</i>
Antibioterapia temprana	Azitromicina 1 g durante un día	Claritromicina 500 mg/12 h durante un día
Vía endovenosa	Ampicilina 1,5 g/6 h durante dos días	Ampicilina 2 g/6 h durante dos días
	Gentamicina 240 mg/d durante dos días	Gentamicina 80 mg/8 h durante dos días
Antibioterapia retardada	Amoxicilina 500 mg cada 8 h VO durante siete días (inicio en el día 3)	
Vía oral		

tratamiento con amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 h durante 7 días.

Finalmente, el 17 de marzo la paciente presenta una hidrorrea abundante y DU refractaria a atosibán, por lo que se le practica una cesárea, naciendo dos neonatos gemelos (masculino y femenino) prematuros de 28 semanas de gestación (SG). Dada la prematuridad y la presencia de RPM en el caso del paciente masculino se decide el ingreso de ambos pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCI-NN).

PROBLEMA TERAPÉUTICO

1. Selección y conciliación de la pauta de gentamicina en RPMp

Subjetivo

No procede.

Objetivo

- Hidrorrea.
- AmniSure® positivo.

Análisis

La RPMp supone un importante riesgo de corioamnionitis. *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli* son dos de los agentes que pueden provocar infección, por lo que el tratamiento de la RPMp incluye gentamicina. Al ingreso de la paciente se observa que la pauta de gentamicina en el hospital de origen difiere de la del hospital de referencia (Tabla II), por lo que se lleva a cabo una revisión de la bibliografía para la selección de la pauta óptima y se realiza la conciliación del tratamiento.

Dado que la gentamicina es un aminoglucósido, actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas y presenta un efecto dosis dependiente. Es por ello por lo que, generalmente, la posología recomendada es de una dosis única diaria que da lugar a un pico en las concentraciones plasmáticas, asegurando así el efecto bactericida. Esta es la pauta utilizada en el hospital de origen, así como la recomendada por Mensa et al. (2018); sin embargo, Ansari et al. (2016) indican que la pauta de elección en embarazadas es de tres administraciones diarias debido a los cambios en la farmacocinética derivados de la gestación. Por otra parte, un estudio realizado por Lyell et al. (2014) en pacientes con corioamnionitis mostró que ambas pautas son igualmente efectivas en el tratamiento de esta infección.

Plan

Conciliación del tratamiento. Dado que la paciente había recibido 240 mg de gentamicina en el hospital de origen y ambas pautas se han demostrado igualmente efectivas, se decide mantener esta misma pauta y administrar una nueva y última dosis de gentamicina 24 horas después según protocolo.

2. Selección y conciliación del tratamiento con macrólidos en RPMp

Subjetivo

No procede.

Objetivo

- Hidrorrea.
- AmniSure® positivo.

Análisis

La RPMp supone un importante riesgo de corioamnionitis, entre los agentes infecciosos que pueden desencadenarla destacan los del género *Ureaplasma* spp. Para cubrir estos patógenos se recomienda incluir un macrólido en el protocolo de RPMp. Dado que se observa que la paciente había recibido en su centro de referencia un macrólido diferente al recomendado en nuestro centro (Tabla II), se realiza una revisión de la bibliografía para la selección del antibiótico óptimo y se concilia el tratamiento.

La OMS recomienda el uso de eritromicina en RPMp, sin embargo, presenta la limitación de tener una mayor acumulación y toxicidad en el feto, además de ser ineficaz frente a algunas cepas de *Ureaplasma* spp. que presentan resistencia. Por otra parte, la azitromicina es una buena elección ya que existe extensa experiencia en embarazadas y se considera seguro. Además, presenta mayor eficacia antibiótica contra *Mycoplasma hominis*, otro de los posibles agentes causales de la corioamnionitis. Por último, la claritromicina presenta la ventaja de tener una mejor distribución a la placenta, y hay estudios que apuntan a una mayor eficacia en RPM comparado con azitromicina.

Plan

Conciliación del tratamiento. En el momento del ingreso la paciente ya había recibido la dosis recomendada de macrólido en el hospital de origen (azitromicina 1 g), por lo que se recomendó no administrar nuevas dosis de macrólido.

3. ¿Es seguro el uso de amoxicilina-clavulánico en el embarazo?

Subjetivo

Dolor en el bajo vientre.

Objetivo

- Hidrorrea.
- Cultivo endocervical positivo para *E. coli* y *E. faecalis*.

Análisis

La obtención de un cultivo endocervical positivo en una paciente diagnosticada de RPMp requiere un tratamiento antibiótico dirigido. En base a los resultados del antibiograma, el equipo de Infecciosas decide pautar amoxicilina-clavulánico 875/125 mg cada 8 h durante 7 días.

Amoxicilina-clavulánico es una opción terapéutica ampliamente utilizada, que ha sido históricamente utilizada en pacientes embarazadas. Sin embargo, en 2003, un estudio mostró que el uso de amoxicilina-clavulánico en embarazadas, concretamente en los últimos meses de gestación, se relacionaba con el desarrollo de enterocolitis necrotizante en el neonato. Es por ello que actualmente la ficha técnica de este medicamento incluye la contraindicación de su uso en embarazadas.

Plan

Recomendación de la suspensión del tratamiento con amoxicilina-clavulánico y sustitución por amoxicilina.

4. Diagnóstico y tratamiento de la SNIP

Tras el nacimiento de los neonatos a las 28 SG, el paciente masculino presenta la siguiente clínica durante su ingreso en la UCI-NN:

Subjetivo

- Distrés respiratorio.
- Quejido respiratorio y necesidad de ventilación mecánica.
- Ictericia.
- Palidez cutánea.
- Abdomen globuloso, blando y depresible.
- Convulsiones.

Objetivo

- Prematuridad.
- RPMp.
- Antecedentes maternos de resultados positivos para *Escherichia coli* en exudado vaginal.

Tabla III. Indicadores clínicos de SNIP

<i>SISTEMAS</i>	<i>SIGNOS Y SÍNTOMAS</i>
Generales	Fiebre, inestabilidad térmica, edema
Respiratorio	Distrés respiratorio, hipoxia, apnea, disnea, taquipnea, ventilación mecánica, cianosis
Renal	Oliguria
Cardiocirculatorio	Palidez cutánea, taquicardia, bradicardia, hipotensión
Neurológico	Temblores, convulsiones, irritabilidad
Gastrointestinal	Vómitos, retención gástrica, distensión abdominal, ictericia, diarrea, hepatomegalia
Hematológico	Trombocitopenia, alteración de la coagulación, sangrado, petequia
Metabólico	Hipo o hiperglucemia, acidosis metabólica

- Necesidad de soporte respiratorio.
- Acidosis metabólica.
- Hipotensión.
- Hiperglucemia.
- Elevación de proteína C reactiva (PCR).
- Leucopenia y plaquetopenia.
- Taquicardia.
- Hipotensión.

Análisis

Debido a la prematuridad, los antecedentes de RPM maternos, la clínica y los datos analíticos se sospecha de una posible SNIP.

El diagnóstico de la SNIP es, fundamentalmente, clínico (Tabla III) y la mayoría de los síntomas y signos son inespecíficos. Para confirmar el diagnóstico deben llevarse a cabo hemocultivos o bien cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, pueden

Tabla IV. Intervalos de dosificación de ampicilina y cefotaxima

EDAD GESTACIONAL	DÍAS DE VIDA	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN
≤ 29 semanas	0-28 días	12 h
	> 28 días	8 h
30-36 semanas	0-14 días	12 h
	> 14 días	8 h
37-44 semanas	0-7 días	12 h
	> 7 días	8 h
> 45 semanas	Todos	6 h

realizarse pruebas analíticas complementarias para confirmar la sospecha de SNIP, como hemograma (leucocitosis, leucopenia, neutrofilia, neutropenia, trombocitopenia), PCR o procalcitonina.

En cuanto al tratamiento de la SNIP, destacar que ante sospecha se debe comenzar tratamiento empírico de amplio espectro con ampicilina y gentamicina. Una vez que se identifique el microorganismo responsable y se disponga de antibiograma, debe iniciarse tratamiento dirigido.

Plan

Debido a la sospecha de una posible SNIP se decide iniciar tratamiento con ampicilina y gentamicina. Posteriormente, ya que los cultivos de exudado vaginal maternos resultan positivos para *Escherichia coli* se decide cambiar la antibioticoterapia a ampicilina y cefotaxima.

En el caso de ampicilina la dosis inicial es 100 mg/kg/dosis y, posteriormente, 25-50 mg/kg/dosis (si no existe infección de LCR) y de cefotaxima 50 mg/kg/dosis. El intervalo de dosificación se establece en función de la edad gestacional y los días de vida del recién nacido (Tabla IV).

En el caso del paciente, la dosificación se realizó adecuadamente (Tabla V).

Tabla V. Dosificación de antibioterapia en el paciente

PESO (G)	AMPICILINA		CEFOTAXIMA	
	DOSIS (MG)	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (H)	DOSIS (MG)	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (H)
1105	115	12	57	12

A los cinco días de vida el paciente presenta un cuadro de lesiones cerebrales irreversibles e insuficiencia respiratoria por lo que, finalmente, es exitus.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La rotura prematura de membranas, especialmente cuando tiene lugar pretérmino, puede conllevar graves consecuencias clínicas, sobre todo a nivel fetal. Entre sus causas y/o consecuencias destacan las infecciones bacterianas, por lo que siempre se recomienda el uso de antibióticos. Hay distintas combinaciones de antibióticos posibles, pero en todos los casos ha de incluirse ampicilina, gentamicina diaria o cada 8 horas, y un macrólido. El uso de amoxicilina-clavulánico, por el contrario, está contraindicado ya que se ha relacionado con el desarrollo de enterocolitis necrotizante en el neonato.

Cuando se produce un ingreso derivado de otro hospital es fundamental que desde el Servicio de Farmacia se verifiquen los tratamientos iniciados en el centro de origen y se realice la conciliación farmacoterapéutica, garantizando así la continuidad, seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico.

Una de las principales consecuencias de la RPM es la sepsis neonatal, que puede llegar a provocar la muerte del neonato. Es por ello que ante cualquier sospecha de SNIP se recomienda iniciar profilaxis antibiótica de amplio espectro y, una vez confirmada y aislado el agente responsable, comenzar tratamiento dirigido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos asistenciales de Obstetricia, PROSEGO. Rotura Prematura de Membranas (2012). Consultado en Febrero 2019. Disponible en www.prosego.com.

2. Mensa J., Gatell J.M., García-Sánchez J.E., Letang E., López-Suñé E., Marco F (2018). Guía de terapéutica antimicrobiana 2018. España: Editorial Antares.
3. Ansari, J., Carvalho, B., Shafer, S. and Flood, P. (2016). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Commonly Used in Pregnancy and Parturition. *Anesthesia & Analgesia*, 122(3), pp.786-804.
4. Lyell, D., Pullen, K., Fuh, K., Zamah, A., Caughey, A., Benitz, W. and El-Sayed, Y. (2010). Daily Compared With 8-Hour Gentamicin for the Treatment of Intrapartum Chorioamnionitis. *Obstetrics & Gynecology*, 115(2, Part 1), pp.344-349.
5. Organización Mundial de la Salud. Antibióticos en Rotura Prematura de Membranas, 2016. Consultado en Febrero 2019, disponible en <https://bit.ly/2tf3Mun>
6. Ficha técnica Augmentine en polvo para perfusión endovenosa, Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Consultado en Febrero 2019, disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58216/FT_58216.html
7. Beltran Porres, M, Camba Longueira F, Cespédes Domínguez MC, Linde Silló A, Ribes Bautista C, Castillo Salinas F. Sepsis Neonatal de Inicio Precoz. Hospital Universitario Vall d'Hebron:2017.
8. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780.
9. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014 Jan;27(1):21-47.
10. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014 Jan 1;5(1):170-178.

PEOR EL REMEDIO QUE LA ENFERMEDAD

Mónica Sánchez Celma, Ariadna Comes Escoda
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Revisor

Miquel Villaronga Flaqué
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El síndrome de DRESS (acrónimo del inglés *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) es una reacción medicamentosa rara (1/1.000-10.000 pacientes), de mecanismo inmunológico y potencialmente mortal caracterizada por la aparición de eosinofilia, erupción cutánea, afectación orgánica y linfadenopatías, que se manifiesta aproximadamente a las cuatro semanas de la exposición al fármaco desencadenante.

La frecuencia de aparición del síndrome de DRESS varía en función del tipo de fármaco y del sistema inmunológico de cada paciente. Como ejemplos de fármacos que han sido relacionados con la aparición de este síndrome son los antiepilépticos (como carbamazepina, lamotrigina y fenitoína), alopurinol y dapsona, siendo de ellos los más comunes carbamazepina y alopurinol; también se ha relacionado en menor frecuencia con otros antibióticos como vancomicina o sulfametoxazol y con muy poca frecuencia se han descrito casos, como el de nuestro paciente, con antituberculosos.

A continuación, se expone un caso de un paciente diagnosticado de tuberculosis pulmonar que desarrolla un síndrome de DRESS tras un mes de tratamiento antituberculoso estándar con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol.

Tabla I. Parámetros analíticos

PCR	181,7	mg/L	< 15
PCT	3,45	ng/mL	< 0,5
AST	112	UI/L	2-38
ALT	256	UI/L	2-30
Eosinófilos	3,8	Mil/mmcc	0,0-0,5

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 16 años y 76 kg que había sido diagnosticado hacía un mes de tuberculosis pulmonar, por *Mycobacterium tuberculosis*, a raíz de estudio de astenia y hemoptisis en contexto de contacto tuberculoso. Se había iniciado tratamiento de primera línea con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol presentando evolución favorable, quedando asintomático y con esputo de control negativo por tinción Ziehl-Nielsen, cultivo aún pendiente.

Acude a su hospital de referencia por cuadro de aftas orales, fiebre, dolor abdominal y vómitos de 10 días de evolución, por lo que se extrae analítica sanguínea que muestra elevación de reactantes de fase aguda, hipertransaminasemia con función hepática conservada y eosinofilia.

Se ingresa para observación, iniciándose tratamiento antibiótico empírico intravenoso con amoxicilina-clavulánico. A las 24 horas, debido a la persistencia de clínica, se realiza una ecografía abdominal donde se observa líquido libre; se amplía estudio con una TC abdominal con contraste evidenciándose hepatomegalia, adenopatías, líquido libre en peritoneo y en pleura derecha con imagen sugestiva de necrosis grasa encapsulada a nivel infrahepático. La familia refiere, tras realización de TC, aparición de pápulas eritematosas y pruriginosas en extremidad superior izquierda que se extienden al resto del cuerpo, con empeoramiento de la afectación de mucosa oral.

Se extrae muestra de líquido peritoneal para cultivo y se rota antibioticoterapia intravenosa a ceftriaxona y metronidazol. Tras la intervención presenta anuria con aumento de creatinina hasta 5 mg/dL a pesar de cargas de volumen y furosemda, por lo que se decide traslado a la UCI pediátrica de nuestro centro. Ante insuficiencia renal aguda refractaria a volumen y diuréticos (cifras de creatinina aumentan a 5,7 mg/dl con urea de 72 mg/dL), se decide iniciar hemodiálisis, que es efectiva y bien tolerada, de la que precisa dos únicas sesiones separadas entre ellas por 48 h. Persiste hipertransaminasemia y aparece elevación de enzimas pancreáticas (amilasa 149 UI/L y lipasa 188 UI/L) sin criterios de pancreatitis. Por todo lo explicado (toxicodermia con fiebre, adenopatías, eosinofilia y afectación visceral) se sospecha de síndrome de DRESS por antituberculosos.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO: SÍNDROME DE DRESS

SUBJETIVOS

- Aftas orales.
- Dolor abdominal.
- Vómitos.
- Pápulas eritematosas pruriginosas.

OBJETIVOS

- Tuberculosis pulmonar.
- Elevación de reactantes de fase aguda en analítica sanguínea.
- Hipertransaminasemia.
- Eosinofilia.
- Anuria.
- Elevación de niveles de creatinina y urea.
- Elevación de enzimas pancreáticas.
- Hepatomegalia.
- Adenopatías.
- Líquido libre en peritoneo y en pleura derecha.
- Necrosis grasa encapsulada a nivel infrahepático.

ANÁLISIS

El diagnóstico de síndrome de DRESS es esencialmente clínico, consistente en una historia compatible (introducción de nuevo fármaco entre las 2-8 semanas previas al inicio del cuadro, siendo poco probable su aparición cuando este se ha iniciado hace menos de dos semanas o más de tres meses) y evaluación de la clínica que presenta el paciente según criterios RegiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*). Dichos criterios incluyen aspectos como fiebre $> 38,5^{\circ}\text{C}$, adenopatías, eosinofilia, rash cutáneo y compromiso de órganos internos entre otros, todos ellos presentes en el protagonista de nuestro caso, junto con el inicio del tratamiento antituberculoso hacía 4 semanas.

La primera medida a adoptar ante una sospecha de síndrome de DRESS es la retirada del fármaco desencadenante. Si el grado de afectación visceral es leve, el tratamiento sintomático consistirá en administración de corticoterapia tópica (dipropionato de betametasona al 0,05%, propionato de clobetasol al 0,05%, fluocinolona acetónido al 0,2% u otro corticoide de potencia similar) asociada a antihistamínicos para paliar el prurito causado por el exantema cutáneo. En el caso de afectación visceral severa (especialmente pulmonar, renal y/o hepática) se añadirían corticoides sistémicos como prednisona a dosis de 0,5-2 mg/kg/día u otro corticoide a dosis equipotente, que se mantendrían a dosis terapéuticas hasta mejoría clínica y normalización de los parámetros de laboratorio, procediendo posteriormente a una retirada paulatina de 8-12 semanas de duración. Como tratamiento de segunda línea en caso de refractariedad o contraindicación a los corticoides se ha postulado la ciclosporina oral, así como las inmunoglobulinas intravenosas; en ambos casos la evidencia concluyente es escasa, ya que se han empleado tanto en monoterapia como en combinación con corticoides, con controversia en los resultados especialmente en el caso de las inmunoglobulinas.

En cuanto al tratamiento de la tuberculosis pulmonar, la enfermedad tuberculosa es de las causas más frecuentes de morbimortalidad a nivel mundial, y sin tratamiento adecuado produce destrucción tisular y la muerte del paciente. Uno de los pilares fundamentales del tratamiento antituberculoso es evitar recaí-

das, para lo cual se precisa de esquemas de tratamiento de varios meses de duración. Resulta vital para el paciente reinstaurar lo antes posible un tratamiento antituberculoso efectivo y seguro para su situación actual de fragilidad, ya que se encuentra en insuficiencia renal aguda, hipertransaminasemia (aunque con función hepática conservada) y elevación de enzimas pancreáticas.

El cultivo del esputo del paciente al mes del tratamiento resultó negativo y la bacteria aislada del caso índice, sensible a todos los antibióticos. Las opciones de segunda línea de tratamiento actualmente disponibles en España, ya sea en el mercado nacional o disponibles para su importación a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios son: quinolonas (levofloxacin o moxifloxacin), capreomicina, aminoglucósidos (amikacina, estreptomicina), etionamida, cicloserina y linezolid, clofazimina y delamanid. También hay cierta experiencia con la asociación de carbapenem (imipenem o meropenem) a ácido clavulánico, empleando para ello la administración de amoxicilina-ácido clavulánico.

Entre todas estas opciones, se optó por iniciar tratamiento con levofloxacin a dosis ajustadas por insuficiencia renal (750 mg/48 h), estreptomicina también ajustada por función renal a 500 mg/72 h y linezolid 600 mg/24 h, dosificación recomendada para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa.

PLAN

- Retirada del tratamiento antituberculoso que recibía el paciente hasta ese momento.
- Sesiones de hemodiálisis a demanda según evolución de función renal, ya que el paciente se encuentra en insuficiencia renal aguda.
- Tratamiento del síndrome de DRESS visceral y tópico con corticoterapia (metilprednisolona intravenosa a 1 mg/kg/día y dipropionato de betametasona al 0,05% tópico cada 12 h) añadiendo antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg cada 6 h) para el prurito.
- Tratamiento de tuberculosis pulmonar con fármacos de segunda línea (levofloxacin 750 mg/48 h, estreptomicina 500

mg/72 h y linezolid 600 mg/24 h) debido a contraindicación de reintroducción de los de primera línea.

- Ajuste de dosis de los fármacos por función renal.
- Uso de técnicas de depuración extrarrenal.

DISCUSIÓN

Cuando hay daño visceral, los órganos más frecuentemente afectados por el síndrome de DRESS son el hígado, el riñón y el pulmón, por lo que es posible que estos pacientes desarrollen insuficiencia renal, hepática o ambas que requieran monitorización estrecha y ajustes continuos de dosis, además de valorar la toxicidad de los fármacos que se empleen para evitar acentuar el daño a estos órganos y favorecer la recuperación del paciente. El plan de actuación en estos casos está bien definido: retirada inmediata del fármaco causante e inicio de corticoterapia tópica y/o sistémica según la afectación visceral, por lo que debemos asegurarnos que la dosis tanto tópica como sistémica que recibe el paciente es correcta y equipotente a la recomendada.

El principal reto que nos planteó este paciente fue elegir un régimen antituberculoso adecuado dada su fragilidad en el momento del ingreso, y ajustarlo a su función renal y técnicas de depuración extrarrenal. Entre los tratamientos antituberculosos de segunda línea, descartamos moxifloxacino por su mayor riesgo de hepatotoxicidad respecto a levofloxacino, y por la mayor experiencia que tenemos en nuestro centro para el tratamiento de la tuberculosis con este último y la capreomicina por su nefrotoxicidad; entre los aminoglucósidos, se seleccionó la estreptomina debido a que es el menos nefrotóxico de todos ellos aunque el más ototóxico, clofazimina y delamanid se reservan para enfermedad tuberculosa por gérmenes multirresistentes, que no era el caso de nuestro paciente (pansensible) y por último, etionamida y cicloserina no eran adecuados en el momento inicial por intolerancia a la vía oral.

El paciente evolucionó favorablemente, completando tratamiento corticoideo, según lo estipulado en la bibliografía disponible, y antituberculoso que pasó de levofloxacino, estreptomina y linezolid a cuádruple terapia con levofloxacino, linezolid, ciclo-

serina y etionamida asociada a piridoxina cuando se pudo pasar a vía oral, con buena tolerancia y considerándose curado tras 12 meses de tratamiento.

CONCLUSIÓN

El síndrome de DRESS es una reacción medicamentosa rara, pero que cuando aparece puede resultar mortal. El diagnóstico es clínico mediante la clínica compatible (criterios RegiSCAR) y la introducción de un nuevo fármaco 2-8 semanas atrás. El tratamiento se basa esencialmente en la corticoterapia, tanto tópica como sistémica en función del grado de afectación visceral; en casos graves puede requerirse trasplante hepático. Otras alternativas son la ciclosporina, considerada segunda línea de tratamiento, otros fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida, o las inmunoglobulinas intravenosas, de las que falta evidencia en su uso.

Debido a que en este caso la reacción apareció durante el tratamiento antituberculoso de primera línea cuando hacía un mes desde su introducción, que la aparición de este síndrome contraindica la reintroducción de cualquiera de los cuatro fármacos que estaba tomando en ese momento y que la duración óptima del tratamiento antituberculoso es de un mínimo de 6 meses, fue necesario buscar alternativas terapéuticas adecuadas para la situación de este paciente (ajuste constante según la evolución de su función renal y utilización de técnicas de depuración extrarrenal, evitar fármacos que pudieran resultar hepatotóxicos o producir pancreatitis y que además fueran activos contra *Mycobacterium tuberculosis*), algunas de las cuales requirieron además de trámites de importación a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mockenhaupt M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on April 2019)
2. Drew RH, Sterling TR. Antituberculous drugs: An overview. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on April 2019)
3. Adams LV, Starke JR. Tuberculosis disease in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on April 2019)

4. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am. J. Med.* [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 17];124:588–597. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592453>.
5. Wang L, Mei X-L. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Chin. Med. J. (Engl)*. [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 17];130:943–949. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28397724>.
6. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 18];63:e147–e195. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516382>.
7. WHO. Treatment of tuberculosis GUIDELINES. WHO Press. 2010.
8. Dorronsoro I, Torroba L, Torroba Álvarez L. Microbiología de la tuberculosis Microbiology of tuberculosis [Internet]. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007 [cited 2019 Apr 18]. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original5.pdf>.

SELEXIPAG EN HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ana Suárez-Lledó Grande, Toni Lozano Andreu
Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

Revisoras

Núria Padullés Zamora, Maria Dolors Comas Sugrañes,
Eugenia Santacana Juncosa
Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL INTERÉS DEL CASO

La hipertensión pulmonar (HP) se define por el incremento anómalo de la presión en la arteria pulmonar. Por consenso se considera que existe HP cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es igual o superior a 25 mmHg en reposo por cateterismo cardiaco derecho¹.

Comúnmente, siguiendo las últimas guías se clasifica clínicamente en los cinco grupos que se describen a continuación y que engloban diferentes entidades clínicas por su similitud en la presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategia de tratamiento (Tabla I)².

La HAP es una entidad clínica crónica y progresiva relativa a la vasculatura pulmonar, que implica cambios en la microcirculación pulmonar, y que a su vez engloba diferentes formas de presentación que comparten un cuadro clínico similar. Se caracteriza por la presencia de HP precapilar en ausencia de otras causas y por la presencia de resistencia vascular^{1,3}. Algunos pacientes presentan una progresión más rápida y son particularmente difíciles de tratar.

Tabla I. Clasificación de la hipertensión pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP):
 - 1.1. Idiopática
 - 1.2. Heredable:
 - 1.2.1. Mutación en BMPR2
 - 1.2.2. Otras mutaciones
 - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
 - 1.4. Asociada con:
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda
3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia crónica
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares
5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial

En España la incidencia de HAP es de 3,7 casos/millón/año y la prevalencia de 16 casos/millón de habitantes adultos (definidos como mayores de 14 años)³.

Los mecanismos que originan estos cambios patológicos aún no son totalmente conocidos. Aunque sí se ha descrito que el aumento de la resistencia vascular pulmonar se asocia con fenómenos como la vasoconstricción, la proliferación y remodelaje de la pared vascular, la obstrucción de la luz de la vasculatura pulmonar, la inflamación y la trombosis. Así mismo, el aumento de las resistencias vasculares puede conducir a la sobrecarga del ventrículo derecho, a su propia hipertrofia y dilatación, y finalmente a la insuficiencia cardiaca derecha^{1,3}.

Entre los mecanismos implicados en el desarrollo de la HAP se encuentran los mecanismos moleculares, en los que se ha

descrito: un aumento de los niveles de tromboxano A2 (TxA2) y una disminución de la prostaciclina (PGI2), un aumento de los niveles de endotelina (ET) y serotonina (5-HT), la hiperexpresión de receptores del factor de crecimiento (PDGF) y una disminución de óxido nítrico (NO)⁴.

También se han descrito posibles mecanismos celulares implicados como pueden ser el daño en las células endoteliales, la proliferación de la túnica media de las células musculares lisas o la proliferación de los fibroblastos en los vasos sanguíneos y el depósito tejido conectivo, la acumulación de plaquetas y trombosis en la arteria pulmonar, y la proliferación de células inflamatorias.

El hallazgo de mutaciones en el cromosoma 2 que afectan al gen BMPR-II que implican la pérdida de la funcionalidad del receptor para el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), también se ha postulado como posible mecanismo genético implicado, ya que provoca un aumento de la proliferación de células epiteliales⁴.

Los síntomas que caracterizan a la hipertensión pulmonar son inespecíficos e incluyen disnea, fatiga, debilidad, dolor torácico, síncope, edema periférico, cianosis, taquicardia y ascitis¹.

La clasificación del estado funcional de una persona que padece HAP es fundamental para dirigir el tratamiento a recibir, e implica la determinación del deterioro funcional y alteraciones hemodinámicas que presenta el paciente.

Englobado en lo que se considera HAP (clasificación clínica completa de la hipertensión pulmonar actualizada de acuerdo a Simonneau et al.²), se incluye la asociada a enfermedades del tejido conectivo, donde se englobaría el lupus eritematoso sistémico (entre otras formas de presentación clínica). De hecho, la HAP es una complicación ampliamente conocida de enfermedades como la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico y, en menor grado, la artritis reumatoide, la dermatomiositis y el síndrome de Sjögren. En estos pacientes, la HAP puede tener lugar simultáneamente con enfermedad pulmonar intersticial o puede manifestarse como resultado de una vasculopatía pulmonar aislada^{5,6}.

Measure/treatment		Class ^a -level ^b						Ref. ^c	
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV			
Calcium channel blockers		I	C ^d	I	C ^d	-	-	[84, 85]	
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	[194]	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	[196-200]	
	Macitentan ^e	I	B	I	B	IIb	C	[201]	
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	[205-208]	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	[211]	
	Vardenafil ^g	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[212]	
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	[214]	
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^h	-	-	I	A	I	A	[220-222]
	Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C	[229-231]
		Intravenous ^h	-	-	IIa	C	IIb	C	[232]
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C	[233]
		Inhaled ^h	-	-	I	B	IIb	C	[237]
		Intravenous ^h	-	-	IIa	C	IIb	C	[234]
		Oral ^h	-	-	IIb	B	-	-	[238-240]
	Beraprost ^g	-	-	IIb	B	-	-	-	[218]
IP receptor agonists	Selexipag (oral) ^g	I	B	I	B	-	-	[241, 248]	

EMA: European Medicines Agency; PAH: pulmonary arterial hypertension; RCT: randomized controlled trial; WHO-FC: World Health Organization functional class. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations. ^dOnly in responders to acute vasoreactivity tests = class I, for idiopathic PAH, heritable PAH and PAH due to drugs; class IIa, for conditions associated with PAH. ^eTime to clinical worsening as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality. ^fIn patients not tolerating the subcutaneous form. ^gThis drug is not approved by the EMA at the time of publication of these guidelines.

Figura 1. Recomendaciones sobre la eficacia de la monoterapia farmacológica para la hipertensión arterial pulmonar. Galiè et al. *Eur Respir J.* 2015;46:903-975.

El tratamiento de la HAP idiopática no difiere del empleado en la HAP asociada a lupus, compartiendo el mismo objetivo de alcanzar y mantener un estado de bajo riesgo (I-II OMS) definido como: presentar una buena capacidad de ejercicio, buena calidad de vida, buena función del ventrículo derecho (VD) y un bajo riesgo de muerte.

El tratamiento de la HAP implica no solo tratamiento dirigido (según reactividad, pronóstico y evidencia), sino también medidas generales y terapias de apoyo, entre las cuales se encuentra el uso de anticoagulantes orales, diuréticos, antiarrítmicos como la digoxina y oxígeno¹.

El tratamiento dirigido (Figs. 1 y 2) deriva de los mecanismos implicados que se han descrito anteriormente, y la elección de

Measure/treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C	[247]
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	[246]
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	[198, 245]
Other ERA or PDE-5i + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C	-
Other ERA or PDE-5i + other i.v. prostacyclin analogues			IIb	C	IIb	C	-

ERA: endothelin receptor antagonist; i.v.: intravenous; PDE-5i: phosphodiesterase type 5 inhibitor; RCT: randomized controlled trial; s.c.: subcutaneous; WHO-FC: World Health Organization functional class. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference[s] supporting recommendations. ^dTime to clinical failure as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality (prospectively defined).

Figura 2. Recomendaciones sobre la eficacia del tratamiento combinado para la hipertensión arterial pulmonar. Galìè et al. *Eur Respir J.* 2015;46:903-975.

uno u otro depende de la reactividad de la patología y el estado funcional del paciente. Las diferentes estrategias de tratamiento incluyen el uso de: antagonistas de canales de calcio (únicamente en caso de enfermedad vasorreactiva), antagonistas de receptores de endotelina (como ambrisentan, bosentan, macicentan), inhibidores de la fosfodiesterasa (como sildenafil, tadalafil, vardenafil), estimuladores de la guanilatociclasa (como riociguat), análogos de la prostaciclina (como epoprostenol, iloprost, treprostinil y beraprost) y agonistas específicos del receptor IP de prostaciclina como el selexipag^{7,8}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

EXPOSICIÓN DEL CASO

A continuación, se presenta el caso de una paciente mujer de 47 años, alérgica a la penicilina, fumadora hasta los 30 años (5 cigarrillos/diarios), con antecedentes de lupus eritematoso sistémico

diagnosticado a los 18 años por biopsia de lesión cutánea y en seguimiento por el Servicio de Medicina Interna. En 1998, con 27 años, coincidiendo con embarazo padeció nefropatía lúpica. Hasta el momento ha cursado con brotes leves a nivel cutáneo y articular, sin presentar secuelas renales a pesar del episodio de nefropatía lúpica que se mantuvo en tratamiento con hidroxycloroquina 200 mg cada 24 horas y prednisona 5 mg cada 24 horas. En 2001, con 30 años, es diagnosticada de HAP a raíz de cuadro de disnea de esfuerzo. Desde entonces sigue controles desde el Servicio de Neumología para el tratamiento de esta patología, iniciando tratamiento con bosentán, llegando a dosis de 125 mg/12 h y acenocumarol como tratamiento de apoyo. Permaneció controlada bajo este tratamiento hasta 2011, momento en que se objetiva empeoramiento progresivo de la disnea, encontrándose en un grado funcional II-III (según clasificación de la OMS) y objetivándose pruebas de vaso-reactividad negativas. En el momento se decide añadir iloprost inhalado a la terapia con bosentán, tratamiento que consigue tolerar hasta 6 inhalaciones diarias y que posteriormente, en febrero de 2017, se sustituye por treprostinil inhalado.

La paciente permanece estable y controlada hasta diciembre de 2017, donde vuelve a presentar en los controles un progreso de la disnea objetivado en el test de la marcha y en la exploración de la paciente. Se decide cambio de la estrategia terapéutica e inicio de nueva terapia con selexipag a dosis de 200 mg cada 12 horas, y con incrementos semanales de 200 mg en cada toma.

El tratamiento actual consiste en selexipag y bosentán.

PROBLEMA 1. Inicio de nueva línea de tratamiento en paciente que presenta empeoramiento clínico por no respuesta a líneas de tratamiento y en la que se decide cambio de estrategia terapéutica.

Subjetivo: la paciente en el momento de la consulta con el neumólogo presenta empeoramiento clínico que ella describe como aumento de la sensación de fatiga y de falta de aire en las actividades diarias.

Objetivo: test de la marcha 6MWT (6 *Minutes Walking Test*) de 196 m (por debajo del límite de 300 m de normalidad), proBNP

de 932 pg/ml, PAPm 49 mmHg y una saturación de oxígeno del 96% en el momento de la consulta.

Análisis: paciente en seguimiento desde Consultas Externas de Neumología, que ha recibido ya una primera línea de tratamiento combinado de bosentán a dosis altas e iloprost, y posteriormente treprostinil inhalado, ambos dispensados desde el Servicio de Farmacia en la Unidad de Dispensación Ambulatoria. La paciente ya había recibido educación sanitaria desde la farmacia del centro previa a la dispensación de este tratamiento inicial, validado por los farmacéuticos de la Unidad de Dispensación Ambulatoria.

Plan. Terapéutico: validación farmacéutica de esta nueva línea de tratamiento (revisión de la indicación, dosis inicial adecuada de acuerdo a los parámetros funcionales y analíticos de la paciente, y las indicaciones registradas en ficha técnica y en el documento EPAR de la Agencia Europea del Medicamento). Confirmación por parte del equipo farmacéutico de la adecuación a las guías de práctica clínica.

Parámetros de monitorización de la terapia: evaluación de la respuesta al tratamiento y tolerancia al tratamiento en las futuras entrevistas a la paciente realizadas en la farmacia, y siguiendo los controles clínicos realizados desde el servicio prescriptor, así como validación de los posibles ajustes posteriores de dosis según evolución clínica. Control de la adherencia al tratamiento en las futuras entrevistas.

Información a otros profesionales sanitarios: en caso de discordancia respecto a la dosis y/o indicación inicial y de mantenimiento.

Información al paciente y/o a los familiares: Educación sanitaria respecto al nuevo tratamiento iniciado mediante información oral y escrita apoyada en trípticos de información en la entrevista clínica con el paciente: en qué consiste, dosis a administrar y posología, posibles reacciones adversas, interacciones farmacológicas y con alimentos, motivos de consulta/alarma, etc. Transmitir estrategias de cumplimiento terapéutico con el fin de lograr una mayor implicación del paciente en su tratamiento y una buena adherencia al mismo.

PROBLEMA 2. Evaluación de posibles efectos adversos relacionados con la medicación y actitud terapéutica ante la situación.

Subjetivo: la paciente explica tanto en los controles con Neumólogo como en la entrevista farmacéutica de seguimiento, clínica de mareos y cefaleas en el momento actual que se encuentra en tratamiento con 800 mg cada 12 h, siguiendo indicaciones de aumentos semanales de 200 mg cada 12 horas.

Objetivo: no evidencia en el momento de la entrevista de ningún episodio de náuseas o cefalea. Pero sí asociación temporal de aparición de efectos adversos con aumento de la dosis secuencial.

Análisis: ante la situación descrita por la paciente, la identificación de la clínica como efectos adversos de selexipag recogidos tanto en ficha técnica como en el documento EPAR, como en los ensayos realizados previos a su aprobación, la existencia de temporalidad como relación causal y no habiendo otras causas atribuibles a la presencia de náuseas y cefaleas, se orienta como efectos adversos a la medicación.

Plan. Terapéutico: disminución de 200 mg de la dosis administrada en cada toma, manteniendo tratamiento diario con 600 mg cada 12 h (dosis máxima previamente tolerada por la paciente).

Parámetros de monitorización: reevaluación de la tolerancia al tratamiento tras la reducción de dosis, así como revaloración de la persistencia de la respuesta al mismo según la evolución clínica de la paciente contrastada en las futuras entrevistas farmacéuticas y controles médicos.

Información a otros profesionales sanitarios: detección e información de los efectos adversos presentes, validación de la reducción de dosis propuesta al equipo disciplinar y seguimiento en conjunto de la erradicación de los efectos adversos tras la reducción de dosis.

Información al paciente y/o familiares: reeducación en la nueva posología indicada, recordando de nuevo en la entrevista clínica todo lo relevante a la administración del fármaco, posibles efectos adversos, motivos de reconsulta e interacciones. Control de adherencia y recordatorio de estrategias para garantizar un buen cumplimiento terapéutico.

DISCUSIÓN

Existen patologías, como la HP, donde las diferentes líneas de tratamiento implican esquemas de tratamiento complejos o el uso de un alto número de comprimidos que exigen no solo la implicación del paciente, sino también una buena educación sanitaria del mismo, en la cual han de estar implicados todos los profesionales sanitarios que estén en contacto con él (médicos, enfermería y farmacéuticos).

Además en esta patología en concreto, los diferentes tratamientos que se realizan de forma ambulatoria son de uso hospitalario, y por tanto, de custodia y dispensación en el hospital desde la Unidad de Dispensación Ambulatoria del Servicio de Farmacia, lo cual otorga al farmacéutico, además, la responsabilidad de la validación del tratamiento (revisando que se siguen las recomendaciones para el escalado y combinación de fármacos de acuerdo a la bibliografía actual), información al paciente y su posterior seguimiento.

En este caso presentado, debido a la complejidad de tratamientos y a la dificultad para el control de la clínica en esta paciente tras haber recibido diferentes líneas, fue esencial la colaboración conjunta con los servicios prescriptores.

La entrevista farmacéutica no solo permitió la educación sanitaria respecto al nuevo tratamiento iniciado tras su correcta validación, sino que también permitió realizar un seguimiento de la adherencia al mismo y la identificación de efectos adversos relacionados con la medicación.

El papel del farmacéutico como responsable del medicamento y de la educación sanitaria del paciente, permitió reforzar la labor del equipo prescriptor de la reeducación del paciente en los ajustes de dosis que requirió, implicando también al paciente ante la complejidad del tratamiento (número de comprimidos a tomar en cada dosis, complejidad del esquema terapéutico que incorpora una escalada de tratamiento a seguir, etc.).

CONCLUSIÓN

- El abordaje de las diferentes patologías implica la colaboración multidisciplinar en los diferentes procesos que giran en torno al paciente y el medicamento.

- La dispensación MHDA es responsabilidad del farmacéutico hospitalario así como la validación del tratamiento, educación e información al paciente, y el seguimiento de la adherencia y de los efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión Pulmonar Guía ESC 2015. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(2):177.e1-e62.
2. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(Suppl 1):S5-S12
3. Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut. Selexipag per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.
4. Escribano P, Barberà JA y Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(5):583-96
5. Racca F. Hipertensión pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico: caso clínico. *Salud (i) Ciencia* 22 (2016) 259-263.
6. Pérez Fernández et al. Hipertensión pulmonar y lupus eritematoso sistémico en el embarazo: Caso clínico. *Corsalud* 2009;1(3)
7. Calderón-Colmenero J, Sandoval J, Beltrán M. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome. *Arch Cardiol Mex* 2015;85:32-49 - DOI: 10.1016/j.acmx.2014.11.008
8. Sitbon O, Channick R, Kelly M, Chin M, Frey A, Gaine S et al Selexipag for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522-33
9. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):903-75.
10. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 4;55(18):1915-22.
11. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2522-33.

MANEJO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO

Sufian Aldirra Taha

Hospital General de Granollers, Barcelona

Revisora

Laura Borràs Trias

Hospital General de Granollers, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Según las Guías ESPEN 2016, se considera que hay síndrome del intestino corto (SIC) en pacientes que han perdido longitud intestinal suficiente como para que la absorción de macronutrientes, agua y electrolitos se vea comprometida, de manera que se necesite nutrición artificial para mantener el peso.

El intestino delgado (ID) en personas sanas tiene una longitud variable de entre 3 y 8 metros, y se necesita un mínimo de 100 cm de ID para una absorción suficiente. Hablamos de SIC cuando se produce una pérdida igual o superior al 50% del intestino delgado, siendo el ID remanente inferior a 2 metros en adultos.

La etiología del SIC más frecuente en los adultos jóvenes es la enfermedad de Crohn y en los mayores, la isquemia intestinal. Otras causas menos frecuentes son las resecciones debidas a enteritis rádica, tumores o traumatismos.

El mecanismo de adaptación intestinal no es del todo conocido en humanos. Se sabe que se producen cambios estructurales y funcionales en el intestino, y que la capacidad de adaptación es mayor en el íleon, iniciándose tras la resección intestinal y extendiéndose por un tiempo incluso superior a los 2 años. Los principales mecanismos implicados en dicha adaptación son los propios nutrientes de la luz intestinal y las hormonas intestinales.

Tabla I. Causas del síndrome de intestino corto

ADULTOS	NIÑOS
<p>1. Por pérdida anatómica</p> <ul style="list-style-type: none">• Isquemia intestinal• Resecciones repetidas en EC/CU• Neoplasia intestinal• Síndrome obstructivo por adherencias• Traumatismo abdominal• Resección amplia en enteritis ac-tínica• Bypass intestinal	<p>1. Anormalidades en el desa- rrollo</p> <ul style="list-style-type: none">• Atresia intestinal• Vólvulo intrauterino• Aganglionosis• Gastrosquisis
<p>2. Pérdida funcional</p> <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad de Crohn• Enteritis• Esprúe• Esclerodermia• Síndrome de pseudoobstrucción crónica	<p>2. Durante el período neona- tal</p> <ul style="list-style-type: none">• Vólvulo• Enterocolitis necrosante

Rodríguez et al. Síndrome de intestino corto en adultos. Tratamiento nutricional.

El tratamiento del SIC incluye diferentes modalidades, como consejos dietéticos apropiados, nutrición artificial (enteral y parenteral) y fármacos para disminuir la diarrea y la hipersecreción gástrica. Además, desde hace unos años disponemos de tratamientos rehabilitadores que pueden favorecer la adaptación intestinal, principalmente los análogos de GLP-2. Asimismo, la cirugía rehabilitadora y el trasplante intestinal pueden ser alternativas necesarias en algunos casos.

Teduglutida es un análogo de GLP-2 indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto en pacientes de un año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el período de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

En la fase aguda del tratamiento, el principal objetivo será aportar una cantidad suficiente de fluidos, corregir las alteraciones hidroelectrolíticas y mantener el equilibrio ácido-base, así como proporcionar los macro y micronutrientes adecuados para mantener el estado nutricional.

Generalmente durante esta fase se necesitará una suplementación intravenosa con fluidoterapia y nutrición parenteral, intentando introducir tan pronto como sea posible la alimentación oral y/o nutrición enteral para favorecer el proceso de adaptación intestinal.

En la fase crónica, el principal objetivo será mantener el estado nutricional y favorecer la adaptación intestinal. En esta fase, la nutrición parenteral y/o la fluidoterapia se adaptarán a las necesidades del paciente para mantener un adecuado estado de nutrición e hidratación.

Generalmente muchos de estos pacientes desarrollan una hiperfagia compensadora que favorece el proceso de adaptación intestinal, siendo posible suspender el aporte intravenoso en muchos casos, especialmente durante los dos primeros años tras la resección intestinal.

Presentamos un caso sobre una paciente afectada del SIC tras varias resecciones intestinales, que lleva ingresada más de dos años en nuestro hospital. El objetivo terapéutico se basa en conseguir un nivel de autonomía de la paciente como para ser incluida en el programa de Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD), pero las múltiples complicaciones que sufre durante el ingreso y la dependencia de la nutrición artificial dificultan su mejoría clínica.

EXPOSICIÓN DEL CASO

PRESENTACIÓN DE LA PACIENTE

Mujer de 40 años de edad que consulta por distensión abdominal, dolor de predominio en hipogastrio de 48 h de evolución, náuseas y vómitos.

Como antecedentes patológicos de interés destacan: colitis ulcerativa crónica inespecífica intervenida en varias ocasiones, ileostomía definitiva tras colectomía total, trombosis gástrica,

ooforectomía unilateral por tumor no especificado y quistectomía inguinocrural en dos ocasiones.

La paciente, de 65 kg y 165 cm de altura, permanecía afebril y hemodinámicamente estable. La ileostomía no era productiva en el momento del ingreso.

Como pruebas diagnósticas se realizaron una radiografía abdominal y una TAC (tomografía computarizada del abdomen), con hallazgos sugestivos de oclusión del intestino delgado con signos de sufrimiento del asa por cambio de calibre en la fosa ilíaca derecha por posibles bridas. La analítica al ingreso reflejaba una neutrofilia (70%) y una elevación de la PCR (proteína C reactiva) con valores de 13,35 mg/dl.

EVOLUCIÓN Y PLAN FARMACOTERAPÉUTICO

Se decidió realizar una intervención quirúrgica (IQ) urgente en la cual se extriparon 15 cm de íleon. La paciente ingresó a cargo de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tras la resección intestinal quedaron unos 80 cm de intestino delgado, duodeno incluido. Como consecuencia, la paciente se diagnosticó de síndrome de intestino corto sin colon.

Días después, sufrió un shock séptico de origen abdominal que se trató con tigeciclina, amikacina y fluconazol durante 10 días.

Tras tres semanas de ingreso en UCI, se trasladó a la planta de hospitalización.

La paciente presentaba ictericia, por lo que se realizó drenaje biliar, y además tenía tendencia a la colestasis por estenosis de la vía biliar previa a la intervención. La ileostomía era de alto débito (2-3 L), con importantes pérdidas de material biliofecaloideo rico en sodio, bicarbonato y cloruro.

El objetivo de la pauta médica prescrita era reducir las pérdidas por la ileostomía y suplir el déficit nutricional de la paciente:

- Bicarbonato sódico 500 mg/8 h.
- Omeprazol 40 mg/12 h.
- Ondansetrón 4 mg si precisa.
- Plantago ovata 3,5 g/8 h.
- Colestiramina 4 g/día.
- Loperamida 4 mg/4 veces al día.

- Calcio carbonato/colecalciferol 1250/400 mg un comp/día.
- Fitomenadiona 10 g/8 h IV.
- Nutrición parenteral (NP) + nutrición enteral (NE).
- Aceite MCT (triglicéricos de cadena corta).

La NP individualizada era rica en taurina, aminoácido que se conjuga con los ácidos biliares primarios aumentando así su liposolubilidad, lo cual facilita su reabsorción. Además, mejora la colestasis. Los aportes electrolíticos se fueron ajustando según los requerimientos diarios.

La NE era hiperproteica y oligomérica, con proteínas hidrolizadas de absorción en las primeras porciones del intestino.

La tolerancia a la dieta oral mejoraba con el paso de los días, pero se recomendó a la paciente evitar alcohol, cafeína y bebidas azucaradas y carbonatadas.

La paciente experimentó una clara mejoría analítica con el tratamiento recibido, con valores de la PCR en descenso y una albúmina con valores oscilando entre 3-4 mg/dl (rango de normalidad: 3,4 mg/dl-5,4 mg/dl), por lo que se redujo la pauta de la NP a 3 días a la semana (NP cíclica nocturna) y se le dio permiso de salida diurnos y los fines de semana.

Pero durante el ingreso hubo diversas complicaciones que dificultaron la correcta evolución clínica:

- Reactivación de enfermedad de Crohn a nivel de recto que requirió tratamiento con corticoides en pauta descendente.
- Múltiples complicaciones post-operatorias (dehiscencia de suturas, absceso abdominal, peritonitis por perforación yeyunal con shock hemorrágico requiriendo ingreso en UCI).
- Desnutrición proteicocalórica.
- Aislamiento de contacto por *Klebsiella* BLEE y *Pseudomona aeruginosa* en líquido peritoneal.
- Anemia ferropénica crónica secundaria.
- Escaso cumplimiento de la paciente con los consejos dietéticos.

La evolución tórpida impidió la instauración de la NPD y la consecución de una autonomía suficiente para la consecución de una buena calidad de vida.

Actualmente, la paciente sigue ingresada en nuestro centro sin perspectivas de mejora a corto plazo.

DISCUSIÓN

El tratamiento fundamental tras la estabilización del paciente con SIC se basa en el soporte nutricional por las vías parenteral y/o enteral, constituyendo la tolerancia a la dieta oral el éxito final de la adaptación intestinal en estos procesos.

El Servicio de Farmacia ha jugado un papel protagonista en el manejo del caso clínico tratado, tanto en la prescripción diaria de la NP, ajustando los aportes según necesidades diarias de la paciente, como en las recomendaciones dietéticas orales basadas en las guías de tratamiento de pacientes con SIC.

La introducción de la NE lo más precozmente posible es clave para recuperar la autonomía intestinal, ya que determina una adaptación estructural y funcional destinada a recuperar su capacidad a través de estímulos secretores, liberación de mediadores humorales e inducción de hiperemia.

Sin embargo, hay que ser prudentes en la administración de NE en presencia de un intestino alterado, en donde la malabsorción por descenso de la superficie absorptiva es inevitable, y el aporte de nutrición, incluso en cantidades pequeñas, puede representar una carga osmótica que desencadene diarrea. Además, los nutrientes no absorbidos pueden fermentar por acción de la flora bacteriana (sobre todo si se conserva el colon), determinando distensión, hinchazón y sobrecrecimiento bacteriano. La conservación del colon es importante para la absorción de agua, electrolitos y ácidos grasos. Los pacientes con menos de 50 cm de intestino y con colon conservado pueden no precisar NP prolongada, al igual que los que tienen entre 100-150 cm pero sin colon. En el caso presentado se trata de una paciente con 80 cm de intestino delgado sin colon.

Para reducir la velocidad de tránsito intestinal y la diarrea, se puede utilizar la loperamida o el fosfato de codeína, que tienen un efecto sinérgico, recomendándose la loperamida sobre la codeína porque no tiene efecto sedante ni adictivo y no afecta a la función pancreática, pero tiene el inconveniente de que al ir unida a la circulación enterohepática, puede ser necesario utilizar dosis altas.

Se recomienda también la administración de un inhibidor de la bomba de protones para disminuir las secreciones gástricas que

acidifican el pH intestinal inhibiendo así la acción de la lipasa y agravando la diarrea.

Para prevenir la aparición de acidosis metabólica provocada por la pérdida de bicarbonato por las heces, se administra bicarbonato por vía oral para su reposición. Otra causa frecuente de acidosis metabólica es la producción de D-lactato por las bacterias fermentadoras del colon tras la ingesta de carbohidratos.

En cuanto a la NP, constituye un apoyo fundamental en el tratamiento del paciente con SIC para la adecuada reposición hidroelectrolítica y aporte de nutrientes. La NP en el manejo del SIC no precisa de una fórmula específica, pero hay que tener especial precaución en prevenir la aparición de osteomalacia, provocada por el déficit de absorción de calcio en este tipo de pacientes.

La instauración de NP no está exenta de complicaciones (sobre todo en los casos de los tratamientos prolongados), como sepsis por catéter o trombosis venosa.

En el caso tratado, las continuas infecciones relacionadas con el catéter así como los diferentes procesos infecciosos (peritonitis) han sido sin duda una complicación sobreañadida a las provocadas por el SIC, incrementando las demandas metabólicas y determinando una resistencia insulínica, con la consiguiente alteración en la utilización de sustratos hidrocarbonados. La presencia de hiponatremia, hipoalbuminemia y anormalidades del funcionalismo hepático, que acompañan a menudo a la sepsis, ensombrecen el pronóstico.

Dada la inestabilidad de la paciente, no se ha optado por el uso de la teduglutida.

CONCLUSIONES

- Es esencial iniciar la nutrición enteral lo antes posible.
- Es importante la reposición radical de líquidos y electrolitos durante la fase aguda y los brotes diarreicos.
- Hay que tener en cuenta el tramo del ID resecaado a la hora de nutrir al paciente.
- La educación al paciente es tan importante como el tratamiento hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:602-607.
2. Jeppesen PB. The non-surgical treatment of adult patients with short bowel syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1:527-538.
3. Iyer KR, Joelsson B, Heinze H, Jeppesen PB. Complete enteral autonomy and independence from parenteral nutrition/intravenous support in short bowel syndrome with intestinal failure—accruing experience with teduglutide. *Gastroenterology*. 2013;144:S-169.
4. Efsen E, Jeppesen PB. Modern treatment of adult short bowel syndrome patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57:405-417.
5. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clinical Nutrition* 35 (2016) 247-307.

HIPERTENSIÓN Y EMBARAZO EN EL SÍNDROME URÉMICO- HEMOLÍTICO ATÍPICO

Anna de Dios López, Pilar Ana López Broseta

Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona

Revisora

Marta Martín Marques

Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico-hemolítico atípico (SUHa) es una enfermedad ultrarrara con una incidencia en Europa de 0,11 casos por cada 1.000.000 de habitantes. Su prevalencia, según datos de la Agencia Europea del Medicamento, es de 3,3 casos por cada 1.000.000 de habitantes. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes¹.

Los pacientes diagnosticados de SUHa presentan una tríada característica:

1. Anemia hemolítica microangiopática no inmune.
2. Trombocitopenia.
3. Fracaso renal agudo.

A parte de los signos anteriores, también es común que los pacientes muestren alguna de las siguientes afectaciones:

- Afectación cardíaca: infarto de miocardio, muerte súbita, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y vasculopatía isquémica periférica.
- Síntomas neurológicos: somnolencia, confusión, convulsiones, etc.
- Parámetros analíticos alterados: LDH elevado, niveles indetectables de haptoglobina y presencia de esquistozytos.
- Síntomas gastrointestinales: colitis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc.
- Afectación cutánea: úlceras en las extremidades inferiores.

Tabla I. Analítica en el momento del ingreso

PARÁMETRO	VALOR
Leucocitos	5,8 x 10 ⁹ /L
Hemoglobina	7,5 g/dL
Volumen corpuscular medio	84,9 fL
Plaquetas	70 x 10 ⁹ /L
Reticulocitos	3,6% (95,8 x 10 ⁹ /L)
Esquistocitos	4-5/camp
Lactato deshidrogenasa	3.300 U/L
Creatinina	15,6 mg/dl
Urea	313 mg/dl
Electrolitos	Normales
Bilirrubina	Normal
Proteína C reactiva	Normal

MOTIVO DE INGRESO

Paciente de sexo femenino de 22 años que acude a Urgencias por presentar náuseas y vómitos de 5-6 días de evolución y alguna deposición diarreica, sin fiebre ni alteraciones neurológicas.

Niega ingesta de fármacos los días previos (excepto metoclopramida, ranitidina y domperidona como tratamiento sintomático del cuadro anteriormente descrito).

ANTECEDENTES PERSONALES

- Alergia a las gramíneas.
- Asma bronquial en tratamiento con salbutamol a demanda.

DATOS ANALÍTICOS

La analítica que la paciente presenta en el momento del ingreso es la que se muestra en la tabla I.

EVOLUCIÓN

Las patologías que se sospechan al inicio del episodio por las características analíticas y la clínica de la paciente son:

- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT): producida por un déficit de la enzima ADAMTS13.
- Síndrome urémico-hemolítico típico (SUH típico): causado por la toxina Shiga producida por *Escherichia coli*.
- Síndrome urémico-hemolítico atípico (SUHa): causado por una disregulación de la vía alternativa del complemento del sistema inmunitario.
- Microangiopatías trombóticas secundarias (MAT secundarias): pueden ser producidas por múltiples causas como, por ejemplo, infecciones víricas, neoplasias, fármacos, etc.¹.

Para poder establecer el diagnóstico de la paciente se deben descartar las patologías anteriores realizando las pruebas pertinentes.

- PTT: se diagnostica mediante la medición de la enzima ADAMTS13 cuyos valores normales varían entre el 6-100%. Esta patología es descartada en nuestra paciente ya que el resultado de la prueba es del 94%.
- SUH típico: diagnosticado mediante la detección de la toxina Shiga en heces. Esta patología también se descarta por dar el resultado negativo.
- MAT secundarias: se descartan las patologías víricas (VIH, VHC, VHB), posibles fármacos causantes, neoplasias, etc.
- SUHa: patología diagnosticada en nuestra paciente por exclusión del resto de causas.

A parte del diagnóstico por exclusión, las características clínicas que presenta nuestra paciente y que encajan con la sospecha clínica son: tríada característica sintomatológica (anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia, fracaso renal agudo), LDH elevada, presencia de esquistocitos en sangre, náuseas y vómitos.

¿CÓMO SE PRODUCE ESTA PATOLOGÍA?

Un 60% de los pacientes diagnosticados de SUHa presentan mutaciones en los genes reguladores de la vía alternativa del complemento. La vía del complemento forma parte de la inmu-

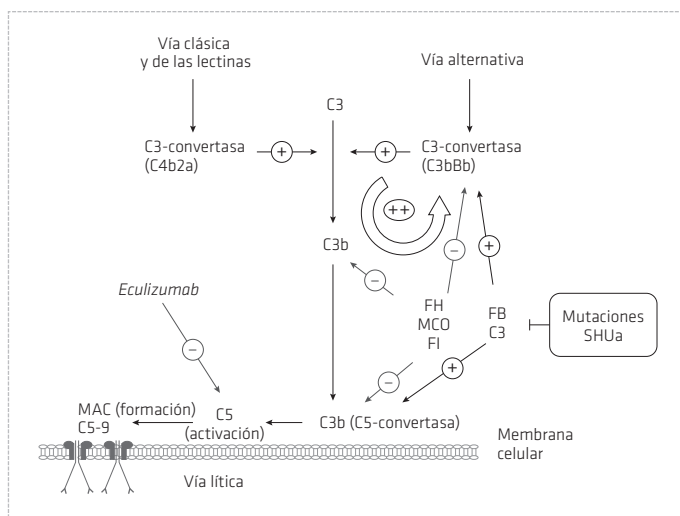


Figura 1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico-urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología. Septiembre de 2015;35(5):421-47.

nidad innata y es esencial en la defensa contra las infecciones, el procesamiento de complejos inmunes, la respuesta de anticuerpos y la eliminación de restos apoptóticos.

A consecuencia de la desregulación del sistema de complemento que se produce en el SUHa, hay una activación descontrolada de la vía alternativa del complemento que da lugar a la activación de C5 y a la formación del complejo de ataque a membrana que causará la lisis celular (Fig. 1).

Una vez establecido el diagnóstico, se inicia tratamiento con recambios plasmáticos y terapia de soporte, pero debido a la falta de efectividad de estas medidas, es necesario comenzar tratamiento con eculizumab. Coincidiendo con la instauración del tratamiento, la paciente experimenta hipertensión arterial (HTA). Esta HTA se asocia tanto a la insuficiencia renal que presenta la paciente como a una probable reacción adversa a eculizumab. La HTA presentada por la paciente es de difícil manejo requiriendo varios fármacos antihipertensivos.

Al cabo de un año, cuando el SUHa está estabilizado y la HTA de la paciente controlada, se decide suspender eculizumab manteniendo un seguimiento en Consultas Externas de Nefrología con la paciente.

Diez meses más tarde, en una visita de control la paciente comunica que está embarazada de 7 semanas de gestación (SG) + 5 días. La paciente es clasificada como de alto riesgo obstétrico debido a que su HTA de base incrementa el riesgo de padecer preeclampsia o síndrome HELLP y también por la posibilidad de rebrote del SUHa.

Durante la evolución del embarazo, la paciente presenta, a consecuencia de la HTA, retinopatía hipertensiva leve-moderada sin papiledema que empeora a degeneración macular quística.

A las 20 SG, en la visita de seguimiento con Nefrología se observa mal control tensional a pesar del ajuste de la medicación antihipertensiva, deterioro moderado de la función renal (creatinina: 2,1 mg/dl) y anemia progresiva (hemoglobina de 13,5 a 9,5 g/dL). El conjunto de signos hace pensar que la paciente está sufriendo un nuevo brote de SUHa, por este motivo se decide realizar una biopsia renal para confirmar el brote.

En la biopsia se observan alteraciones glomerulares/mesangiales causadas por una probable afectación subaguda por trombosis microangiopática, aunque no se objetivan trombos. Como consecuencia se decide reiniciar el tratamiento con eculizumab, volviendo a realizar dosis de carga y dosis de mantenimiento².

Debido al mal control de las patologías de la paciente y retraso del crecimiento intrauterino se inicia la maduración pulmonar fetal y la neuroprotección del feto a las 24 SG + 5 días y al cabo de dos días nace una niña de 420 g por cesárea.

La paciente se va de alta con un nuevo tratamiento antihipertensivo y sigue recibiendo mantenimiento con eculizumab 900 mg cada 15 días sin evidencia de nuevos brotes de SUHa.

PLAN FARMACOTERAPÉUTICO

Al ingreso, la medicación que se le prescribe a la paciente es la que se muestra en la tabla II.

Tabla II. Medicación que se le prescribe a la paciente

FÁRMACO	DOSIS	FRECUENCIA	VÍA
Medidas no farmacológicas: dieta líquida, control de constantes por turno, glicemia cada 6 horas			
Se programan recambios plasmáticos por las mañanas y hemodiálisis por las tardes			
Omeprazol 40 mg	40 mg	A9	IV
Metoclopramida 10 mg/2 ml	10 mg	8SP	IV
Metilprednisolona 40 mg	80 mg	24	PIV
Paracetamol 1 g/100 ml	1 g	8SP	IV
Salbutamol 2,5 mg/2,5 ml	2,5 mg	8SP	NEB

La metilprednisolona 80 mg/24 horas (1 mg/kg) se le prescribe a la paciente por sospecha de púrpura trombótica trombocitopénica, pero una vez nuestra paciente es diagnosticada de SUHa, se inicia tratamiento dirigido que consiste en recambios plasmáticos de la sangre de la paciente con plasma fresco congelado. Además, es necesario realizar también terapia de soporte valorando los siguientes aspectos:

- Transfusiones sanguíneas de hematíes (si Hb < 7 g/dL).
- Transfusiones de plaquetas (si sangrado significativo).
- Corrección de volumen y electrolitos.
- Revisión del plan farmacoterapéutico para evitar fármacos nefrotóxicos.
- Diálisis (indicada cuando hay sintomatología urémica y azotemia, como es el caso de nuestra paciente).
- Asegurar una correcta nutrición.

Pese a los tratamientos recibidos, la situación clínica de la paciente no evoluciona favorablemente, y requiere múltiples transfusiones para mantener los niveles de hemoglobina y de

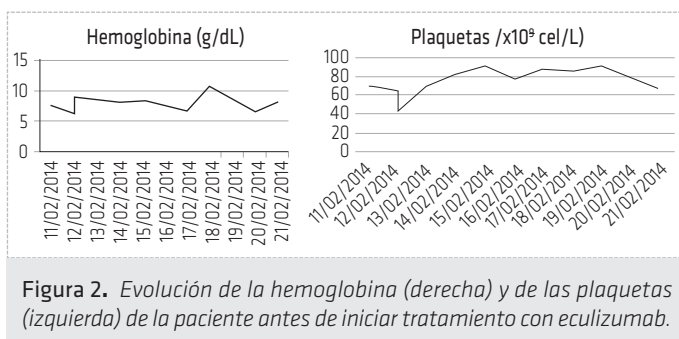


Tabla III. Posología eculizumab

	DOSIS	VÍA	FRECUENCIA	DURACIÓN
Fase inicial	900 mg	PIV	Cada 7 ± 2 días	4 semanas
Fase de mantenimiento	1200 mg	PIV	Cada 14±2 días	?

plaquetas en un rango adecuado. En los siguientes gráficos se muestra la evolución de la hemoglobina y de las plaquetas durante este período y pueden apreciarse los valores subóptimos a pesar de las múltiples transfusiones (Fig. 2).

Debido a que no se aprecia ninguna evolución en el estado de la paciente con el tratamiento sintomático, se decide iniciar tratamiento con eculizumab.

Ecuzumab es un anticuerpo monoclonal antiproteína C5 del sistema del complemento. Se une a esta proteína evitando su disociación e inhibe la formación del complejo de ataque de membrana. Por lo tanto, frena el proceso de destrucción celular.

Desde el Servicio de Farmacia se procede a la solicitud del fármaco, que requiere una gestión especial por tratarse de un tratamiento clasificado de alta complejidad.

La posología prescrita para nuestra paciente fue la que consta en ficha técnica puesto que en pacientes que realizan hemodiálisis

sis, como es el caso de nuestra paciente, no es necesario ajustar la dosis de eculizumab^{2,3} (Tabla III).

El vial de eculizumab debe diluirse con suero fisiológico con NaCl 0,9%, NaCl 0,45% o suero glucosado al 5% hasta una concentración final de 5 mg/mL, y debe ser administrado en 25-45 minutos².

Una vez iniciado el tratamiento con eculizumab, la paciente experimenta cifras elevadas de tensión arterial que se tratan inicialmente con:

- Amlodipino 10 mg/24 horas vía oral (VO).
- Doxazosina 8 mg/ 12 horas VO.
- Furosemida 20 mg/ 8 horas VO.

A pesar de este tratamiento, la tensión arterial de la paciente no se controla y es necesario realizar ajustes en la medicación antihipertensiva, modificando dosis y añadiendo nuevos fármacos. A pesar de eso, las cifras tensionales no se controlan adecuadamente. Haciendo necesario que la paciente ingrese en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital donde recibe tratamiento antihipertensivo tanto oral como intravenoso hasta que se logra el control de la HTA. Al alta, se le prescribe a la paciente la siguiente medicación:

- Amlodipino 10 mg/día VO.
- Doxazosina 8 mg/ 12 horas VO.
- Furosemida 20 mg/ 8 horas VO.
- Carvedilol 25 mg/12 h VO.
- Valsartán 160 mg/24 h VO.
- Alprazolam 0,25 mg/24 h VO.

Al cabo de un año del inicio del tratamiento con eculizumab, el SUHa de la paciente está controlado, por lo que se valora la posibilidad de suspender el tratamiento respaldado por la evidencia disponible⁴⁻⁷.

Al suspender el tratamiento, se va ajustando la medicación domiciliaria de la paciente en las sucesivas visitas de control con Nefrología. Finalmente, el tratamiento habitual de la paciente es:

- Lansoprazol 15 mg/24 horas VO.
- Doxazosina 8 mg/24 horas VO.
- Valsartán 160 mg/24 horas VO.

- Hidroclorotiazida 25 mg/24 horas VO.
- Salbutamol inhalado a demanda.

Pasado un tiempo, la paciente anuncia que está embarazada de 7 SG + 5 días. Se revisa su medicación habitual desde el Servicio de Farmacia conjuntamente con el Servicio de Obstetricia y se decide realizar los siguientes cambios:

- Suspender el lansoprazol 15 mg/24 h VO y cambiarlo por rani-tidina 300 mg/24 h VO.
- Suspender la doxazosina 8 mg/24 h + valsartán 160 ng/24 h + hidroclorotiazida 25 mg/24 h y cambiarlo por metildopa 250 mg cada 8-12 h con opción de añadir nifedipino 30 mg/12 h+ hidralazina 25 mg/8 h en caso de mal control tensional.

En el transcurso del embarazo, la paciente sufre un brote de SUHa. Se valora el riesgo-beneficio de la paciente y finalmente se decide comenzar de nuevo tratamiento con eculizumab, al encontrarse evidencia de su uso en embarazadas^{8,9}. Se vuelve a realizar dosis de carga y dosis de mantenimiento.

INTERVENCIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

INTERVENCIÓN 1

Para solicitar eculizumab para el SUHa en Cataluña es necesario rellenar una solicitud de autorización del fármaco para que sea evaluada y aprobada por el Consejo Asesor de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad del CatSalut. Esta solicitud, además de otros documentos relacionados, se encuentra disponible online en el siguiente enlace: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/eculizumab-shua>. También es necesario disponer del consentimiento informado de la paciente, así como el consentimiento del laboratorio comercializador.

Desde el Servicio de Farmacia se validó la indicación y cumplimiento de las variables requeridas al inicio de tratamiento con eculizumab. También se comprobó que la documentación fuera cumplimentada y enviada, y se contactó con el laboratorio comercializador.

Las variables requeridas y la situación de la paciente en el momento de la solicitud se detallan a continuación:

- Clínica:
 - Plaquetopenia: 68×10^{-9} plaq/L ($137-450 \times 10^{-9}$ plaq/L).
 - Anemia hemolítica microangiopática:
 - ↓ Hb: 7,5 g/dL (12-15 g/dL).
 - ↑ LDH: 892 U/L (208-378 U/L).
 - ↓ Haptoglobina: 7,6 mg/dL (30-200 mg/dL).
 - Presencia de esquistocitos: sí (2-3/camp).
 - Insuficiencia renal (↑ Cr): 5,4 mg/dL (0,50-1,10 mg/dL).
- ADAMTS 13 normal: sí, 94% (6-100%)..
- Toxina Shiga negativa.
- Exclusión de otras formas de microangiopatía trombótica: no serologías víricas, no embarazo, no consumo de fármacos, etc.
- Solicitud de estudio de mutaciones de proteínas de la vía alterativa del complemento: sí (gen híbrido CFHR1:CFH).
- Solicitud de determinación de presencia de anticuerpos anti-CFH: sí.
- Solicitud de estudio del complemento: sí.
- No infección por *Neisseria meningitidis* y no otra infección no resuelta: Sin infecciones activas.
- Vacunación previa contra *Neisseria meningitidis*: negativo. En caso de no vacunación: vacuna + antibioticoterapia profiláctica durante 2 semanas post-vacunación. Vacunación frente a *Neisseria meningitis*, *H. Influenzae* y neumococo + tratamiento con ceftriaxona.

INTERVENCIÓN 2

Cuando la paciente comunica su embarazo, la medicación que lleva se revisa conjuntamente entre el Servicio de Farmacia y el Servicio de Obstetricia, y se adecúa al estado de la paciente. Al comprobar la medicación se decide:

- Suspender el lansoprazol 15 mg/día VO y cambiarlo por ranitidina 300 mg/24 h VO.
- Suspensión de doxazosina 8 mg/24 h + valsartán 160 mg/24 h + hidroclorotiazida 25 mg/24 h por metildopa 250 mg cada 8-12 h con opción de añadir nifedipino 30 mg/12 h + hidralazina 25 mg/8 h.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN DEL CASO

El SUHa es una enfermedad ultrarrara que se diagnostica por exclusión de otras patologías, como PTT, MATs secundarias y SUH típico, que pueden cursar con la misma sintomatología. Las alternativas de tratamiento son escasas, siendo de primera elección la realización de plasmaféresis y/o transfusiones sanguíneas (hematíes y plaquetas) y, en caso de que las medidas no sean efectivas, se optará por el tratamiento con eculizumab.

El farmacéutico juega un papel importante en la revisión del plan farmacoterapéutico de la paciente revisando la indicación clínica del fármaco, su ajuste a la situación clínica de la paciente en cada momento (por ejemplo, ajuste posológico en hemodiálisis y compatibilidad de fármacos en el embarazo) así como también dando información sobre los tratamientos, su preparación y su administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología. septiembre de 2015;35(5):421-47
2. Ficha técnica Soliris®. Disponible a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_es.pdf (Última consulta: marzo 2019).
3. Lee J, Geer J, Srivaths P. The Pharmacokinetics of Intradialytic Administration of Eculizumab in an Infant. Am J Kidney Dis. diciembre de 2015;66(6):1103-5.
4. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyger C, Heyne N. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. Clin Kidney J. 2017 Jun;10(3):310-319
5. Rodríguez E, Barrios C, Soler MJ. Should eculizumab be discontinued in patients with atypical hemolytic uremic syndrome? Clin Kidney J. 2017 Jun;10(3):320-322
6. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Bellingheri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. Am J Kidney Dis. 2014 Oct;64(4):633-7.
7. Green D. Stopping Eculizumab in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Journal Watch NEJM. 2017 May. Disponible en el siguiente enlace: <https://www.jwatch.org/na44081/2017/05/05/stopping-eculizumab-patients-with-atypical-hemolytic> (Última consulta: marzo 2019).
8. Servais A, Devillard N, Frémeaux-Bacchi V et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. Nephrol Dial Transplant. 2016 Dec;31(12):2122-2130
9. Pérez-Calatayud AA, Briones-Garduño JC, Álvarez-Goris MP et al. Atypical uraemic haemolytic syndrome in pregnancy. Cirugía y Cirujanos. 2016 Jul;84(4):344-349

INTENTO AUTOLÍTICO CON QUETIAPINA EN PACIENTE PEDIÁTRICO

Carla Alonso Martínez, Carlos Javier Parramón Teixidó
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Revisora

Inés Jiménez Lozano
Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones agudas en pediatría constituyen menos del 1% de las consultas en los Servicios de Urgencias; no obstante, es necesario que el farmacéutico especialista sepa abordar el manejo de estas urgencias proporcionando el consejo farmacoterapéutico más adecuado en cada situación, y asegurando un acceso rápido a los tratamientos específicos.

Aunque en la mayoría de los casos cursan de manera asintomática (70.8%), muchas veces se acompañan de clínica neurológica (17.9%), síntomas gastrointestinales (7.6%) y/o síntomas respiratorios (1.2%).

La fase prioritaria del tratamiento de las intoxicaciones es la reanimación y, en segundo lugar, la evaluación del tipo de intoxicación teniendo en cuenta si se trata de un toxíndrome (donde existirá antídoto para su tratamiento) o será necesario llevar a cabo una detoxificación (disminuyendo la absorción o aumentando la eliminación del fármaco implicado).

EXPOSICIÓN DEL CASO

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente varón de 16 años y 50 kg que acude a Urgencias por disminución del nivel de consciencia tras tentativa autolítica con

ingesta de 59 comprimidos de quetiapina 300 mg de liberación retardada de especialidad desconocida e ingesta alcohólica inespecífica. La dosis total ingerida es de 7,7 gramos de quetiapina que equivalen a 354 mg/kg (dosis máxima permitida 600 mg/día = 12 mg/kg).

ANTECEDENTES

Familiares: cosanguinidad de padres naturales de Marruecos (primos hermanos), madre con tumor cerebral reseccionado hace dos años y asintomática, dos hermanos varones (uno de ellos en seguimiento por púrpura trombocitopénica trombótica) y una hermana con asma alérgica.

Personales: no alergias medicamentosas conocidas, calendario vacunal actualizado.

Quirúrgicos: circuncisión a los 2 años, adenoidectomía a los 4 años.

Patológicos: glomerulonefritis membranoproliferativa por depósitos densos tipo C3 diagnosticada en marzo de 2015 a raíz de hematuria y proteinuria persistente, acompañada de edemas e hipertensión arterial con disfunción renal (urea 33 mg/dl, creatinina 1,32 mg/dl). Recibió tratamiento con metilprednisolona, varias dosis de rituximab, plasmaféresis y ciclofosfamida. En el momento del ingreso se encontraba en tratamiento con ecilizumab con respuesta parcial. Otitis externa por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en enero de 2017 resuelta.

Diez días previos al ingreso actual llevó a cabo otro intento autolítico en contexto de intoxicación etílica (0,8 g/L) y medicamentosa (30 comprimidos de captopril 25 mg y un número desconocido de comprimidos de espironolactona de 25 mg).

TRATAMIENTO HABITUAL

Ácido micofenólico 360 mg/12 h, captopril 50 mg/12 h, furosemida 10 mg/12 h, amoxicilina 250 mg/12 h, vitamina D 2.000 UI/24 h, ecilizumab 600 mg/ 14 días.

DATOS SUBJETIVOS AL INGRESO

Dificultad para respirar por sí solo (con mascarilla reservorio).

DATOS OBJETIVOS AL INGRESO

Dispositivos: mascarilla reservorio, sonda nasogástrica, dos vías periféricas y sonda vesical.

Regular estado general. Estado comatoso, GCS 5-6 (U1, V1, D3). Normohidratado, normocoloreado. No petequias, edemas ni otras lesiones cutáneas.

Respiratorio: buena entrada de aire bilateral, respiración superficial pero sin ruidos sobreañadidos, espiración normal. Presenta disnea.

Cardíaco: rítmico, no soplos, pulsos presentes y simétricos, llenado capilar < 2 seg.

Abdominal: levemente distendido pero blando y depresible, no se palpan masas ni megalito. Peristaltismo conservado.

Neurológico: comatoso, solo responde a los estímulos dolorosos con leves movimientos de flexión. Pupilas isocóricas mióticas mínimamente reactivas. Reflejos osteotendinosos impresionan normales. Muy escasa movilidad activa de extremidades.

EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE POR SISTEMAS

Respiratorio: a la llegada a la Unidad se monitoriza y se procede a la intubación previa administración de 3 bolus de midazolam (5 mg), 1 bolus de fentanilo (40 mcg) y 1 bolus de rocuronio (40 mg).

Hemodinámico: estabilidad hemodinámica en todo momento sin requerir soporte inotrópico, se realizan controles electrocardiográficos que no muestran trastornos arrítmicos (QTc 12:39). FC 80-100 y TAM 70-85. Lácticos 1,3-1,7.

Neurológico: inicia sedación con propofol tras la colocación de catéter venoso central de inserción periférica que posteriormente se suspende por cuadro neurológico y mejor valoración clínica. Pupilas mióticas poco reactivas en todo momento. Tóxicos en orina negativos excepto etanol positivo en orina y negativo en sangre. En estudio de antidepresivos tricíclicos en sangre (posibilidad de positividad cruzada).

Renal: presenta al ingreso función renal correcta sin diselectrolitemias significativas, iniciándose sueroterapia.

Gastrointestinal: se mantiene en dieta absoluta y se administra dosis de carbón activado (50 g) como rescate después de 2 horas de la ingesta medicamentosa. Perfil hepático correcto.

Infeccioso: inicia tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina-clavulánico por sospecha de broncoaspiración por descenso del nivel de consciencia. Realizados previamente cultivos para estudio de gérmenes multirresistentes por antecedente de otitis supurativa por SARM en paciente con profilaxis antibiótica con amoxicilina.

Hemograma: realizados controles de hemograma con resultados correctos: Hb 14,5 g/dl, plaquetas 370.000, coagulación normal. Riesgo de neutropenia secundaria a la ingesta de quetiapina.

Metabolismo: glucemias correctas en todo momento, se realizan controles por el riesgo de hiperglucemia.

DISCUSIÓN

ANÁLISIS DEL CASO Y PLAN LLEVADO A CABO CON EL PACIENTE

La intoxicación en los niños se trata siguiendo las mismas normas que en los adultos, dando la prioridad habitual al soporte ABC. De esta manera distinguiremos dos fases:

- Fase I: reanimación (A, B, C, D, E).
- Fase II: evaluación y detoxificación.

Aunque se debe siempre intentar identificar el tóxico responsable, su búsqueda no debe retrasar nunca el inicio de maniobras terapéuticas que pueden ser vitales para el paciente. En el caso de nuestro paciente los diferentes pasos fueron:

Fase I: Reanimación

- Vía aérea:** se aseguró la permeabilidad con aspiración de las secreciones e intubación orotraqueal por vía aérea no sostenible (GSC < 8).
- Ventilación/oxigenación:** se monitorizó la saturación de hemoglobina y se colocó oxígeno a altas concentraciones (previa a la intubación se realizó ventilación con mascarilla reservorio).
- Circulación:** se tuvo en cuenta el pulso, la perfusión tisular, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y el electrocardiograma. No requirió soporte vasoactivo pero en caso de hipotensión se perfundirían líquidos o drogas vasoactivas; en caso de

hipertensión se utilizarían benzodiacepinas como diazepam a 0,15 mg/kg o midazolam a 0,1 mg/kg, y en caso de arritmias (típicas de antidepresivos tricíclicos y simpaticomiméticos) se utilizarían antídotos específicos.

- D. **Neurológico:** se evaluaron el nivel de consciencia, las pupilas y la glicemia capilar. De manera general, en caso de convulsiones, se administraría midazolam (0,1 mg/kg), en caso de agitación, benzodiacepinas, y en caso de coma, naloxona o flumazenilo.
- E. **Otros:** la hipoglicemia se manejaría con bolus de SG 10% o glucagón (asociando octeótride si existe ingesta de sulfonilurea o tiamina si sospecha de alcoholismo). Respecto a la hipertermia maligna (asociada normalmente a drogas anestésicas) se resolvería con medidas físicas y benzodiacepinas o incluso dantroleno.

Fase II: Evaluación y detoxificación

Una vez estabilizado el paciente, comenzará la evaluación del agente causal que incluirá una exhaustiva anamnesis, exploración física, realización de pruebas complementarias y evaluación de signos-guía o toxico-síndromes. También se llevarán a cabo diagnósticos diferenciales que permitirán elegir la técnica de detoxificación más adecuada. La evaluación de nuestro paciente se ha detallado anteriormente junto con la identificación del agente causal.

Las técnicas de detoxificación más empleadas en el medio hospitalario son:

- a) **Vaciado gástrico:** según la Sociedad Americana de Toxicología, el jarabe de ipecacuana no está indicado para la inducción del vómito de forma rutinaria y se debería reservar únicamente para intoxicaciones por litio o hierro. La aspiración gástrica simple (sin lavado) está indicada en ingesta reciente (< 1 hora) y cuando el tóxico es líquido, mediante una sonda nasogástrica.
- b) **Lavado gástrico:** se realiza si las dosis son potencialmente tóxicas y han transcurrido < 2 horas tras la ingesta recuperándose habitualmente entre un 30-40% del tóxico, se emplea fundamentalmente en los casos en los que el tóxico no es

susceptible de rescate con carbón activo.

- c) **Carbón activo:** máximo beneficio en la 1ª hora tras ingesta (recupera el 75%) aunque no hay datos suficientes para apoyar o excluir su uso cuando hayan transcurrido entre 1 y 6 horas de la ingesta, siempre que sea una sustancia que pueda ser adsorbida por el carbón activado.

El carbón activado puede administrarse en dosis única (0,5-1 g/kg hasta máximo de 25 g) o en dosis múltiples/repetidas/depuración entérica (administración cada 4 horas hasta un máximo de 150 g y 24 horas).

- d) **Irrigación intestinal:** indicada en ingestas masivas de tóxicos que no se adsorben por carbón activo. Se utiliza la solución evacuante Bohm® sobres de 17,5 g para disolver en 250 ml de agua (a dosis de 500-2.000 ml/h) que se continúan hasta que se aclara el efluente anal.

- e) **Depuración renal o extrarrenal:** indicados para tóxicos hidrosolubles, bajo Vd, PM < 500 y escasa unión a proteínas plasmáticas.

En nuestro caso, al paciente se le aspiró el contenido gástrico inmediatamente en el ingreso con una sonda nasogástrica de aspiración, pero no fue suficiente y requirió administración de carbón activo. A las 6 horas de la administración del mismo se realizó una fibrobroncoscopia que mostró restos de comprimidos parcialmente digeridos y no extraíbles. Por este motivo fue necesaria la irrigación intestinal con solución de Bohm a 1.000 ml/h por sonda nasogástrica; con ello se consiguieron deposiciones abundantes, manteniéndose la irrigación hasta obtener débito claro a las 72 horas del inicio. Dada la dificultad de la desintoxicación se pregunta a Farmacia por la disponibilidad de fármacos o alternativas útiles para el tratamiento del paciente.

Búsqueda bibliográfica desde el Servicio de Farmacia

La búsqueda de información sobre la sobredosis de quetiapina (en ficha técnica y bases de datos científicas) será fundamental para el adecuado manejo de la misma y el farmacéutico ha de ser el responsable de revisar la bibliografía disponible para poder

aportar consejos según la evidencia más actualizada.

En la ficha técnica del fármaco se advierte que las manifestaciones de una posible sobredosis podrán incluir: prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Además se especifica que no existe antídoto y que puede llegar a desarrollarse un síndrome neuroléptico maligno. Los tratamientos que podrían requerirse en este caso serán:

- Dantroleno para el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno: 1-2 mg/kg/dosis c/5-10 min hasta desaparición de síntomas o dosis acumulada de 10-12 mg.
- Emulsión lipídica (descarga lipídica o *lipid sink*): se forma un compartimento en el cual las moléculas lipofílicas de la sustancia tóxica son secuestradas al tener más afinidad. Se recomienda un bolus inicial de 1,5 ml/kg continuando con una infusión de 0,25 ml/kg/min durante 60 minutos hasta una dosis máxima de 12 ml/kg en 24 horas. Se ha de utilizar una emulsión lipídica de LCT al 20%. En nuestro Servicio de Farmacia se decide utilizar Clinoleic® 20% 250 ml por ser de la que se dispone. Es necesario conocer la composición de las emulsiones lipídicas disponibles (Intralipid®, Lipofundina®, Lipoplus®, Smoflipid®, Soyical®) ya que en caso de alergias o intolerancia la selección de una u otra será determinante.

Se elabora un protocolo para la utilización de emulsión lipídica con indicación en el caso de intoxicaciones por anestésicos locales, antagonistas del calcio, betabloqueantes, antidepresivos cíclicos y antipsicóticos. En el protocolo se especifica en qué casos debe utilizarse, sus interacciones y contraindicaciones, su posología y dosis máxima descrita. Se añade al stock del carro de paradas de la Unidad de Urgencias Pediátricas y la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

Finalmente nuestro paciente no requirió el uso de la emulsión lipídica, dado que evolucionó favorablemente tras la irrigación intestinal. Además, se consideró la posibilidad de que la utilización del propofol (emulsión lipídica al 10%) pudiese haber tenido un efecto “antídoto” en esta intoxicación. No obstante, su caso sirvió para revisar la evidencia de los tratamientos habituales de

las intoxicaciones, actualizar la guía de antidotos de nuestro hospital, crear un protocolo de uso de emulsiones lipídicas y dotar al carro de paradas de un nuevo tratamiento que podría ser urgente y debería estar disponible en las unidades de manera rápida.

CONCLUSIONES

- Las intoxicaciones son urgencias que requieren un manejo ágil y eficiente donde todos los servicios implicados deben disponer del conocimiento más actualizado y los tratamientos más eficientes.
- Dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría, farmacéuticos, enfermeras e intensivistas trabajan de manera conjunta con el fin de mejorar los resultados en la salud del paciente.
- Tanto en la fase de reanimación como en la fase de evaluación y detoxificación se usan múltiples fármacos cuyas dosis, interacciones, incompatibilidades, reacciones adversas y manejo deben ser conocidos por el Servicio de Farmacia para la resolución de cualquier consulta que pudiera surgir.
- Las emulsiones lipídicas suponen una estrategia para el manejo de las intoxicaciones por fármacos lipófilos en las unidades de cuidados intensivos, pero no todas las comercializadas son iguales en su composición. Será necesario el conocimiento de la misma en el caso de alergias o intolerancias en los pacientes intoxicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Höjer J, Troutman WG, Hoppu K, Erdman A, Benson BE, Mégarbane B, Thanacoody R, Bedry E, Caravati EM. Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination, *Clinical Toxicology*. 2013;51(3):134-139, DOI: 10.3109/15563650.2013.770153
2. Ananth J et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2004; 654.
3. Schuller J et al. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43:785-791.
4. Gulec H et al. Seizure due to multiple drugs intoxication: a case report. *Rev Bras Anestesiol*. 2016; 66(6):651-653.
5. Beatriz Tijo A, Ávila Álvarez AA. Terapia de emulsión lipídica intravenosa en intoxica-

ciones agudas en el paciente pediátrico. *Pediatr.* 2016; 49(3): 84-94.

6. Suicide attempt during late pregnancy with quetiapine nonfatal outcome despite severe intoxication. Letter to the editor. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2015; 35(5).
7. Gibiino S et al. Coma after quetiapine fumarate intentional overdose in a 71-year-old man: a case report. *Drug Saf - Case Rep* (2015) 2:3.
8. Müller C et al. Intoxication after Extreme Oral Overdose of Quetiapine to Attempt Suicide: Pharmacological Concerns of Side Effects. *Case Reports in Medicina.* 2009; ID 371698.
9. Presley J, Chyka PA. Intravenous lipid emulsion to reverse acute drug toxicity in pediatric patients. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2013;47:735-743.
10. Nogué A, Corominas N, Soy D, Cino J. Emulsión lipídica intravenosa: un nuevo antídoto para uso en reanimación. *Emergencias* 2011; 23: 378-385.
11. Fernández-Núñez JA, Fernández de Gamarra E. Utilización de emulsiones lipídicas intravenosas como antídoto de fármacos lipofílicos. Sesión de la Jornada de Antídotos 2017. Sociedad Catalana de Farmacia Clínica.



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

AstraZeneca 