

Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2019-2020
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores:

Carla Alonso Martínez
Jorge del Estal Jiménez
Míriam Casellas Gibert
Laura Borràs Trias



Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA

HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2019-2020
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores

Carla Alonso Martínez

Vocal de residentes de la SCFC (2018-2020)

Jorge del Estal Jiménez

Vocal de residentes de la SCFC (2019-2021)

Míriam Casellas Gibert

Vocal de residentes de la SCFC (2020-2022)

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.

© 2021 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).
Berruguete, 50. 08035 Barcelona.

ISBN: 978-84-18576-67-6
Depósito Legal: M-34595-2021

PRÓLOGO

La *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* (SCFC) sigue siendo referente en el ámbito de la Farmacia en cualquiera de sus versiones. Es punto de encuentro entre farmacéuticos de diferentes disciplinas dentro del ámbito sanitario y apuesta por la formación continuada, siendo el *Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia* 2019-2020, acreditado por la *Fundació Institut Interuniversitari InterAc Salut*, uno de sus grandes logros perpe-
tuado desde hace años.

La SCFC tiene como objetivo fomentar y facilitar la formación de los farmacéuticos. No me refiero únicamente a la formación en términos clínicos y conocimientos especializados, sino también al aprendizaje de habilidades técnicas, desarrollo de actitudes y trabajo en equipo. Este pasado año nos ha puesto a prueba en muchos aspectos. Podríamos decir que no ha sido un año fácil, pero si algo hemos aprendido en el camino es que somos capaces de buscar soluciones a los posibles problemas, y que del esfuerzo multidisciplinar y la dedicación común se obtienen los mejores proyectos. El año lectivo de la pandemia ha consolidado el formato de curso on-line promoviendo la participación y facilitando el acceso a todos los participantes. A pesar de todos los cambios en el ámbito sanitario, la SCFC ha sabido mantener algo fundamental para seguir creciendo como profesionales, la formación continuada de calidad.

La formación continuada es necesaria para seguir creciendo como profesionales, y en el ámbito de la salud esta es una actividad necesaria para mantener actualizados los conocimientos. Durante el curso se han combinado sesiones monográficas sobre temas de actualidad con sesiones dedicadas a la presentación y debate de casos clínicos, expuestos por residentes de la especialidad de Farmacia Hospitalaria y que ahora han quedado plasmados en esta publicación.

Es importante destacar y poner en valor la participación e implicación de los residentes que dedican parte de su tiempo a aprender, formarse y ayudar a crecer a los compañeros de otros centros. El éxito de este curso radica principalmente en compartir las experiencias en forma de casos clínicos que nos podemos encontrar en cualquier momento de nuestra carrera profesional. Es por esto que adquiere si cabe mayor relevancia. Formarse para formar, y recibir para después poder dar.

Me gustaría agradecer sinceramente a los autores, revisores y coordinadores del proyecto, el compromiso por mantener vivo el programa de formación continuada de la SCFC. También hacer una mención especial a los tutores de cada caso que han sabido guiar al residente para presentar casos de alto nivel, así como también a los compañeros que han participado como profesores en alguna de las sesiones. Todos han formado parte del engranaje perfecto para que el curso haya vuelto a ser un éxito compartido.

Es necesario agradecer también a AstraZeneca el compromiso y perseverancia en materializar los casos en forma de publicación. Esta, que en breve llegará a su décima edición, pone por escrito los casos presentados y es una oportunidad para dejar constancia de lo aprendido más allá de lo escuchado durante las diferentes sesiones del curso. Es, por tanto, una lectura interesante y resumen perfecto del año formativo.

Seguiremos trabajando para transmitir el entusiasmo por participar a las generaciones venideras. Este curso y en consecuencia esta publicación, no serían posible sin sus verdaderos protagonistas. Os animo a que viváis la profesión y la formación con el misma ilusión con la que lo vivimos los miembros de la SCFC.

Mònica Gómez-Valent

Vicepresidenta Societat Catalana de Farmàcia Clínica

SUMARIO

Caso clínico 1

NUEVOS RETOS DE LA INMUNOTERAPIA: MELANOMA
METASTÁSICO EN PACIENTE TRASPLANTADA PULMONAR. 1
Pablo Sánchez Sancho, Carla Alonso Martínez

Caso clínico 2

¿LA NUTRICIÓN PARENTERAL PUEDE IMPACTAR EN LOS
RESULTADOS CLÍNICOS? 11
Javier Delgado Rodríguez

Caso clínico 3

URGENCIAS METABÓLICAS NEONATALES... ¡CORRE, CORRE,
TRAE EL KIT! 21
Cristina Díez Vallejo, Anna Dordà Benito

Caso clínico 4

FIBRILACIÓN AURICULAR SECUNDARIA A IBRUTINIB 29
Gemma Garreta Fontelles, Nuria Meca Casasnovas

Caso clínico 5

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON
DOS ENFERMEDADES CRÓNICAS AUTOINMUNES 39
Carlota Varón Gálceras, Patricia García Ortega

Caso clínico 6

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA 51
Sònia Ruiz Boy, Nuria Socoró Yuste

Caso clínico 7

THE FAME'S LIST 65
Àlex Barragán Muñoz, Alba Pérez Contel

Caso clínico 8

OPORTUNOS OPORTUNISTAS 75
Nuria Almendros Abad, Rosa Rodríguez Mauriz

Caso clínico 9

CRÓNICAS DE UNA MUERTE ANUNCIADA..... 85

Pablo Acín Garcés, M^a Eugenia Navarrete Rouco

Caso clínico 10

ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA NO CONTROLADA..... 97

Jorge del Estal Jiménez, Alejandro Sanjuán Belda

Caso clínico 11

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA EN PACIENTE

TRASPLANTADO RENAL 107

Lidia Carabias Ané, Cristina Rodríguez Bernuz

Caso clínico 12

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CRÍTICO119

Jaime Barceló Vidal, Xenia Fernández Sala

NUEVOS RETOS DE LA INMUNOTERAPIA: MELANOMA METASTÁSICO EN PACIENTE TRASPLANTADA PULMONAR

Pablo Sánchez Sancho, Carla Alonso Martínez
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Revisora

Berta Renedo Miró
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tipo de neoplasia que aparece cuando los melanocitos sufren una transformación maligna, desarrollándose de novo (en el 75% de los casos) o sobre un nevus (lunar) preexistente (el 25% restante). A pesar de que la mayoría de los melanomas se originan en la piel (en un 90% de los casos), también pueden crecer en las superficies mucosas o en otros lugares a los que hayan emigrado las células de la cresta neural (vulva, vagina, recto, canal anal, senos nasofaríngeos, retina).

En Europa, la incidencia de melanoma maligno varía entre 3 y 5 casos por 100.000 habitantes al año en la zona mediterránea, y hasta 12-25 en los países nórdicos. La media de edad en el momento del diagnóstico se sitúa entre los 45 y los 55 años. La tasa de mortalidad mundial por melanoma se sitúa en 0,75 por 100.000 en los hombres y en el 0,56 por 100.000 en las mujeres. En España, los casos de melanoma han aumentado un 11% en los últimos cinco años.

El melanoma se presenta predominantemente en adultos. En las mujeres se presenta con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, y en los hombres, en el tronco, la cabeza y el cuello, o

en las extremidades superiores, pero puede surgir en cualquier lugar de la superficie cutánea.

Existen tres grupos de factores de riesgo que predisponen al desarrollo de melanomas: propios del paciente, ambientales y genéticos. La detección precoz del melanoma es un elemento clave para la supervivencia a largo plazo. Así, en los pacientes con una patología localizada y tumores primarios de espesor < 1 mm, la supervivencia a largo plazo supera el 90%. No obstante, más importante incluso que la detección precoz es la prevención del melanoma y otros cánceres de piel evitando la exposición prolongada al sol, la irradiación con rayos ultravioleta, usando ropa adecuada y examinando la piel para detectar posibles cambios en cualquier lunar existente o la aparición de lesiones cutáneas nuevas, consultando con el médico si esto ocurriese.

Los trasplantes de órgano sólido mejoran sin duda alguna la supervivencia de los pacientes; sin embargo, el uso de inmunosupresores a largo plazo para evitar rechazos aumenta el riesgo de desarrollar cánceres de piel. En este sentido, existen factores de riesgo específicos de los pacientes trasplantados: duración de la inmunosupresión teniendo en cuenta dosis, tiempo y tipo, edad en el momento del trasplante, trasplantes previos, fototipo, tipo de trasplante (mostrando mayor aparición de melanoma los trasplantes pulmonares y cardíacos), entre otros. Por este motivo, el manejo de la inmunosupresión postrasplante constituye un paradigma complejo en el que se deben tener en cuenta varios factores para poder tomar decisiones.

El caso que aquí se presenta ilustra con claridad los riesgos de la inmunosupresión postrasplante prolongada en el tiempo y la dificultad de tratamiento del melanoma en este grupo de pacientes.

EXPOSICIÓN DEL CASO

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente mujer trasplantada bipulmonar de 59 años de edad diagnosticada en agosto de 2017 de melanoma *in situ* lentiginoso en la mucosa yugal y hemilabio derecho de 3-4 meses de evolución (melanoma maligno BRAF no mutado estadio IIIc).

Acude a consulta en diciembre de 2018 para obtener resultado de anatomía patológica previamente realizada donde se objetiva progresión de la enfermedad subcutánea y probable metástasis pulmonar con mutación BRAF V600D+.

ANTECEDENTES

Familiares: ninguno.

Personales: no alergias medicamentosas conocidas, calendario vacunal actualizado, exfumadora, no exposición solar laboral, no UVA artificial, no radioterapia (RT) previa.

Quirúrgicos: trasplante bipulmonar en enero de 2016 por EPOC tipo enfisema.

Patológicos: trombosis venosa poplítea en octubre de 2016 en contexto del trasplante.

Evolución melanoma: en octubre de 2017 se realiza extirpación del tumor y reconstrucción con parte anterolateral del muslo. La biopsia selectiva del ganglio centinela (GC) muestra invasión del GC sin afectación extracapsular. No existe diseminación adenopática y se descarta metástasis. Su estadificación patológica es T3bN1a (T3: tumor de 2-4mm con ulceración, N1: un nódulo afectado, sin metástasis), clínicamente corresponde con un estadio IIIC (afectación nodular). Debido al antecedente de trasplante bipulmonar y a la inmunosupresión concomitante, la paciente no es tributaria a quimioterapia convencional y se trata con RT adyuvante. En noviembre de 2018 se observan opacidades pulmonares bilaterales en vidrio deslustrado y levemente hipermetabólicas sugestivas de metástasis.

TRATAMIENTO HABITUAL

Tacrolimus retard (inhibidor de calcineurina) 6 mg/24 h (niveles objetivo 7-8 ng/ml), micofenolato de mofetilo (antimetabolito) 1.000 mg/12 h, metilprednisolona 8 mg/24 h, ácido fólico 5 mg/24 h, ác. alendrónico 70 mg/semana, acenocumarol según hemostasia, insulina glargina 16 U/cena, azitromicina 500 mg/3 veces por semana, omeprazol 20 mg/24 h, trimetoprim/sulfametoxazol 80/400 mg, anfotericina b liposomal nebulizada 24 mg/14 días, tobramicina nebulizada 300 mg/12 h.

DATOS SUBJETIVOS EN LA CONSULTA

No manifiesta.

DATOS OBJETIVOS AL INGRESO/CONSULTA

Estado general conservado. ECOG 1. No otra sintomatología.

Melanoma mucosa yugal: Breslow 3 mm, con ulceración, invasión vascular, linfática y perineural, 4 mitosis por mm² y sin regresión ni satelitosis. Márgenes quirúrgicos vestibular y profundo superior e inferior con melanoma *in situ* lentiginoso.

Progresión de la enfermedad subcutánea y probable metástasis pulmonar con mutación BRAF V600D+.

PLAN

Por su antecedente de trasplante pulmonar y por estar en tratamiento inmunosupresor activo no es tributaria a ensayo clínico (EC), ni tampoco a inmunoterapia adyuvante con nivolumab (estos pacientes estaban excluidos en el EC pivotal Checkmate 238). La paciente es tributaria a tratamiento de primera línea con Vemurafenib + Cobimetinib (según las guías institucionales) (Tabla I).

DISCUSIÓN

ANÁLISIS DEL CASO Y PLAN LLEVADO A CABO CON EL PACIENTE

El melanoma avanzado (estadio III no resecable y estadio IV) es una patología con un mal pronóstico, donde el objetivo del tratamiento es paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida. En la enfermedad en estadio III (es decir, con los ganglios linfáticos regionales implicados), las tasas de supervivencia a cinco años oscilan entre el 40% y el 50%.

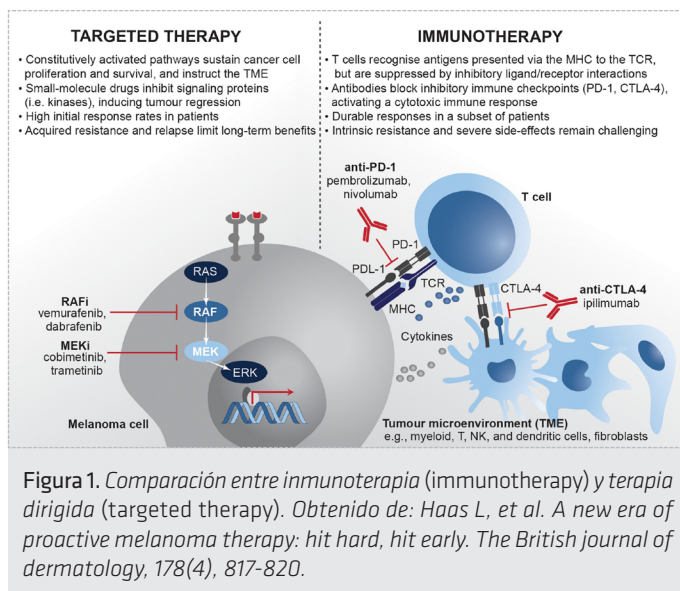
La dacarbazina (DTIC), se había considerado el estándar de tratamiento en primera línea del melanoma metastásico, con tasas de respuesta del 10-20% y de corta duración (3-6 meses). Como agentes quimioterápicos en monoterapia, la fotemustina dispone de la aprobación para su uso en caso de melanoma maligno diseminado, incluyendo afectación cerebral. El uso de temozolomida como indicación fuera de ficha técnica ha demostrado tasas de respuesta similares a la DTIC y debido a su capacidad de penetrar

Tabla I. Tratamiento de elección en pacientes con melanoma BRAF mutado o *Wild Type* (WT).

BRAF MUTADO	Evolución rápida (paciente sintomático, metástasis cerebral, LDH elevada, PS2)	Inhibidor de BRAF/MEK	Dabrafenib + Trametinib
			Vemurafenib + Cobimetinib
	Resto	Anti-PD1 o inhibidores BRAF/MEK	
BRAF WT	PS 0-1	Anti-PD1	
	PS 0-1 + Metástasis cerebral	Cirugía y/o RT	Si evolución lenta: Anti-PD1
			Si evolución rápida: Fotemustina o Dacarbazina o tratamiento de soporte
	PS>2	Tratamiento de soporte	

en el cerebro y otras partes del sistema nervioso se ha utilizado en pacientes con metástasis cerebrales. También se ha usado carboplatino y su combinación con paclitaxel, o IL2. En ningún caso la quimioterapia mostró aumento de la supervivencia global (SG), con medias de supervivencia de 4,5-6 meses. Estas terapias para el tratamiento del melanoma han quedado desplazadas por la inmunoterapia (*immunotherapy*) y, en pacientes con mutación BRAF V600, por la terapia dirigida (*targeted therapy*) con los inhibidores tirosin kinasa de BRAF (Fig, 1).

Concretamente, y tal como se indica en la tabla I, para los pacientes de evolución rápida como la que en este caso clínico se describe, se prefieren los inhibidores de BRAF/MEK (dabrafenib + trametinib o vemurafenib + cobimetinib) y se reservan los



immune checkpoint inhibitors (ICI) anti-PD1 y anti-CTLA4 para el resto de melanomas BRAF mutados.

PLAN FARMACOTERAPÉUTICO Y TRATAMIENTO

En enero de 2019, tras la progresión de la enfermedad, se decide iniciar tratamiento con vemurafenib 940 mg/12 h + cobimetinib 60 mg/24 h. Dado que estos fármacos presentan numerosas interacciones (son sustrato de BCRP, CYP3A4 y glicoproteína P). Desde el Servicio de Farmacia se realiza una revisión exhaustiva de las mismas y se decide conjuntamente con el equipo médico sustituir acenocumarol por enoxaparina.

Tras cuatro meses de tratamiento con adecuada tolerancia, se evidencia una respuesta disociada en el PET-TAC de control y se comunica a la paciente la ausencia de respuesta al tratamiento y progresión de su enfermedad de base.

El equipo de Oncología, en reunión con el Servicio de Farmacia, Neumología y Dermatología, propone una segunda línea de tratamiento con un ICI (mediante solicitud e informe clínico al

Comité asesor de tratamientos en situaciones especiales). Por este motivo, desde el Servicio de Farmacia se realiza una búsqueda bibliográfica e informe técnico de soporte donde se objetiva la inexistencia de alternativas terapéuticas, la imposibilidad del uso combinado de ipilimumab + nivolumab por su alta toxicidad y la imposibilidad de inclusión de la paciente en EC por su antecedente de trasplante bipulmonar.

Respecto a la inmunoterapia, a nivel general, el ipilimumab (anti-CTLA4) presenta una mayor toxicidad. En pacientes trasplantados de órganos sólidos con neoplasias secundarias, existe controversia acerca del riesgo significativamente mayor de rechazo del injerto cuando se utiliza pembrolizumab/nivolumab (anti-PD1), ya que parece que PD-1 tiene un papel predominante en la tolerancia inmunogénica. Dado que el nivolumab es el ICI que dispone de más experiencia reportada en pacientes trasplantados pulmonares y renales y, ante la falta de evidencia clara que ayude a inclinar la balanza hacia uno de los dos ICI, se aprueba el uso de nivolumab a dosis de 480 mg cada cuatro semanas y la paciente firma el consentimiento informado.

MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN

De acuerdo con el equipo médico, y con la finalidad de obtener una mejor respuesta, se decide realizar un ajuste en el tratamiento inmunosupresor de la paciente.

En primer lugar, antes de iniciar vemurafenib 940 mg/12 h + cobimetinib 60 mg/24 h, y dada la presencia de metástasis, la rápida progresión de la enfermedad y la implicación del uso de tacrolimus en la posible aparición de melanoma, se opta según el balance beneficio-riesgo por disminuir momentáneamente la dosis del inhibidor de calcineurina a unos niveles objetivo de 5-6 ng/ml y sustituir el antimetabolito por un mTOR.

Los resultados de varios trabajos sugieren que los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) tienen propiedades oncogénicas, principalmente vinculadas a la producción de citoquinas que promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis. Los niveles de inmunosupresión parecen ser el principal factor que hace aumentar el riesgo de aparición de tumores malignos

postrasplante. En cambio, diferentes estudios en humanos han demostrado que los inhibidores mTOR, sirolimus y everolimus, ejercen efectos antineoplásicos por múltiples mecanismos: anti-angiogénesis, inhibición de la replicación celular, inhibición de la interleucina-10 e inducción de la apoptosis. En este sentido, los inhibidores de mTOR han demostrado una acción preventiva en la carcinogénesis cutánea, así como propiedades antitumorales tras la aparición de tumores malignos cutáneos.

Una vez evidenciada la progresión a la quimioterapia y tras valorar la severidad del melanoma, la afectación en su calidad de vida y el potencial de mortalidad, y teniendo presente tanto la evidencia disponible respecto a la inmunosupresión como el riesgo/beneficio que conlleva el rechazo del injerto, se decide suspender el tacrólimus y mantener inmunosupresión con sirolimus.

Respecto a los glucocorticoides, su uso concomitante con inmunoterapia es controvertido, ya que podrían comprometer la eficacia del tratamiento. Por este motivo, los EC excluyeron a los pacientes que recibían prednisona a dosis ≥ 10 mg diarios (o equivalente). Un estudio donde se comparaba la tasa de respuesta a la inmunoterapia en pacientes que recibían dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (> 10 mg de prednisona o equivalente) *versus* a aquellos que no, objetivaba una menor respuesta en aquellos pacientes que recibieron dosis altas de glucocorticoides (15%) *versus* aquellos que no recibieron dosis superiores a 10 mg (44%). En este sentido se acuerda fijar la dosis máxima de metilprednisolona en 8 mg/24 h (equivalente a 10 mg de prednisona).

EVOLUCIÓN DE LA PACIENTE

Lamentablemente, la paciente solo pudo recibir una dosis de nivolumab, ya que ingresó un mes más tarde con disnea y fiebre. En su momento se plantearon como diagnósticos diferenciales: rechazo del trasplante *versus* infección pulmonar *versus* reacción inmunomediada. A la espera de poder discernir entre ellos, la paciente falleció por insuficiencia respiratoria en contexto de afectación metastásica pulmonar, fragilidad extrema y probable disfunción del injerto.

CONCLUSIONES

- El tratamiento oncológico de los pacientes trasplantados supone un reto constante debido al manejo de las pautas de inmunosupresión crónica que reciben y el alto riesgo de rechazo.
- No existen EC comparativos que permitan tomar decisiones en base a la evidencia para el tratamiento oncológico en pacientes trasplantados.
- La inmunoterapia ofrece nuevas alternativas de tratamiento en melanomas avanzados; sin embargo, por su mecanismo de acción puede suponer un riesgo para la viabilidad del injerto en pacientes trasplantados y sus reacciones adversas son complejas.
- Es necesario minimizar la inmunosupresión para asegurar una buena respuesta tumoral a la inmunoterapia, pero hay que valorar el riesgo de rechazo que esto supone.
- Es necesario realizar un balance beneficio-riesgo en el abordaje multidisciplinar del paciente oncológico con trasplante previo de órgano sólido.

BIBLIOGRAFÍA

- Mendoza IA, García C, Segura CB. Skin cancer in solid-organ transplant recipients. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2014; 12(1): 58-71.
- Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Zobniw CM, Lin H, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 106.
- Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor, M. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients. *J Immunother*. 2017; 40(7): 277-81.
- Informe de posicionamiento terapéutico IPT-nivolumab_melanoma/V1/21012016. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf>.
- Ros J, Matos I, Martín-Liberal J. Immunotherapy in organ-transplanted cancer patients: efficacy and risk of organ rejection. *Ann Oncol*. 2019; 30(7): 1173-7.
- Haas L, Wiesner T, Obenaus AC. A new era of proactive melanoma therapy: hit hard, hit early. *Br J Dermatol*. 2018; 178(4): 817-20.
- Ferrara R, Lai WV, Hendriks L, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36, 2872-8.
- Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017; 28(2): 368-76.
- Regalla DKR, Williams GR, Paluri RK. Immune checkpoint inhibitors in the management of malignancies in transplant recipients. *Postgrad Med J*. 2018; 94(1118): 704-8.

¿LA NUTRICIÓN PARENTERAL PUEDE IMPACTAR EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS?

Javier Delgado Rodríguez

Hospital de Mataró. Mataró, Barcelona

Revisora

Raquel Merino Méndez

Hospital de Mataró. Mataró, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La nutrición por vía parenteral (NP) constituye la única vía de administración de nutrientes en aquellos pacientes que no tienen el tracto gastrointestinal funcionando o que no son capaces de mantener un adecuado estado nutricional mediante la vía oral o enteral. Es de especial importancia conocer qué componentes son los más adecuados, en qué proporción y el manejo de los posibles efectos adversos que se puedan originar a raíz de la utilización de NP.

A la hora de determinar la composición de la NP es importante conocer el estado clínico y realizar una valoración del estado nutricional del paciente para establecer sus necesidades nutricionales y poder individualizar los aportes acorde a los requerimientos que precise.

La mayoría de las ocasiones la necesidad de NP es debido a una situación clínica transitoria del paciente, que una vez resuelta se podrá retirar. Sin embargo, existen situaciones clínicas, como en el caso de algunos síndromes de intestino corto (SIC), en los que la necesidad de NP será permanente en el tiempo.

En el siguiente caso clínico se discute cómo una adecuada composición y manejo de la NP adaptadas a las necesidades y estado

del paciente en cada momento puede repercutir positivamente en los resultados clínicos.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente de 76 años, Barthel 100/100, que consulta el 2 de febrero de 2019 en nuestro centro por presentar fiebre de 39°C de tres días de evolución y dolor abdominal en flanco izquierdo.

Antecedentes patológicos: hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica y neoplasia de colon oclusiva en ángulo esplénico en septiembre de 2018. Fue intervenido en varias ocasiones como consecuencia de la neoplasia:

- 27/09/2018: colostomía de descarga de urgencia.
- 5/11/2018: resección de ángulo esplénico y anastomosis.
- 21/11/2018: dehiscencia de la anastomosis practicándole de emergencia un Hartmann.

A la exploración física presenta palidez cutánea con hipotensión arterial y taquicardia. Se palpó una eventración en la zona de la antigua colostomía, por lo que se le realizó una TAC abdominal, que permitió diagnosticar al paciente de una fístula enterocutánea del intestino delgado a nivel de yeyuno.

En este contexto, el 05/02/2019, dada la estabilidad clínica y buena evolución del paciente, se le practicó una laparotomía media con anastomosis yeyunal.

El día 10/02/2019 se observó la aparición de bilis a través del drenaje de la anastomosis del yeyuno, por lo que se le realizó una nueva TAC abdominal de urgencia que evidenció la dehiscencia de la anastomosis yeyunal. El paciente fue reintervenido y se realizó una yeyunostomía a 15 cm del ángulo de Treitz.

A continuación se exponen los problemas clínicos que el paciente presentó durante el ingreso siguiendo el método SOAP (subjetivo, objetivo, análisis y plan).

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. Síndrome de intestino corto (SIC).
2. Prehabilitación nutricional.
3. Alteraciones de los parámetros hepáticos asociados a la administración de Nutrición Parenteral (PNALD).

1. SÍNDROME DE INTESTINO CORTO (SIC)

Subjetivo

No procede.

Objetivo

El paciente presenta una yeyunostomía a 15 cm del ángulo de Treitz.

Análisis

Se denomina síndrome de intestino corto al cuadro clínico de mala absorción caracterizado por la reducción extrema de la superficie absorbente efectiva, con un remanente de intestino delgado inferior a 200 cm del yeyuno-íleon desde el ángulo de Treitz. Esta pérdida de superficie absorbente efectiva puede ser tanto una pérdida anatómica como una pérdida exclusivamente funcional del intestino delgado.

A nivel mundial la incidencia de SIC se ha estimado en 2-5 casos por millón de habitantes, con una prevalencia cercana a los 3 casos por millón, siendo más frecuente en mujeres. Además se ha descrito que el 48% de los pacientes dependerán de una NP a los cinco años del diagnóstico, por lo que es una patología a tener en cuenta por los diferentes equipos de nutrición.

El cuadro de mala absorción derivada del SIC se traduce en graves alteraciones nutricionales y metabólicas debido fundamentalmente a una pérdida del área de absorción, una hipersecreción ácida del estómago por falta de producción de hormonas inhibitorias en el intestino delgado, incremento del tránsito intestinal y pérdidas de ácidos biliares.

Es importante saber qué partes del tracto gastrointestinal mantienen su funcionalidad para conocer los posibles déficits nutricionales que se puedan observar en el SIC. A modo de resumen, las zonas de absorción y las principales sustancias que se absorben son:

- Duodeno y yeyuno proximal: se absorbe calcio, magnesio, hierro y ácido fólico.
- Yeyuno: se absorben macronutrientes, zinc y vitaminas hidrosolubles.

Tabla I. Tipo de aporte nutricional según la resección intestinal

LONGITUD YEYUNAL (cm)	YEYUNO- ILEAL	YEYUNO- CÓLICA	YEYUNO TERMINAL
0-50	NP	NP	NP
51-100	Oral o NE	Oral o NE	NP
101-150	Oral	Oral	Oral o NE
151-200	Oral	Oral	Oral

NP: nutrición parenteral; NE: nutrición enteral.

- Íleon: se absorben sales biliares y vitamina B12.
- Colon: se absorbe fundamentalmente agua.

El tipo de nutrición que necesitará el paciente dependerá de la longitud funcional de yeyuno remanente y de las zonas de absorción efectivas que se unan (Tabla I).

El tratamiento de elección es la restauración del tránsito intestinal. En el caso de que no sea posible reestablecer el tránsito intestinal y la longitud del intestino impida la nutrición oral o enteral, el tratamiento será la nutrición parenteral domiciliaria.

Plan terapéutico

Al tratarse de un paciente al que se le ha practicado una yeyunostomía a 15 cm desde el ángulo de Treitz, tanto la nutrición por vía oral como por vía enteral no permite alcanzar los requerimientos nutricionales. Únicamente estaría indicado en este caso la nutrición parenteral, de manera que se inició nutrición parenteral total junto con un seguimiento estrecho de la homeostasis de fluidos y electrolitos.

Además en este caso se trataba de un paciente que había sido intervenido en múltiples ocasiones en poco tiempo, con varias dehiscencias de sutura y con un cuadro de desnutrición calórico-proteica severo, por lo que era necesario prehabilitarlo nutricionalmente antes de poder intervenirlo para restablecer el tránsito intestinal.

2. PREHABILITACIÓN NUTRICIONAL

Subjetivo

No procede.

Objetivo

Paciente reintervenido recientemente en varias ocasiones con múltiples dehiscencias de sutura. El 12/02/2019 se evidenció una desnutrición calórico-proteica severa en la analítica que podría justificar estos fallos de sutura previos. Destacando: albúmina 2,5 g/dl (valor de referencia [VR]: 3,8-5,1 g/dl), proteínas totales 5,9 g/dl (VR: 6-8,3 g/dl), colesterol total 87 mg/dl (VR: 120-200 mg/dl) y triglicéridos 60 mg/dl (VR: 40-150).

Análisis

Se ha podido comprobar que los pacientes sometidos a un elevado estrés quirúrgico presentan un aumento del gasto energético y una movilización masiva de las proteínas endógenas. El objetivo principal de la rehabilitación es precisamente anticiparse a las consecuencias de este estrés quirúrgico.

La malnutrición se relaciona directamente con un retraso de la cicatrización y capacidad regenerativa muscular, un incremento del riesgo de complicaciones posoperatorias, de infecciones, apatía y depresión. Por estos motivos, la rehabilitación como tal consta de tres partes: la rehabilitación nutricional, la funcional y la emocional. A continuación se abordará la rehabilitación nutricional, puesto que es la parte en la que el farmacéutico tiene un papel activo.

La rehabilitación está aconsejada en pacientes quirúrgicos en riesgo nutricional grave, definidos en función de si cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Pérdida de peso > 10-15% en los últimos seis meses.
- IMC < 18,5 kg/m².
- Valoración global subjetiva (VGS) grado C o Nutritional Risk Screening > 5.
- Albúmina sérica < 3 g/dl preoperatoria (sin insuficiencia renal o hepática).

La guía ESPEN 2017 sobre la nutrición clínica en cirugía recomienda en aquellos pacientes con riesgo de desnutrición que se deben someter a una cirugía, iniciar la terapia nutricional perioperatoria con unos aportes de 25-30 kcal/kg y 1,5 g proteínas/kg.

Por tanto, se puede considerar que, en cirugías mayores y especialmente en pacientes con riesgo de desnutrición, el éxito de la cirugía no depende exclusivamente de las habilidades técnicas durante el acto quirúrgico, sino que también influye la terapia metabólica perioperatoria.

Plan terapéutico

Al tratarse de un paciente que se debe someter a una cirugía mayor para la corrección del SIC, con un nivel de albúmina de 2,5 g/dl y múltiples fallos de sutura previa, se considera que es candidato a iniciar prehabilitación.

El objetivo principal de la prehabilitación nutricional en este caso es alcanzar un nivel de albúmina preoperatorio ≥ 3 g/dl y así poder reconstruir el tránsito gastrointestinal de manera más segura. En cuanto a la composición de la NPT, se siguieron las recomendaciones de la guía ESPEN y el día 12/02/2019 se inició la NPT con unos aportes calóricos de 25 kcal/kg y proteicos de 1,5 g proteínas/kg, teniendo en cuenta que el paciente presentaba una función renal y hepática conservadas.

3. ALTERACIONES DE PARÁMETROS HEPÁTICOS ASOCIADOS A LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL (PNALD)

Subjetivo

No procede.

Objetivo

A los 14 días de iniciar la NPT, la analítica mostraba una albúmina 2,7 g/dl y una elevación de los parámetros hepáticos, especialmente de GGT 846,2 UI/L (VR: 8-61) y de FA 308,9 UI/L (VR 10-129).

Análisis

Dado el empeoramiento de los parámetros relacionados con la función hepática, se sospechó que estos estuvieran asociados a la administración de NP. Esta alteración se conoce como PNALD (Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease). El PNALD se define como una alteración de los enzimas hepáticos por encima de los valores de referencia entre la semana 1 y 3 de haber iniciado la NP.

El PNALD suele ser de causa multifactorial, pero se han identificado varios factores de riesgo que favorecen su aparición:

- **Uso de NP:**
 - **Composición de la NP:** los principales responsables son la glucosa y los lípidos. Un elevado aporte de glucosa estimula la lipogénesis y disminuye los ácidos grasos esenciales causando esteatosis. En cuanto a los lípidos, es importante tanto la cantidad como el tipo de ácidos grasos (AG) aportados, puesto que los AG ω -6 y fitoesteroles contribuyen a tener un estado proinflamatorio y hepatotóxico respectivamente.
 - Falta de estímulo enteral.
 - Sobrecrecimiento bacteriano.
- Enfermedad de base:
 - SIC: tiene lugar una combinación de falta de estímulo enteral y sobrecrecimiento bacteriano.
 - Sepsis e inflamación.
- Determinados fármacos.

En cuanto a la composición de la NP, las recomendaciones con mayor evidencia disponible actualmente para prevenir la aparición de PNALD son:

- Aportar < 1 g lípido/kg/día.
- Formular la NP con emulsiones enriquecidas con aceite de pescado ricas en ω -3, debido a su efecto antiinflamatorio y hepatoprotector.
- Evitar las emulsiones lipídicas con aceite de soja, ricas en ω -6 y fitoesteroles.

Una vez aparece el PNALD, las principales medidas que se pueden adoptar son:

- Intentar ingesta por vía oral o enteral. Suele ser lo más efectivo, aunque sea con aportación de pequeñas cantidades.

- Reducir el aporte calórico de la NP, sin modificar el aporte proteico.
- Administrar la NP de manera cíclica.
- Aportar algunos fármacos como el ácido ursodeoxicólico.

Plan terapéutico

Los factores de riesgos asociados a la aparición de PNALD en este paciente son: SIC como enfermedad de base que no permite la vía oral o enteral y la administración de NP.

Al no haber alcanzado aún el objetivo nutricional del paciente y no poder corregir la enfermedad de base, el único factor que se podía modificar para tratar de mejorar sus parámetros hepáticos era la composición de la NP. Se disminuyeron un 30% las kcal no proteicas y además se intentó la estimulación enteral mediante el aporte de pequeños volúmenes por vía oral. Además se incrementó el aporte de proteínas a 1,7 g proteínas/kg para tratar de llegar lo antes posible al objetivo de la prehabilitación nutricional y corregir el SIC.

A pesar de modificar la composición de la NP, la alteración de la función hepática continuó empeorando (GGT: 11730 UI/L y FA: 411 UI/L), por lo que concluimos que la principal causa de la aparición de la alteración hepática no era la administración de NP, sino el SIC que presentaba el paciente.

RESOLUCIÓN DEL CASO

El día 08/03/2019, es decir a los 25 días de iniciar la NPT, la analítica mostró unos niveles de albúmina de 3,0 g/dl. Se concluyó que se alcanzó el objetivo de la prehabilitación y, en vistas del empeoramiento de los parámetros hepáticos, se decidió intervenir al paciente ese mismo día para restaurarle el tránsito intestinal y corregir el SIC de manera segura.

Inició dieta oral el 19/03/2019 y se le pudo retirar de manera definitiva la NP a la semana siguiente, con una mejoría progresiva de los biomarcadores nutricionales y parámetros hepáticos, resolviéndose así el PNALD (albúmina: 3,3 g/dl, GGT: 487 UI/L y FA: 89 UI/L). El día 27/03/2019 el paciente fue finalmente dado de alta.

CONCLUSIONES

- Las repercusiones clínicas y el manejo del SIC dependen fundamentalmente de la porción de intestino funcional.
- El tratamiento de elección del SIC es la restauración del tránsito intestinal, especialmente en pacientes que únicamente pueden nutrirse por vía parenteral. La nutrición parenteral domiciliaria se reserva únicamente si esta reconstrucción no es posible.
- Prehabilitar al paciente con riesgo nutricional es fundamental a la hora de someterlo a una cirugía mayor electiva.
- Es necesario un equipo multidisciplinar en la atención del paciente quirúrgico con riesgo de desnutrición.
- El PNALD tiene origen multifactorial.
- La mejoría más evidente del PNALD se consigue mayoritariamente con la reconstrucción del tracto gastrointestinal que permita la alimentación por vía oral.

El Servicio de Farmacia tiene un papel fundamental a la hora de identificar y manejar los posibles problemas que puedan surgir relacionados con la administración y con la composición de la NP, con el fin de asegurar que esta sea más segura. Además, es importante tener en cuenta las peculiaridades individuales de cada paciente a la hora de formular la NP, ya que esto se puede traducir en una mejoría de los resultados clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miranda LE, Miranda AC. Enteroatmospheric fistula management by endoscopic gastrostomy PEG tube. *Int Wound J*. 2017; 14(6): 915-7.
2. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome : Considerations of resected and residual anatomy. *J Parenter Enter Nutr*. 2014; 38(1 Suppl): 14S-22S.
3. Jeejeebhoy KN. A nutritional and medical approach. *Can Med Assoc*. 2002; 166(10): 1297-302.
4. Pironi L, Sasdelli AS, Pazzeschi C; Global Footprint [Internet]. Adult short bowel syndrome. Elsevier Inc.; 2019. p. 17-26.
5. Davila J. Metabolic Complications of Home Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(6): 753-68.
6. Pironi L, Arends J, Bozzetti F. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016; 35: 247-307.
7. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019; 38(2): 485-521.
8. O'Connor MJ, Dehavillande JL. Perioperative nutritional support. *Surgery*. 2013; 31(8): 393-9.

9. Complications of parenteral nutrition. Adult nutrition support Core Curriculum. 2nd ed. ASPEN;2012.
10. Weimann A, Braga M, Carli F. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017; 36(3): 623–50.
11. Villares JMM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. Nutr Hosp. 2008; 23: 25–33.
12. Mitra A, Ahn J. Liver disease in patients on total parenteral nutrition. Clin Liver Dis. 2017; 21(4): 687-95.

URGENCIAS METABÓLICAS NEONATALES... ¡CORRE, CORRE, TRAE EL KIT!

Cristina Díez Vallejo, Anna Dordà Benito
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona

Revisora

Raquel Aguilar Salmerón
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo son un conjunto de enfermedades genéticas basadas en la alteración de una proteína o enzima que forma parte de un proceso metabólico. Tienen la consideración de enfermedades raras, ya que presentan una incidencia menor de 0,05% en la población general. Por definición estas enfermedades son infrecuentes y su diagnóstico y tratamiento, en numerosas ocasiones, se ve dificultado por la falta de conocimiento de las mismas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras conocidas. Más del 80% de estas enfermedades tienen un origen genético y se estima que entre el 3-4% de los niños nacidos vivos presentan defectos genéticos.

El manejo terapéutico de estas enfermedades es complejo. Para muchas de estas enfermedades no hay una evidencia científica específica sobre el tratamiento farmacológico apropiado. En los casos en que sí existe un tratamiento farmacológico, generalmente se trata de un medicamento huérfano y la industria farmacéutica tiene escaso interés en su desarrollo y comercialización.

Garantizar la disponibilidad de los medicamentos huérfanos por parte de los Servicios de Farmacia hospitalarios no siempre es fácil. Frecuentemente nos encontramos con una de las siguientes situaciones:

- El fármaco está comercializado fuera de España: se importa como medicamento extranjero a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- El fármaco está comercializado en España, pero no con la indicación de la enfermedad rara: se tramita su utilización en condiciones “Fuera de ficha técnica” con la autorización de la dirección del hospital y el consentimiento firmado de los padres o tutores del paciente.
- No existe ningún fármaco comercializado: se formula el medicamento a partir del principio activo como materia prima a nivel del Servicio de Farmacia como fórmula magistral y se tramita igualmente como un uso “Fuera de ficha técnica”.

Más de las 2/3 partes de los niños afectados por estas enfermedades presentan signos y síntomas de la enfermedad en el momento del nacimiento. Es primordial tener en cuenta que el pronóstico depende principalmente del tiempo de acción del tóxico y es fundamental por ello comenzar el tratamiento empírico lo más rápido posible. La utilización de fármacos poco frecuentes y de disponibilidad no siempre fácil, junto con la utilización de diluciones y dosis no habituales y no siempre bien establecidas, hacen necesario establecer un **protocolo de manejo farmacológico de emergencias metabólicas**, así como un **kit de emergencias metabólicas** con stock de los fármacos de tratamiento empírico más urgentes para poder garantizar la correcta disponibilidad en caso necesario.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Recién nacido que ingresa en el hospital derivado de una clínica privada. Nace a las 38+5 semanas de gestación sin incidencias, por lo que es dado de alta de forma precoz a las 24 h. A la mañana siguiente acude para realizar las pruebas metabólicas de rutina y constatan hipoglicemia, hipoactividad, somnolencia e ictericia. Se decide ingreso para control

con sueroterapia, y a las 48 h vuelve a presentar un nuevo caso de hipoglucemia, somnolencia y escaso reflejo de succión. Se sospecha de metabolopatía y se decide ingreso en nuestro hospital para completar estudio.

Los antecedentes familiares del paciente son: una madre y dos hermanos sanos y un padre portador heterocigoto de la mutación G02210A del gen de la protrombina (FII) y heterocigoto de la mutación C46T del gen del FXIII. Ambas mutaciones están relacionadas con un aumento de riesgo trombótico.

La exploración clínica al ingreso objetiva un buen estado general, ictericia y reactividad. En la analítica inicial destaca una bilirrubina total 14,95 mg/dl, bilirrubina esterificada 5,80 mg/dl, GOT 141 UI/L, GGT 284 U/L, FA 795 U/L y amonio 261 mg/dl. Se decide mantener en dieta famis, recoger orina y sangre para estudio metabólico, inicio de fototerapia para la ictericia y terapia farmacológica empírica utilizando el kit de emergencias metabólicas:

- Carnitina IV 170 mg (50 mg/kg) + 85 mg/6 h (25 mg/kg).
- Piridoxina B6 IV 50 mg/24 h (15 mg/kg).
- Tiamina B1 IV 50 mg/24 h.
- Riboflavina B2 VO 300 mg/24 h.
- Hidroxicobalamina B12 IM 1 mg/24 h.
- Ác. cargúmico VO 350 mg (100 mg/kg) + 85 mg/6 h (25 mg/kg).

Tras 6 días de ingreso con un manejo clínico complejo, es trasladado al hospital de referencia en enfermedades metabólicas y fallece a los 25 días de vida sin diagnóstico definitivo.

Según los últimos resultados analíticos que se obtuvieron después del fallecimiento del paciente, se descartaron como posibles causas de alteración hepática la galactosemia y la tirosinemia tipo I. Por otra parte, se confirmó el diagnóstico de hemocromatosis neonatal como causa contribuyente al desenlace fatal del paciente, pero sin descartar la existencia de otra patología metabólica sin diagnosticar. Según los resultados del estudio de orina y sangre, también hubiera estado indicado en este caso, aunque como causa poco probable, descartar mediante estudio genético una depleción del DNA mitocondrial.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO

INICIO DE TRATAMIENTO EMPÍRICO ANTE UNA SOSPECHA DE METABOLOPATÍA: KIT DE EMERGENCIAS METABÓLICAS

Subjetivo

Paciente recién nacido que presenta ictericia, hipoglicemia, somnolencia e hipoactividad.

Objetivo

- Edad gestacional al nacimiento: 38+5 SG.
- Analítica sanguínea al ingreso: bilirrubina total 14,95 mg/dl, bilirrubina esterificada 5,80 mg/dl, GOT 141 UI/L, GGT 284 U/L, FA 795 U/L, amonio 261 mg/dl.

Análisis

Las enfermedades metabólicas en recién nacidos se pueden clasificar en términos generales en tres grandes grupos fisiopatológicos:

- **Por intoxicación:** se acumulan metabolitos, por bloqueo de la vía metabólica, provocando efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central (SNC). Se incluyen aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea y galactosemia.
- **Por déficit energético:** hay un déficit en la producción o en la utilización de la energía, produciéndose un bloqueo metabólico en etapas intermedias o finales de la vía metabólica. Se incluyen defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos, defectos de la gluconeogénesis y la glucogenolisis, acidosis lácticas congénitas y enfermedades mitocondriales.
- **De moléculas complejas:** afectan a la síntesis o degradación de moléculas complejas por diferentes organelas celulares. Se incluyen las enfermedades peroxisomales, lisosomales, déficits en la glicosilación de proteínas y déficits del metabolismo de los neurotransmisores.

Ante la sospecha de una posible metabolopatía, el kit de emergencias metabólicas debe estar compuesto por el conjunto de fármacos que nos permita manejar las principales complicaciones clínicas de los diferentes tipos de enfermedades metabólicas.

Podemos clasificar los fármacos que componen este kit en tres grupos:

- **Vitaminas de efecto coenzimático:** ácido folínico, tiamina (B1), riboflavina (B2), biotina (B8), piridoxina (B6), hidroxycobalamina (B12), piridoxal fosfato. La suplementación de grandes dosis de vitaminas y coenzimas que actúan como cofactores enzimáticos en múltiples vías metabólicas producirán una inducción del sistema enzimático. Es una opción de tratamiento en algunos errores innatos del metabolismo vitaminosensibles.
- **Quelantes de amonio:** benzoato sódico, fenilbutirato. Su objetivo es favorecer la eliminación del exceso de amonio que caracteriza a estas enfermedades metabólicas.
 - *Benzoato sódico:* se trata de una sal capaz de conjugarse con la glicina y formar hipurato, que posteriormente se excretará por la orina capturando un mol de nitrógeno por cada mol de benzoato administrado.
 - *Fenilbutirato:* es un profármaco de fenilacetato de sodio; este se combina con la glutamina y forma fenilacetilglutamina, lo que causa la eliminación urinaria de 2 moles de nitrógeno por cada mol de fenilbutirato.
- **Aminoácidos:** L-arginina. La arginina es normalmente un aminoácido no esencial, ya que podemos sintetizarlo a través del ciclo de la urea, pero en todas las enzimopatías del ciclo de la urea (excepto en el déficit de arginasa) es necesaria una suplementación de arginina.
- **Activadores ciclo urea:** N-carbamil glutamato (ácido carglúmico). Está indicado en el tratamiento de hiperamonemia debida a una deficiencia primaria de la N-acetilglutamato sintasa. El ácido carglúmico es un análogo estructural del N-acetilglutamato, activador natural de la carbamilfosfato sintetasa (la primera enzima que interviene en el ciclo de la urea). A pesar de que la afinidad de la carbamilfosfato sintetasa por el ácido carglúmico es inferior que por el N-acetilglutamato, se ha demostrado *in vitro* que el ácido carglúmico estimula la carbamilfosfatosintetasa y que es mucho más eficaz que el N-acetilglutamato como protector contra la intoxicación por amoníaco.

El inicio del tratamiento empírico de metabolopatías debe ser lo más precoz posible con el fin de obtener el mayor beneficio clínico con un mejor pronóstico.

Plan

En el caso de este paciente se comenzó de forma precoz un tratamiento empírico según las recomendaciones de nuestro protocolo de manejo farmacológico de emergencias metabólicas. La sospecha inicial de diagnóstico fue de galactosemia y el tratamiento empírico consistió en:

- Carnitina iv: facilita el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para favorecer la inhibición del catabolismo proteico.
- Tiamina, riboflavina, piridoxina, hidroxycobalamina: como cóctel vitamínico.
- N-carbamil glutamato (ácido carglúmico): como activador del ciclo de la urea para favorecer la eliminación de amonio.

También se recogieron muestras de orina y de sangre para estudio de metabolopatías. En el análisis de sangre se observó una elevación de aminoácidos con posible atribución a la alteración hepática. Como resultado del estudio de galactosemia se consideró como descartada o poco probable. En el análisis de orina también se detectó una elevación de aminoácidos con posible atribución a la alteración hepática y un aumento de ácidos orgánicos compatible con severa afectación hepática.

A pesar del manejo farmacoterapéutico, el paciente no evoluciona clínicamente bien y es trasladado a un hospital especialista para continuar el estudio. El paciente finalmente fallece a los 25 días de vida sin un diagnóstico definitivo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El manejo de las enfermedades metabólicas neonatales es muy complejo, ya que en la mayor parte de las ocasiones se desconoce el diagnóstico. Es por ello que un inicio precoz del tratamiento empírico es de vital importancia, precisando una disponibilidad inmediata de los fármacos necesarios para ello.

Como hemos comentado previamente, no es fácil la adquisición de muchos de estos fármacos, lo que hace necesario la existencia en los Servicios de Farmacia hospitalarios de un **kit de emergencias metabólicas**. Para ello será necesario llevar a cabo un consenso de los fármacos necesarios con el Servicio de Pediatría, una estandarización de dosis y modo de administración de cada uno de los fármacos y una adecuación del stock necesario de cada uno de ellos para poder garantizar como mínimo las primeras 24-48 h del tratamiento. En nuestro caso, toda la información pertinente fue recogida en un **protocolo de manejo farmacológico en urgencias metabólicas**.

Podemos concluir que debido a la baja frecuencia con la que nos encontramos con una emergencia metabólica y a la alta complejidad de cada caso, es necesaria una atención multidisciplinar coordinada entre los Servicios de Pediatría y Farmacia. La formación de los profesionales sanitarios en este ámbito resulta necesaria para que la actuación en caso de emergencia metabólica sea lo más eficiente y segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Couce Pico M, Fernández Lorenzo J, Fraga Bermúdez J. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal. En: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología; 2008.
2. Aguilar Salmerón R, Ametller Malfaz E, De la Paz Cañizares I. Protocolo interno para la elaboración de un kit de fármacos de emergencia para enfermedades metabólicas en Pediatría. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona; 2013.
3. Sanjurjo Crespo P. Urgencias metabólicas en el periodo neonatal y del lactante. Madrid: Ergon; 2004.
4. Palacios A, Sánchez J. Protocolo de sospecha de enfermedad metabólica. Hospital 12 de Octubre (Madrid), SECIP. 2013.
5. Martín Hernández E, García Silva MT, Bustos Lozano G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal (I). Generalidades. Acta Pediatr Esp. 2006; 64(8): 391-5.
6. Martín Hernández E, García Silva MT, Bustos Lozano G. 2006. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal (II). Manifestaciones clínicas. Acta Pediatr Esp. 2006; 64(9): 436-42.

FIBRILACIÓN AURICULAR SECUNDARIA A IBRUTINIB

Gemma Garreta Fontelles, Nuria Meca Casasnovas
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona.

Revisora

Cristina Sangrador Pelluz
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La mejora en el pronóstico del cáncer y el uso de terapias dirigidas han aumentado drásticamente la prevalencia de arritmias cardíacas en oncohematología, aunque su incidencia está subestimada en la literatura, ya que los ensayos clínicos han excluido a los pacientes con cardiopatías⁽¹⁾. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia mantenida más frecuente en la población general y su incidencia es sustancialmente mayor en pacientes con cáncer⁽²⁾. La prevalencia de FA es muy variable en las diferentes publicaciones en función de si incluyen solo a pacientes con cáncer activo o con antecedentes de enfermedad oncohematológica o hacen referencia a la FA en cirugía oncológica⁽³⁾.

Ibrutinib es un inhibidor oral de la tirosina-cinasa (BTK) aprobado para el tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (CLL) y macroglobulinemia (WM) y como agente de segunda línea para los pacientes con linfoma de células del manto (MCL). Ibrutinib inhibe selectiva e irreversiblemente el BTK dentro de los linfocitos B para bloquear las vías de señalización intracelular activadas constitutivamente, que son críticas para la migración celular y la supervivencia⁽⁴⁾.

Los efectos adversos cardiovasculares más reconocidos en los ensayos y la experiencia clínicos son la hipertensión arterial (HTA), la FA y el sangrado. El riesgo de sangrado asociado al tra-

tamiento con ibrutinib se da por una inhibición de la agregación plaquetaria. Se produce una inhibición de la BTK y la TEC quinasa (dianas terapéuticas del fármaco) que conlleva una inhibición de la agregación plaquetaria mediada por la glucoproteína VI. Esta alteración de la coagulación no es detectable mediante los parámetros clásicos de coagulación (p. ej., tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial activada). El riesgo de sangrado asociado al fármaco se da principalmente durante los primeros meses de tratamiento, siendo máximo a los 6 meses y disminuyendo con el tiempo^(4,5).

El caso presentado ilustra el manejo de los efectos adversos derivados del tratamiento con ibrutinib en un paciente diagnosticado de linfoma linfocítico crónico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 78 años en tratamiento con ibrutinib desde setiembre de 2016 por la LLC sin mutación de IGHV. Como antecedentes médicos de interés, la paciente presenta hipertensión arterial y síndrome depresivo. En tratamiento con omeprazol, lorazepam por la noche, duloxetina, valsartán y ácido acetilsalicílico como prevención primaria

Aproximadamente un año después de comenzar el tratamiento, el paciente acude al Servicio de Urgencias por palpitaciones y sensación de opresión centrotorácica. A su llegada se realizó un ECG que mostró una fibrilación auricular común con respuesta ventricular a 150 lpm. No presentaba signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física ni en la radiografía de tórax. Se administró tratamiento con betabloqueantes, revirtiendo de forma espontánea a ritmo sinusal al cabo de pocas horas.

Cuando tenemos un paciente con cáncer y fibrilación auricular, lo primero que nos vamos a preguntar es si lo tenemos que anticoagular. En ese caso tenemos que calcular el riesgo trombótico del paciente; además, tendremos en cuenta que junto al ibrutinib como factor de riesgo, la paciente presenta hábito tabáquico, la enfermedad hematológica propiamente, la edad y obesidad. Calculamos las puntuaciones CHA2DS2-VASc y HAS-BLED (riesgo de sangrado) con el fin de proporcionar

una estimación aproximada, del riesgo de complicación tromboembólica por FA y el aumento del riesgo de sangrado con la adición de anticoagulación a largo plazo. La paciente presentaba un CHA2DS2-VASc= 4 (riesgo alto), puesto que presenta hipertensión, tiene más de 75 años y es mujer, todos ellos considerados factores de riesgo. Respecto al riesgo de sangrado, la paciente obtuvo una puntuación de la escala HAS-BLED > 3 por presentar hipertensión arterial, edad mayor a 65 años y estar en tratamiento con ácido acetilsalicílico.

En el momento del diagnóstico se inicia anticoagulación como prevención secundaria con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis 1 UI/kg/12 h que se mantuvo durante la estancia hospitalaria. Y en el momento del alta hospitalaria, se plantea el paso a un anticoagulante oral, para mantener la anticoagulación a largo plazo.

Se decidió iniciar un anticoagulante oral directo (ACOD) en el alta hospitalaria, ya que se han mostrado seguros y eficaces comparados con la dalteparina en la prevención de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa. Además, la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K (AVK) no se deben administrar juntamente con ibrutinib por el aumento del riesgo de sangrado. Las contraindicaciones para iniciar la anticoagulación con un ACOD serían las siguientes: trombocitopenia significativa (plaquetas < 50.000/L), posoperatorio de cirugía mayor con alto riesgo de sangrado, sangrado activo mayor, insuficiencia hepática, insuficiencia renal severa con $\text{ClCr} < 15\text{-}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, estenosis mitral (moderada-grave o reumática) o portador de prótesis valvular mecánica.

El problema más importante van a ser las interacciones medicamentosas: ibrutinib es un caso especial, puesto que es sustrato del enzima CYP3A4, por lo que la van a influir todos los inductores e inhibidores y a su vez es un inductor de este enzima CYP3A4 débil, pero a la vez inhibidor de la glicoproteína P. Además, tiene un efecto antiagregante plaquetario y puede provocar por sí solo, sin ningún anticoagulante, un sangrado en pacientes predispuestos. Entonces, si tenemos que elegir un ACOD, junto con ibrutinib, ¿cuál elegimos?

Tuvimos en cuenta que la paciente estaba tratada con ibrutinib 420 mg/24 h, omeprazol 20 mg/24 h, lorazepam 1 mg/nit, valsartan/hidroclorotiazida 360/25 mg /24 h, duloxetina 60 mg/24 h y ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/24 h.

En nuestro caso se planteó iniciar apixaban 5 mg/12 h, teniendo en cuenta que es el ACOD que presenta menor riesgo de sangrado e interacciones clínicamente relevantes con ibrutinib respecto a los demás ACOD. Para evitar riesgos de sangrado, se detectaron las siguientes interacciones que aumentaban el riesgo y se realizaron las modificaciones terapéuticas necesarias:

- AAS-duloxetina/apixaban-duloxetina: aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Inhibición de SSRIs de 5HT por parte de las plaquetas.
- AAS-apixaban: contraindicado (salvo casos excepcionales) por el riesgo de sangrado. Se retiró AAS por inicio del tratamiento anticoagulante.
- AAS-ibrutinib: aumento del riesgo de hemorragia en pacientes con tratamiento anticoagulante, por lo que se redujo la dosis de duloxetina a 30 mg al día.

Al medio año de iniciar el ACOD, la paciente consulta urgencias de Atención Primaria por presentar petequias en las extremidades superiores y episodios repetitivos de equimosis. Ante esta sintomatología, se decidió reducir la dosis de apixaban a 2,5 mg/12 h y mantener un seguimiento estrecho.

Al cabo de un mes, la paciente presentó un cuadro de unas dos semanas de debilidad y disnea de esfuerzo con sensación de mareo; además, el día antes de visitar urgencias del CAP, presentó dolorimiento torácico y cefalea. Al inicio de esta clínica tuvo un episodio sincopal.

Se realizó un electrocardiograma con el cual se diagnosticó la paciente con bloqueo auriculoventricular (BAV) Mobitz II. Para el BAV, el concepto clave es “bloqueo súbito o inesperado”, es decir, todas las P van seguidas de su QRS de forma normal, hasta que, de forma repentina, encontramos una P que no conduce. “El bloqueo AV Mobitz II es como los pimientos de Padrón, unos pican y otros no: unas P conducen y otras no”. Su evolución natural se caracteriza por una tasa elevada de progresión al bloqueo AV

completo, por lo que generalmente requiere implante de marcapasos definitivo.

Recomendamos interrumpir el tratamiento con apixaban 12 horas antes de la inserción de marcapasos. Aunque, debido a la urgencia, el tratamiento con ibrutinib no pudo suspenderse de forma programada antes de la operación. Tal y como indican las guías, debería interrumpirse entre 3 y 7 días antes de la intervención quirúrgica. Después de la inserción del marcapasos también está recomendado no iniciar tratamiento con ibrutinib hasta 3 o 7 días después. En este momento se valoró junto con hematólogos y cardiólogos el beneficio-riesgo de reiniciar ibrutinib. Nuestra paciente ha respondido completamente a ibrutinib respecto a las adenopatías y de forma parcial respecto a linfocitosis. Aun así, a costa de diversas complicaciones como: fibrilación auricular paroxística, BAV grado II que requirió implante de marcapasos, hipertensión descontrolada, hematomas y petequias de repetición y episodios de mareos, debilidad y síncope. Por todo ello, se decidió suspender ibrutinib por toxicidad cardíaca.

DISCUSIÓN

La FA tiene una incidencia del 6-11% en los pacientes tratados con ibrutinib. El riesgo de FA asociada a ibrutinib aumenta con la edad y en relación con la presencia de factores predisponentes como la HTA, la enfermedad valvular, diabetes, obesidad o la insuficiencia cardíaca⁽⁴⁾. La mayoría de los pacientes tratados con ibrutinib son mayores de 65 años, por lo que intrínsecamente tienen un riesgo incrementado de presentar FA⁽³⁾. El tratamiento de la FA en pacientes con ibrutinib plantea desafíos únicos, dicho fármaco tiene una tendencia inherente a aumentar el sangrado y hay interacciones importantes entre el ibrutinib y los medicamentos comúnmente utilizados para controlar la FA.

Dado el riesgo tromboembólico que conlleva la FA en estos pacientes, se les debe monitorizar para detectar episodios de FA lo antes posible. La mayoría de los pacientes que presentan FA de novo lo hacen en los 6 primeros meses de tratamiento. Teniendo esto en cuenta, sería razonable realizar un seguimiento

mensual o bimensual durante los 6 primeros meses y posteriormente semestral⁽⁶⁾.

En los pacientes que se detecta FA se debe evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) de acuerdo con la escala CHA2DS2-VASc. Si presenta un CHA2DS2-VASc ≥ 2 , en ausencia de contraindicaciones absolutas, se debe iniciar anticoagulación oral y suspender tratamiento antiagregante si el paciente lo tomaba. El sistema de puntuación CHA2DS2-VASc se utiliza en las directrices del *American College of Cardiology/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society* para estratificar a los pacientes en las respectivas categorías de riesgo de accidente cerebrovascular, con la correspondiente terapia antitrombótica sugerida^(2,7). Asimismo, el score HASBLED es útil para identificar y abordar factores de riesgo hemorrágico modificables asociados con la terapia antitrombótica. Aunque estos sistemas de puntuación no están validados en pacientes oncológicos, pueden ayudar a optimizar la terapia antitrombótica⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Una vez establecida la necesidad de anticoagulación, nos deberemos plantear cuál es el mejor anticoagulante en estos casos. No existen datos a largo plazo sobre la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes tratados con ibrutinib. En aquellos pacientes en los que tengan contraindicaciones para el uso de anticoagulantes orales (por ejemplo, en intervenciones quirúrgicas), las HBPM pueden ser una alternativa^(2,11).

La evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad de los ACOD en la prevención del accidente cerebrovascular/embolia sistémica en pacientes con cáncer activo y FA es más escasa, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos esenciales.

En los estudios clínicos iniciales con ibrutinib se observaron hemorragias mayores en los pacientes que tomaban warfarina, por lo que se excluyó el tratamiento con AVK en ensayos clínicos posteriores. Actualmente se desaconseja la anticoagulación con AVK en estos pacientes si no hay contraindicación para el tratamiento con ACOD. En los pacientes que previamente tomaban AVK se debería considerar el cambio a un ACOD, y si no fuera posible se debería de realizar un seguimiento estrecho manteniendo

el cociente internacional normalizado (INR) en rango terapéutico y analíticas frecuentes para monitorizar los niveles de plaquetas⁽¹²⁾.

Los ACOD son los anticoagulantes orales de elección en estos pacientes⁽²⁾. Todos los ACOD disponibles actualmente tienen potencial de interaccionar con el ibrutinib. El ibrutinib es metabolizado principalmente por el citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4) y en menos cuantía por el CYP2D6. Además, el ibrutinib es un inhibidor de la glicoproteína-P (P-gp) intestinal. El apixabán y el rivaroxabán son metabolizados por el CYP3A4 y son sustratos de la P-gp⁽¹³⁾. Por ello, existe un riesgo conceptual de que el ibrutinib pueda incrementar los niveles plasmáticos de apixabán y rivaroxabán, pero esto no se ha demostrado ni se considera clínicamente relevante⁽¹⁴⁾. Por el contrario, ni el apixabán ni el rivaroxabán afectan al metabolismo del ibrutinib. Por otra parte, se ha visto que la coadministración de inhibidores o inductores de la P-gp afectan al metabolismo del profármaco del dabigatrán y puede incrementar sus niveles plasmáticos. Al inhibir el ibrutinib la P-gp intestinal puede influir en la conversión del profármaco etexilado dabigatrán a dabigatrán activo y aumentar los niveles plasmáticos del mismo. Este efecto es más importante en los pacientes con insuficiencia renal. Además, el propio dabigatrán tiene un efecto inhibitorio de la función plaquetar a través de la inhibición de factor II^(3,8).

Teniendo en cuenta esta serie de interacciones, el ACOD menos favorable para administrar junto al ibrutinib es el apixabán. El análisis *post-hoc* del estudio ARISTOTLE no mostró diferencias en la incidencia de eventos tromboembólicos o hemorrágicos mayores en pacientes con y sin cáncer, con un perfil favorable al apixabán frente a la warfarina en ambas poblaciones⁽¹⁵⁾.

Además, se podría considerar reducir la dosis de ibrutinib, pero no está aconsejado suspenderlo. En la mayoría de los casos no es necesario suspender el tratamiento con ibrutinib si se realiza un manejo adecuado de la FA⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIÓN

Gracias a este caso, desde el Servicio de Farmacia se decidió analizar la incidencia de reacciones adversas a lo largo del tiempo, para valorar la toxicidad dependiente de dosis acumuladas, así

como, valorar si la incidencia de reacciones adversas está relacionada con los factores de riesgo cardiovascular y hemorrágico de los pacientes tratados. En base a esto, también se elaboró un *check-list* para detectar pacientes con riesgo a posibles toxicidades relacionadas con el medicamento para establecer medidas preventivas y una farmacovigilancia por parte del equipo asistencial más estrecha de dichos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Virizueta JA. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). Clin Transl Oncol. 2019; 121(1): 94-105.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 140(2): e125-51.
3. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: Expert position paper and recommendations. Rev Esp Cardiol. 2019; 72(9): 749-59.
4. Ganatra S, Sharma A, Shah S, Chaudhry GM, Martin DT, Neilan TG, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2018; 4(12): 1491-500.
5. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foà R, Gaidano G, et al. Practical management of ibrutinib in the real life: Focus on atrial fibrillation and bleeding. Hematol Oncol. 2018; 36(4): 624-32.
6. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. Blood Adv. 2019; 3(22): 3770-9.
7. Farge D. international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2019; 20(10): e566-81.
8. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018; 16(9): 1891-4.
9. Thompson PA, Tam CS, Nawakil A, Quinquenel A, Ysebaert L, Michallet A-S, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. Br J Haematol. 2016; 175: 462-6.
10. Lentz R, Feinglass J, Ma S, Akhter N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. Leuk Lymphoma. 2019; 60(6): 1447-53.
11. Airaksinen KEJ. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation. Vasc Dis. 2013; 62(13): 6.
12. Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019; 380(8): 781-3.
13. Mulligan SP, Ward CM, Whalley D, Hilmer SN. Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders. Br J Haematol. 2016; 175(3): 359-64.

14. Lipsky AH, Farooqui MZH, Tian X, Martyr S, Cullinane AM, Nghiem K, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2015; 100(12): 1571-8.
15. Granger CB, Hylek EM, Avezum A, Ezekowitz JA, Gersh BJ, Hohnloser SH, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981-92.
16. Reda G. Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study. *J Hematol Oncol*. 2018; 411(1): 79.

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON DOS ENFERMEDADES CRÓNICAS AUTOINMUNES

Carlota Varón Galcera, Patricia García Ortega
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Revisor

Ignasi Cardona Pascual
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de esclerosis múltiple, tratada y con un buen control de la enfermedad, que pasados varios años debuta con una psoriasis en placas. En el caso se expone el manejo de las dos enfermedades y el papel que tiene el farmacéutico en él.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica, neurodegenerativa y de origen autoinmune que afecta al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Es la primera causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes, y es más prevalente en mujeres que en hombres (3 de cada 4 personas con EM son mujeres).

En la EM el sistema inmune ataca a la mielina, sustancia blanca que envuelve las fibras nerviosas, y la elimina, ya sea de forma parcial o completa. De este modo aparecen las cicatrices (esclerosis), conocidas como lesiones o placas. Con el tiempo también se pueden llegar a dañar las propias fibras nerviosas.

La causa de la enfermedad es desconocida, pero los estudios actuales hablan de un doble origen, una predisposición genética asociada a factores ambientales de riesgo. Se han identificado

más de 200 genes asociados a la enfermedad. En cuanto a los factores ambientales que se cree que pueden influir en la EM se encuentran factores infecciosos (como el virus Epstein-Barr), el tabaco, la obesidad, la vitamina D...

Los síntomas de la EM son muy amplios y variables, dependen de la localización, la extensión, la gravedad, el número de las lesiones y hasta de la propia persona. Es una enfermedad muy heterogénea en cuanto a la sintomatología, por ello se la conoce también como “la enfermedad de las mil caras”. Los síntomas más frecuentes son: alteraciones de la visión, fatiga, debilidad, temblores, problemas de equilibrio, mareos, dolor, espasmos, cosquilleo, trastornos del habla, problemas urinarios, trastornos cognitivos, problemas de movilidad, trastornos emocionales, trastornos de la sensibilidad...

La EM se clasifica actualmente en 4 fenotipos básicos: el síndrome clínico aislado (SCA), la EM remitente recurrente (EMRR), la EM secundaria progresiva (EMSP) y la EM primaria progresiva (EMPP) (Fig. 1). Al inicio se manifiesta con alteraciones neurológicas agudas conocidas como brotes. Posteriormente evoluciona hacia una fase caracterizada por degeneración neurológica progresiva con o sin brotes añadidos. En un pequeño porcentaje de los pacientes se produce una progresión de la enfermedad desde el inicio.

El diagnóstico de la enfermedad se establece mediante los criterios de McDonald, que agrupa datos clínicos y analíticos, exámenes neurológicos y resonancia magnética. El seguimiento de la enfermedad se lleva a cabo a través de la valoración clínica de los síntomas mediante escalas. La más utilizada en la práctica clínica es la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS). Una escala del 0 (sin enfermedad) al 10 (muerte por la enfermedad) con incrementos de 0,5 puntos.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria autoinmune y crónica. El curso de la enfermedad se desarrolla en forma de brotes y remisiones.

Es una enfermedad de etiología multifactorial que afecta a individuos con una predisposición genética y se desencadena o agudiza como consecuencia de diferentes factores ambientales. Los

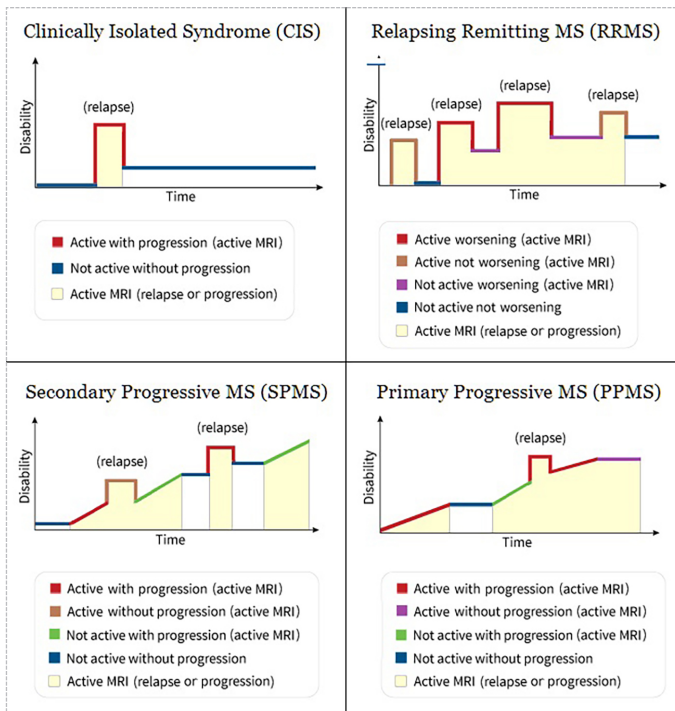


Figura 1. Clasificación y características de los 4 fenotipos de esclerosis múltiple. Obtenido de https://my-ms.org/ms_types.htm.

factores ambientales que pueden contribuir a desarrollar estos brotes son infecciones (amigdalitis estreptocócica, infecciones cutáneas), estrés, frío, tabaco, fármacos (litio, betabloqueantes, antipalúdicos), alcohol...

La afectación predominante es la cutánea, aunque también puede producir afectación sistémica, como daño articular.

La psoriasis se puede clasificar en varios tipos: psoriasis en placas, en gotas, pustulosa, eritrodérmica, invertida, ungueal y artritis psoriásica. La psoriasis en placas es la forma más frecuente.

La evaluación de la enfermedad se realiza mediante índices específicos, entre los que destacan el índice de severidad del área de psoriasis (PASI) y el índice de calidad de vida dermatológica

(DLQI). El PASI combina la valoración de la severidad de lesiones y el área afectada en una sola cifra entre valores de 0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima). El DLQI cuantifica el impacto de la psoriasis en la calidad de vida de los pacientes, definida entre 0 (ninguna afectación) y 30 (extremadamente afectada). Se considera psoriasis grave la que presenta valores de PASI mayores a 10 o una puntuación en el DLQI mayor de 10.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 58 años, fumadora y con antecedentes de apendicectomía, esclerosis múltiple y psoriasis en placas. La paciente fue diagnosticada de EMRR, que debutó en 1994 con un primer brote. En noviembre de 2003, y después de haber sufrido 4 brotes, inició tratamiento con interferón beta-1b subcutáneo. La dosis de tratamiento se modificó en varias ocasiones por episodios de linfopenia. Desde el inicio del tratamiento la paciente estuvo estable de su enfermedad y no presentó nuevos brotes.

En noviembre de 2009 la paciente presentó aparición de placas psoriásicas con presencia de eritema, descamación e hiperqueratosis en nuca, cuero cabelludo, codos, muslos y palmas. Por todo esto la paciente fue diagnosticada de una psoriasis en placas e inició tratamiento tópico con emolientes y corticoides. Al cabo de un año, y a pesar del tratamiento tópico, la psoriasis se descontroló y la paciente inició tratamiento sistémico con metotrexato oral semanal. Después de tres años con metotrexato, la paciente dejó de responder al tratamiento y reaparecieron las placas psoriásicas. La paciente fue tratada con otros fármacos inmunosupresores orales, como la acitretina o la ciclosporina, la cual fue efectiva durante un tiempo.

En mayo de 2015, y tras haberse suspendido la ciclosporina, se decidió cambiar el tratamiento de la EMRR de la paciente (el interferón beta-1b) a dimetilfumarato (DMF), un fármaco inmunomodulador recientemente autorizado para esta indicación. Algunos estudios demostraban también la eficacia de derivados del ácido fumarínico en el tratamiento de la psoriasis resistente. Con el nuevo tratamiento la paciente siguió estable de su EM, sin

sufrir nuevos brotes. En cuanto a la psoriasis, esta mejoró al inicio del tratamiento, pero al poco tiempo volvió a descontrolarse.

Finalmente, en abril de 2017 se planteó la necesidad de iniciar tratamiento con un fármaco biológico específico para la psoriasis, pues la enfermedad estaba muy descontrolada. Para ello, la paciente debía suspender el tratamiento con DMF, por el riesgo aumentado que implicaba asociar dos tratamientos inmunosupresores. A continuación, se desarrolla el último episodio en el curso de la enfermedad, según la metodología SOAP.

DATOS SUBJETIVOS

La paciente refiere, en la visita de control con Neurología y en la entrevista farmacéutica de seguimiento, buen cumplimiento y tolerancia al tratamiento con DMF, con algún episodio de rubefacción y sofoco ocasional. Bien controlada de la EM. La paciente también comenta que la psoriasis ha empeorado desde que está tomando el DMF, pero que no quiere suspenderlo por miedo a sufrir un brote de la EM. Por esa razón rechaza iniciar tratamiento biológico para la psoriasis y ha dejado de acudir a las visitas con Dermatología, pues ello implicaría suspender el tratamiento específico para la EM y no quiere.

DATOS OBJETIVOS

Exploración física: extensas y generalizadas placas de psoriasis con inflamación activa en cabeza, cuello, tronco y extremidades superiores e inferiores. PASI = 30 y DLQI > 10.

Exploración neurológica: EDSS 1,5.

Resonancia magnética cerebral: sin cambios respecto a resultados anteriores.

EVALUACIÓN

La paciente se encuentra bien controlada de su EM con el tratamiento con DMF. Sin embargo, actualmente presenta una psoriasis severa resistente a tratamiento con metotrexato, retinoides, ciclosporina y fumarato, por lo que se la considera candidata a tratamiento biológico específico. Debido a su EM, los fármacos anti-TNF están contraindicados, y se valora la opción de fármacos

anti-IL12/23 (ustekinumab) o anti-IL17 (secukinumab). Después de revisar en la bibliografía, secukinumab (anti-IL17) parece ser el fármaco que mejor se adecua a nuestra paciente, pues en un ensayo clínico fase II en pacientes con EMRR, aunque no se alcanzó el objetivo primario (reducción del número de lesiones activas combinadas), redujo el número de nuevas lesiones activas captantes de gadolinio. En el caso de ustekinumab, el tratamiento en pacientes con EMRR no mostró diferencias en ninguno de los grupos de tratamiento frente a placebo y, por tanto, no se considera indicado en pacientes con esta enfermedad.

PLAN

Se habla con la paciente y se hace hincapié en que ahora el principal problema que hay que tratar es la psoriasis. Para ello se iniciará secukinumab, un fármaco biológico indicado para el tratamiento de la psoriasis y, por contra, deberá suspender el tratamiento con DMF. Además, se le explica a la paciente que, según algunos estudios publicados, se espera que este nuevo tratamiento tenga un efecto beneficioso para ambas enfermedades (psoriasis y EM). De todos modos, como es un fármaco que no tiene la indicación para EM y, por tanto, no se sabe exactamente qué respuesta va a tener en esta enfermedad, se explica a la paciente que se le realizará un seguimiento clínico y radiológico más estrecho. Se le realiza educación sanitaria respecto al nuevo tratamiento mediante información oral y escrita, apoyada por trípticos de información en la entrevista clínica con el paciente: en qué consiste, cómo administrar el fármaco, dosis y posología, posibles reacciones adversas, motivos de consulta/alarma, etc. Se transmiten también estrategias de cumplimiento terapéutico con el fin de lograr una mayor implicación del paciente en su tratamiento y una buena adherencia al mismo. A continuación, en la discusión, se valora la idoneidad de este tratamiento, así como el seguimiento realizado.

DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad que actualmente no tiene cura, pero existen cada vez más tratamientos para su manejo. El tratamien-

to farmacológico comprende tres aspectos diferentes: el tratamiento que modifica el curso de la enfermedad, el tratamiento de las exacerbaciones o brotes y el tratamiento sintomático. Las terapias modificadoras de la enfermedad tienen como objetivo reducir la inflamación, disminuyendo el número de brotes y frenando la evolución (Tabla I).

En nuestro caso, el primer tratamiento modificador de la EM que recibió la paciente fue el interferón beta-1b. Se trata de un fármaco de administración subcutánea que la paciente recogía en la Unidad de Dispensación Ambulatoria (UDA). Allí la paciente recibió información sobre la medicación por parte del farmacéutico: la pauta posológica, cómo administrar el tratamiento y cómo controlar los posibles efectos adversos, entre otros. Es común también que se den alteraciones de la serie linfocítica, como fue el caso de nuestra paciente, lo que condujo a la reducción de dosis en alguna ocasión.

La psoriasis, al igual que la EM, es también una enfermedad inflamatoria autoinmune. Varios estudios relacionan ambas enfermedades y muestran que la psoriasis es más frecuente en las personas que tienen esclerosis múltiple (Marrie y cols.).

Por lo que respecta al abordaje farmacológico de la psoriasis, los tratamientos tópicos son los indicados en formas leves y poco extensas. Son los tratamientos que presentan menos efectos secundarios, pero son incómodos y requieren un uso continuado. Los más utilizados y eficaces son los corticoides tópicos. En el caso de formas más extensas y graves de la enfermedad, el tratamiento indicado es el tratamiento sistémico. Como 1ª línea encontramos los fármacos sistémicos clásicos (metotrexao, ciclosporina, acitretina). Los fármacos biológicos indicados en la psoriasis son considerados tratamientos de 2ª línea (Tabla II). Estos están indicados en pacientes con formas graves de psoriasis que no responden, han presentado algún efecto adverso o tienen alguna contraindicación para los tratamientos sistémicos clásicos.

Nuestra paciente, en el debut de la enfermedad psoriásica, recibió tratamiento tópico, que no fue suficiente para su control. Por ello realizó tratamiento con diferentes fármacos sistémicos clásicos (metotrexato, acitretina y ciclosporina), los cuales fueron

Tabla I. Fármacos modificadores de la esclerosis múltiple aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

	INDICACIÓN	AÑO DE APROBACIÓN (EMA)	ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
Acetato de glatirámero	EMR	2004	SC	Diario o 3 veces/semana
Alemtuzumab	EMRR	2013	Perfusión EV	Ciclos de 5 o 3 días/año
Cladribina	EMR	2017	Oral	Dos ciclos de tratamiento durante 2 años
Dimetilfumarato	EMRR	2014	Oral	2 veces/día
Fingolimod	EMRR	2011	Oral	Diario
Interferón beta-1a	EMR	1997	IM	Semanal
Interferón beta-1a	EMR	1998	SC	3 veces/semana
Interferón beta-1b	EMR, EMRR, EMSP	1995	SC	Cada 2 días
			C	.../...

Tabla I (Cont.). Fármacos modificadores de la esclerosis múltiple aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

	INDICACIÓN	AÑO DE APROBACIÓN (EMA)	ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
Interferón beta-1a pegilado	EMRR	2014	SC	Cada 2 semanas
Mitoxantrona	EMR	1998	Perfusión EV	Frecuencia variable
Natalizumab	EMRR	2006	Perfusión EV	Cada 4 semanas
Ocrelizumab	EMR, EMPP	2018	Perfusión EV	Cada 6 meses
Teriflunomida	EMRR	2013	Oral	Diario

EMR: esclerosis múltiple recurrente; EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EV: endovenosa; SC: subcutánea; IM: intramuscular.

Tabla II. Fármacos biológicos en psoriasis en placas

MECANISMO DE ACCIÓN		POSOLÓGIA	ADMINISTRACIÓN
Infliximab	Anti-TNF α	Inducción: 5 mg/kg (S0,2,6) Mantenimiento: 5 mg/kg/8 semanas (S14)	Perfusión EV
Etanercept	Anti-TNF α	25 mg/2 veces por semana 50 mg/1 vez por semana	SC
Adalimumab	Anti-TNF α	Inducción: 80 mg (S0) y 40 mg (S2) Mantenimiento: 40 mg/2 semanas	SC
Ustekinumab	Anti IL12 e IL23	Inducción: 45 mg (S0,4) Mantenimiento: 45 mg/12 semanas (S16)	SC
Secukinumab	Anti IL17	Inducción: 300 mg (S0,1,2,3,4) Mantenimiento: 300 mg/4 semanas (S8)	SC
Ixekizumab	Anti IL17	Inducción: 160 mg (S0), 80 mg (S2,4,6,8,10,12) Mantenimiento: 80 mg/4 semanas (S16)	SC

EV: endovenosa; S: semana; SC: subcutánea.

efectivos un tiempo, pero que acabaron generando tolerancia y la psoriasis volvió a descontrolarse.

El DMF es un fármaco modificador de la enfermedad aprobado para la EM en 2015. Se trata de un fármaco oral de dispensación hospitalaria. Requiere de una pauta de inicio ascendente hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 240 mg/12 h (Tecfidera®). Países como Alemania estaban usando también este fármaco para el tratamiento de la psoriasis, apoyado por diferentes estudios. Así fue como se decidió iniciar, en la paciente, el tratamiento con DMF para el control de ambas enfermedades. El tratamiento se dispensaba desde la UDA, donde, en la visita con el farmacéutico, se le explicó a la paciente la pauta ascendente que debía realizar, cómo debía tomar el fármaco, así como los principales efectos adversos. Posteriormente, en junio de 2017, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el DMF para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave que no responde a otros tratamientos sistémicos. En este caso se trata de una marca distinta a la del tratamiento de la EM, y se dispensa en la farmacia comunitaria y con una pauta distinta (Skilarence®).

La paciente siguió controlada de su EM, pero las lesiones de la psoriasis seguían activas. Finalmente se optó por suspender el DMF y tratar la psoriasis con un fármaco biológico. Los anti-TNF, como se indica en la ficha técnica, están contraindicados en pacientes con EM. Hay diversas interleucinas que se ha visto que son comunes en la patogenia, tanto de la psoriasis como de la esclerosis múltiple (IL-17, IL-23). De entre los posibles fármacos biológicos para tratar la psoriasis se realizó una búsqueda bibliográfica para ver si alguno de estos fármacos podría ser también útil para la EM. De este modo se descartó el tratamiento con ustekinumab, que no había demostrado diferencias frente a placebo en el control de la EM (Segal y cols.), y se optó por el tratamiento con secukinumab. Secukinumab mostró una mejoría, frente a placebo, en el objetivo secundario de un ensayo clínico fase II como tratamiento de la EM (Havrdová y cols.). En la visita de inicio con el farmacéutico, la paciente recibió información sobre la nueva medicación. Debido a la preocupación de la paciente por su EM, también se hizo hincapié en el hecho de que se esperaba que este fármaco pudiese controlar

ambas patologías, y que en el caso de que se viera que no era así se valorarían nuevas opciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

- 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 de medicación en las UDA es responsabilidad del farmacéutico hospitalario, así como la validación del tratamiento, la educación e información al paciente sobre la medicación y el seguimiento de la adherencia y los efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3): 278-86.
2. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*. 2015; 21(3): 263-81.
3. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Leung S, Fisk JD. Increased incidence and prevalence of psoriasis in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 13: 81-6.
4. Informe de posicionamiento terapéutico de dimetilfumarato (Tecfidera®) – AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfu-marato-tecfidera.pdf>
5. Informe de posicionamiento terapéutico de dimetilfumarato (Skilarence®) – AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfu-marato-Skilarence-psoriasis.pdf>
6. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab. Indicació avaluada: tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults no tractats prèviament amb fàrmacs biològics. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016. Disponible en: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes_compartits/Psoriasi/primers-biologics-psoriasi/informe-fbiologics-psoria-si.pdf
7. Havrdová E, Belova A, Goloborodko A, Tisserant A, Wright A, Wallstroem E, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol*. 2016; 263(7): 1287-95.
8. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH; Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008; 7(9): 796-804.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA

Sònia Ruiz Boy, Nuria Socoró Yuste
Hospital Clínic de Barcelona

Revisora

Carla Bastida
Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico (EE) convulsivo generalizado se define como una actividad epiléptica continua durante ≥ 5 minutos o ≥ 2 convulsiones sin haber recuperación de conciencia entre ellas. Se trata de una emergencia neurológica y médica que requiere de una temprana evaluación etiológica e instauración de tratamiento⁽¹⁾.

En adultos, la mayoría de los EE son debidos a: (i) una lesión estructural cerebral subyacente (trauma, malformaciones arterio-venosas, hemorragia subaracnoidea, meningitis, tumor cerebral, encefalitis...); (ii) un trastorno metabólico (hipo- o hiperglucemia, encefalopatía hepática, hipocalcemia...) o (iii) farmacológico/tóxico (fármacos que disminuyen el umbral de convulsiones, como imipenem; o síndrome de deshabitación al alcohol, barbitúricos o benzodiazepinas)⁽²⁾.

En un 20% de los casos, el EE se considera refractario si no responde a los tratamientos de primera línea (principalmente benzodiazepinas y otros fármacos anticonvulsivantes como levetiracetam o fenitoína) o de segunda línea en 30-60 minutos⁽³⁾. Si el EE refractario ocurre en un paciente sin antecedentes de epilepsia, este se denomina NORSE (*New Onset Refractory Status Epilepticus*). En este caso, el tratamiento óptimo a seguir se convierte en un reto para el personal sanitario.

EXPOSICIÓN DEL CASO

La protagonista de este caso clínico es una paciente de 19 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, fumadora y con consumo ocasional de enol y cannabis. Como antecedentes patológicos presentó bronquitis en la infancia y cistitis de repetición. Ingresa en el hospital el 19/3/2019 por debut de crisis epilépticas. La epilepsia resultó ser refractaria a la medicación antiepiléptica de primera línea, obligando a intubar y sedar a la paciente en pocos días y a un ingreso prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) mientras se intentaba esclarecer la causa y controlar la situación. Además, la paciente desarrolló durante su estancia otros problemas como diversas infecciones, miopatía del enfermo crítico y probables reacciones adversas de origen farmacológico. Al cuidado de la paciente hubo un equipo multidisciplinar que logró estabilizarla y poder darle de alta.

PROBLEMA MÉDICO	PROBLEMA FARMACÉUTICO
NORSE (<i>New Onset Refractory Status Epilepticus</i>)	• Optimización del tratamiento • Control de las concentraciones plasmáticas de antiepilépticos y antibióticos • Manejo de las complicaciones

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO

SUBJETIVO

- Astenia y somnolencia desde siete días previos a padecer la primera crisis convulsiva.

OBJETIVO

- Crisis tónico-clónicas generalizadas, refractarias al tratamiento antiepiléptico habitual.
- Cuadro catarral y fiebre de 38°C tres días previamente a padecer primera crisis convulsiva.

- Agresividad y no colaboración después de las primeras crisis convulsivas.
- Resonancia magnética y punción lumbar descartan meningoencefalitis y causa infecciosa.
- TAC con hipodensidad difusa de sustancia blanca.
- Perfil de inmunidad aparentemente normal.

ANÁLISIS

El término NORSE (*New Onset Refractory Status Epilepticus*) se refiere a una presentación clínica de estatus epiléptico (EE) poco o nada respondedor al tratamiento farmacológico habitual y de nueva y abrupta aparición en adultos sanos. Corresponden a menos del 10% de los EE, pero presentan una mortalidad asociada del 20%. Suele haber una enfermedad febril prodrómica poco antes de producirse (como ocurre en nuestro caso)⁽³⁾. Las causas conocidas de NORSE por orden de frecuencia son:

1. Encefalitis autoinmune: síndrome debido a anticuerpos dirigidos contra proteínas de las células neuronales de superficie o de la sinapsis. El espectro clínico es muy amplio, pero la mayoría cursan con crisis comiciales. El anticuerpo más común asociado es el anti-NMDA.
2. Encefalitis paraneoplásica: síndrome relacionado indirectamente con la presencia de una neoplasia maligna, que se caracteriza por la afectación multitopográfica del sistema nervioso a nivel central, periférico y/o autonómico. El mecanismo exacto de su desarrollo es desconocido, pero estarían involucrados la formación de anticuerpos, denominados onconeuronales.
3. Encefalitis infecciosa: producida por diferentes microorganismos, como *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae* o los virus Epstein-Barr, varicela-zóster o citomegalovirus.
4. Otras causas muy poco comunes: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Sin embargo, en un 50% de los casos nunca se llega a encontrar la causa etiológica del EE, siendo idiopática, lo que se conoce como NORSE criptogénico^(4,5).

Tratamiento de la encefalitis autoinmune o paraneoplásica

Para el tratamiento de la encefalitis autoinmune o paraneoplásica se usan terapias inmunosupresoras a través de diferentes fármacos o técnicas, como los glucocorticoides (1 g de metilprednisolona intravenosa, 3-5 días), inmunoglobulinas intravenosas (0,4 g/kg/día; 5 días), ciclofosfamida (500-1.000 mg/m²/mes, 3-6 meses), rituximab (375 mg/m²/semana, 1 mes) o recambios plasmáticos (3-5 veces, en días alternos). Se ha observado que un 60% de los pacientes con NORSE no responden a la inmunoterapia clásica. Por este motivo están surgiendo nuevos tratamientos. Uno de los que cuenta con más evidencia es el tocilizumab. Es un antagonista de los receptores de interleucina-6 (IL-6) que ha mostrado eficacia en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, incluyendo algunas del sistema nervioso central, como la encefalitis o neuromielitis óptica. Las convulsiones producidas en el NORSE aumentan la permeabilidad del fármaco a la barrera hematoencefálica, pudiendo ejercer entonces su acción de forma mucho más efectiva. La posología de tocilizumab utilizada en diferentes series de casos ha sido de dos dosis de 4 mg/kg intravenoso separadas una semana⁽⁶⁾.

Tratamiento farmacológico del estatus epiléptico

Aparte del tratamiento dirigido a la causa del EE, es necesario el empleo de fármacos anticonvulsivantes cuyo objetivo es establecer un control temprano de las crisis epilépticas. La persistencia de EE se ha relacionado con daño neuronal, aumento de morbi-mortalidad y una mayor dificultad de interrumpirlo con el tiempo.

En general, los antiepilépticos actúan a nivel de la sinapsis neuronal bien en la neurona presináptica, inhibiendo la liberación de mediadores excitadores o potenciando la liberación de mediadores inhibidores, o bien en la neurona postsináptica activando receptores inhibidores o inhibiendo receptores activadores de dicha neurona. En la Tabla I se resumen los diferentes fármacos más utilizados con actividad antiepiléptica, su mecanismo de acción y principales características a tener en cuenta^(7,8).

Tabla I. Descripción de los fármacos con actividad antiepiléptica.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES	OTROS
<i>Antiepilépticos de primera generación</i>			
Ácido valproico	Aumento del GABA	Amplio espectro: crisis generalizadas, parciales, ausencia y mioclonías	Intervalo terapéutico: 50-100 mg/L FC/FD: se metaboliza por glucuronización. Alta UPP 90% (ojo hipoalbuminemia) Interacciones: inhibidor CYP2C9, glucuronidación, Carbapenems: disminuyen sus concentraciones plasmáticas
Benzodiazepinas: diazepam, lorazepam, clonazepam y clobazam	Facilitación GABA, se une al canal de cloro del GABA y lo mantiene abierto	Amplio espectro: crisis tónicoclónicas generalizadas, crisis parciales, ausencias y mioclonías	Pueden causar depresión respiratoria, hipotensión arterial y taquiflaxia

.../...

Tabla I (Cont.). Descripción de los fármacos con actividad antiepiléptica.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES	OTROS
Carbamazepina (oxcarbazepina y eslicarbazepina son profármacos considerados de 2ª generación)	Bloqueo de canales de sodio en su forma inactiva	Espectro reducido: crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales	Intervalo terapéutico: 4-8 mg/L FC/FD: se metaboliza por CYP3A4 Interacciones: inductor CYP3A4
Etosuximida	Inhibición canales calcio tipo T	Disminución de las ausencias típicas y algunas mioclonías	
Fenitoína	Bloqueo de canales de sodio	Espectro reducido: crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales	Intervalo terapéutico: 5-20 mg/L FC/FD: t _{1/2} 15-120 h Metabolismo por CYP2C9 (cinética Michaelis-Menten): normograma de Rambeck para el cálculo de dosis UPP 90% Interacciones: inductor del CYP3A4 y CYP 2C; inhibidor del CYP2C9

.../...

Tabla I (Cont.). Descripción de los fármacos con actividad antiepiléptica.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES	OTROS
Fenobarbital y primidona (profármaco)	Facilitar la acción del GABA (une canal de cloro del GABA y lo mantiene abierto)	Espectro reducido: crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales	Intervalo terapéutico: 15-25 mg/L FC/FD: t _{1/2} : 50-120 h Metabolismo CYP2C9 Interacciones: inductor del CYP3A y CYP 2C RA: alteraciones cognitivas, sedante, depresión
<i>Antiepilépticos de segunda generación</i>			
Lamotrigina	Inhibidor de los canales de sodio	Espectro amplio: crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales, ausencias, mioclonías y crisis atónicas	Metabolismo: glucuronización Interacciones: inducida e inhibida por otros antiepilépticos RA: alteraciones neurológicas
Levetiracetam	Se fija a proteínas de las vesículas sinápticas SV2A	Espectro amplio: crisis generalizadas y parciales	Ajustar en IR

.../...

Tabla I (Cont.). Descripción de los fármacos con actividad antiepiléptica.

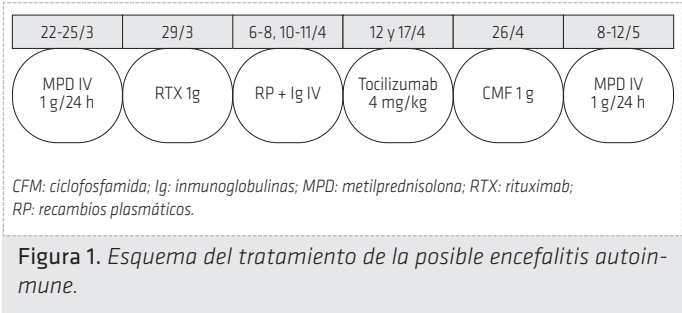
FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES	OTROS
Topiramato	Derivado de la D-fructosa. Inhibe canales de sodio, agonista de R-GABA y antagonista R-KA (glutamato)	Amplio espectro: crisis generalizadas y parciales, ausencias atípicas, crisis atónicas, espasmos infantiles y mioclonías	Interacciones: es inhibidor del CYP2C19 Ajustar en IR
Zonisamida	Inhibición de canales de sodio y de calcio T, N y P	Espectro amplio: crisis generalizadas, parciales, ausencias, mioclonías y crisis atónicas	FC: t _{1/2} 60 h Metabolización por CYP3A4 Ajustar en IR
Lacosamida	Inhibición de canales de sodio y une CRMP2 (posible proteína epileptogénica)	Crisis parciales	Ajustar en IR
Perampanel	Antagonista de los receptores de glutamato tipo AMPA	Crisis parciales y crisis tónicoclónicas generalizadas en adyuvancia	Metabolismo por CYP3A4

CYP: Citocromo P450; FC/FD: farmacocinética/farmacodinamia; GABA: ácido γ-aminobutírico; IR: insuficiencia renal; t_{1/2}: semivida de eliminación; UPP: Unión a proteínas plasmáticas.

El EE refractario suele requerir de sedación del paciente para el control de las crisis convulsivas, incluso de inducción de un coma controlado. Para ello, los fármacos más utilizados son:

- **Midazolam:** benzodiacepina. Como ventaja, da menos hipotensión que el propofol o el tiopental. Existe riesgo de acumulación en insuficiencia renal o hepática y de tolerancia y taquifilaxia en tratamientos prolongados.
- **Tiopental:** barbitúrico. Disminuye la presión endocraneal, lo que le confiere un efecto protector neuronal. Puede provocar hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y desencadenar un ataque de porfirias en pacientes susceptibles. Tiene una semi-vida de eliminación larga.
- **Propofol:** sedante con inicio de acción y de recuperación rápido. Riesgo bajo de acumulación, reduce la hipertensión endocraneal y los requerimientos metabólicos cerebrales. Además, tiene efecto broncodilatador. Puede provocar depresión respiratoria, hipotensión y síndrome de infusión del propofol (SIP) caracterizado por una clínica de hipotensión, arritmias, cetonuria, disfunción multiorgánica, rabdomiólisis, acidosis metabólica (láctica), hipercaliemia y muerte súbita. El mecanismo que explica el SIP parece ser las alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga y se ha relacionado con la utilización de dosis de propofol > 4 mg/kg/h durante más de 48 h.

A nivel nutricional, hay evidencia del beneficio que la **dieta cetogénica** puede aportar en el control de las convulsiones. Se caracteriza por un contenido alto en grasas, bajo en hidratos de carbono y moderado en proteínas. Esta composición provoca en el organismo cambios en las concentraciones plasmáticas de algunas moléculas (cuerpos cetónicos, insulina, glucosa, glucagón y ácidos grasos libres) que, por mecanismos no del todo conocidos, consiguen aumentar el umbral epileptógeno. Uno de los posibles procesos consistiría en que los cuerpos cetónicos generados en la dieta atraviesan la barrera hematoencefálica, fomentando, entre otros cambios, la conversión de glutamato a glutamina y la síntesis de GABA e inhibiendo la hiperexcitabilidad mediada por glutamato. Actualmente se está usando la dieta cetogénica como



tratamiento adicional al farmacológico en epilepsias refractarias en niños y adultos, así como en otras enfermedades, como cáncer, diabetes mellitus II u obesidad^(9,10).

PLAN

Tratamiento de la posible encefalitis autoinmune (principal hipótesis etiológica del NORSE)

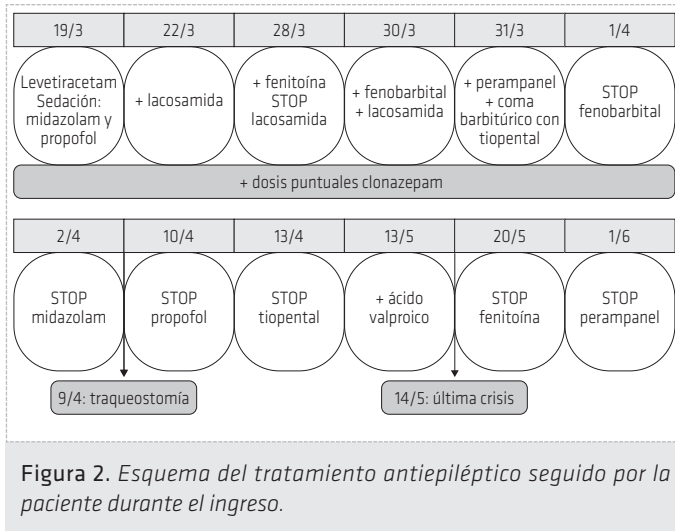
En la figura 1 se encuentran los diferentes tratamientos administrados por orden cronológico.

Además, una semana tras la administración de ciclofosfamida, la paciente presentó neutropenia de 300/mm³ sin afectación de las otras series, que recuperó sin requerimiento de factores estimulantes de colonias de granulocitos. La mielosupresión inducida por ciclofosfamida en forma de leucopenia ± neutropenia ± anemia ± trombocitopenia es bastante frecuente (≥ 10%)⁽¹¹⁾.

Para evitar los posibles trastornos de la ovulación que puede provocar la ciclofosfamida, la paciente realizó preservación ovárica con cetorelix subcutáneo (0,25 mg/día, 21-25/4)⁽¹²⁾.

Tratamiento farmacológico del estatus epiléptico

Debido a la refractariedad del tratamiento, se requirió utilizar más de un fármaco antiepiléptico, así como sedar e inducir a la paciente hasta el coma barbitúrico con tiopental. En la figura 2 se muestra en un esquema el tratamiento de la paciente.



Tratamiento adicional con dieta cetogénica

Se aplicó dicha estrategia terapéutica en nuestra paciente, aunque se tuvo que interrumpir en dos ocasiones. La primera, por hipoglucemia y la segunda por una hipertrigliceridemia (> 1.000 mg/dl), efectos adversos frecuentemente descritos. Sin embargo, se pudo reiniciar de forma enteral por sonda nasogástrica y, posteriormente, se pasó a vía oral, manteniéndola durante 6 meses.

SEGUIMIENTO DEL CASO

DIAGNÓSTICO FINAL DE ENCEFALITIS CRIPTOGÉNICA

Durante el ingreso se realizaron dos punciones lumbares, presentando un LCR claro con una bioquímica correcta. Además, se analizó en el LCR la presencia de autoanticuerpos tanto de superficie neuronal como onconeuronales, resultando todos negativos. Por último, también se hizo un estudio autoinmunitario en el suero de la paciente, siendo también negativo para las principales enfermedades autoinmunes. Debido a la ausencia de una causa aparente, se diagnosticó como NORSE críptogénica.

EVOLUCIÓN DE LA PACIENTE DURANTE EL INGRESO SATISFACTORIA

Debido al coma barbitúrico y por el *weaning* prolongado se realizó una traqueostomía transitoria el 9/4, pudiendo decanular el 22/5 a la paciente sin incidencias y trasladándola a una sala convencional.

El 25/6 fue dada de alta a la clínica Guttman para realizar rehabilitación por la miopatía del enfermo crítico. La medicación oral al alta fue: perampanel 8 mg/24 h, lacosamida 200 mg/12 h, fenobarbital 150 mg/12 h, ácido valproico 1.500 mg/12 h y levotiracetam 1.500 mg/12 h.

ACTUALIDAD (FEBRERO 2021)

La paciente presenta una epilepsia controlada, con 2-3 crisis convulsivas al año leves-moderadas y autolimitadas, además de algunas pseudocrisis. Ha cesado el hábito tabáquico, alcohol y marihuana.

Se mantiene la misma medicación que al alta, con ajustes de dosis de fenobarbital (125 mg/12 h) y ácido valproico (500 mg/8 h) según concentraciones plasmáticas.

DISCUSIÓN: APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO

Para el control del caso hizo falta un equipo multidisciplinar. A nivel de Farmacia se realizaron las siguientes actuaciones:

- Control de las concentraciones plasmáticas resultantes de los antiepilépticos junto con Medicina Interna.
- Realización de monitorizaciones farmacocinéticas de vancomicina y amikacina.
- Revisión de las potenciales interacciones farmacológicas.
- Vigilancia de posibles efectos adversos farmacológicos.
- Validación y preparación de ciclofosfamida y rituximab.
- Revisión de la petición de fuera indicación de tocilizumab.
- Resolución dudas de enfermería sobre la administración y compatibilidad de fármacos intravenosos.
- Presencia diaria en la UCI en los pases de enfermería y de medicina, aportando conocimiento respecto a la farmacoterapia de esta paciente.

CONCLUSIÓN

El NORSE es un EE refractario que ocurre en un paciente aparentemente sano. Aunque es poco prevalente, presenta una alta morbi-mortalidad, por lo que requiere con urgencia de un adecuado manejo farmacológico en UCI.

Por una parte, es importante encontrar la causa del fenómeno, estando involucrados con frecuencia anticuerpos a nivel neuronal. Por ello, aunque sea de forma empírica, se suele utilizar terapia inmunosupresora para el tratamiento del NORSE.

Por otra parte, es necesario remitir las crisis epilépticas sostenidas a través de una combinación de fármacos antiepilépticos y anestésicos. La farmacoterapia antiepiléptica suele ser compleja y puede provocar numerosos efectos adversos, así como interacciones farmacológicas significativas con otros fármacos. Ciertos anticomieles también cuentan con un intervalo terapéutico estrecho, siendo necesario monitorizar sus concentraciones plasmáticas.

Otras estrategias como la dieta cetogénica pueden usarse como tratamiento adicional al farmacológico en epilepsias refractarias, tanto en el momento agudo como de mantenimiento.

Por último, muchos de estos pacientes requieren de tiempos de rehabilitación intensiva por las secuelas de la enfermedad y la miopatía del enfermo crítico debida a los largos ingresos en UCI.

El manejo del NORSE requiere de un equipo multidisciplinar en la que la figura del farmacéutico juega un papel central en el manejo del tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56(10): 1515-23.
2. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol*. 2010; 67(8): 931-40.
3. Corral-Ansa L, Herrero-Meseguer JI, Falip-Centellas M, Macau-Aiguabella M. Status epilepticus. *Med Intensiva*. 2008; 32(4): 174-82.
4. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera KC, Probasco JC, Joungelin AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015; 85(18): 1604-13.
5. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019; 68: 72-8.

6. Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol*. 2018; 84(6): 940-5.
7. Antiepileptic drugs: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. UpToDate. [consultado 25/01/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
8. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019 Feb 16; 393(10172): 689-701.
9. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2): 175-92.
10. Li RJ, Liu Y, Liu HQ, Li J. Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *J Food Biochem*. 2020; 44(3): e13140.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Genoxal 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión [Internet] Madrid. Centro de Información de Medicamentos (CIMA) [consultado 25/01/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48972/FT_48972.html
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cetrotide 0,25mg polvo y disolvente para solución inyectable [Internet] Madrid. Centro de Información de Medicamentos (CIMA) [consultado 25/01/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99100001/FT_99100001.html

THE FAME'S LIST

Àlex Barragán Muñoz, Alba Pérez Contel
Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell.

Revisora

Belén López García
Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso clínico de una mujer de 30 años, sin otros antecedentes patológicos de interés y que trabaja en el mundo de la restauración. En 2010 realizó varias visitas a Atención Primaria y al Servicio de Urgencias del hospital por molestias articulares. Los síntomas no cedieron con los tratamientos indicados, por lo que fue derivada a Consultas Externas de Reumatología, donde se diagnosticó de artritis reumatoide (AR).

La AR es una enfermedad autoinmune, sistémica, inflamatoria, crónica e incurable por el momento. Tiene avidez por las articulaciones y su evolución sin tratamiento deriva en la destrucción de estas. Se estima que puede afectar a un 0,3-1% de la población mundial. Siendo más frecuente en mujeres, suele aparecer entre los 40-60 años y especialmente en entornos urbanos. La etiología es desconocida, pero se sabe que determinados agentes tóxicos, sexuales, ambientales e infecciosos podrían favorecer su aparición en pacientes predispuestos genéticamente.

En el caso clínico que nos ocupa, el ejercicio y la dificultad recae sobre qué tratamiento puede proporcionar mayor beneficio en cada momento, sobre todo cuando aparece fracaso terapéutico y se agotan las líneas de tratamiento.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se recomienda que el tratamiento de primera línea sea un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) convencional, en combinación con glucocorticoides (GC) a corto plazo (Fig. 1). El fármaco de elección es metotrexato (MTX), salvo contraindicación o intolerancia a este, que se consideraría utilizar leflunomida o sulfasalazina. Hidroxicloroquina queda relegada a pacientes con AR leve, ya que ha demostrado una eficacia débil. Los GC se utilizan como terapia puente cuando se inician o cambian los FAME, para disminuir la inflamación en el tiempo que el FAME se demora en mostrar su efecto. La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda iniciar dosis de 10-30 mg de prednisona o equivalente.

Uno de los índices más utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad es el DAS28 (*Disease Activity Score 28*). Es una escala que valora en un total de 28 articulaciones, cuántas son dolorosas y tumefactas, la velocidad de sedimentación globular y mediante una escala EVA cómo percibe el paciente la actividad de su enfermedad. La puntuación obtenida se traduce en un grado de actividad: remisión si $< 2,6$ puntos, actividad baja si $\leq 3,2$, moderada entre 3,2-5,1 y alta si $> 5,1$. Este índice también es útil para valorar la respuesta al tratamiento.

HISTÓRICO DE TRATAMIENTOS

Véase Tabla I.

Tratamiento con baricitinib

- En la primera dispensación se insiste en la adherencia diaria, ya que los fármacos anteriores se administraban en intervalos de tiempo mayores.
- Se revisan las posibles interacciones farmacológicas (inhibidores OAT3 (*organic anion transporter 3*). La paciente solamente toma anticonceptivos orales y analgesia. Aunque es sustrato CYP450, no suele presentar interacciones significativas a este nivel.
- Se valora una posible terapia alternativa (fitoterapia). La paciente toma grandes cantidades de granada por sus propiedades antiinflamatorias. Se realiza búsqueda bibliográfica

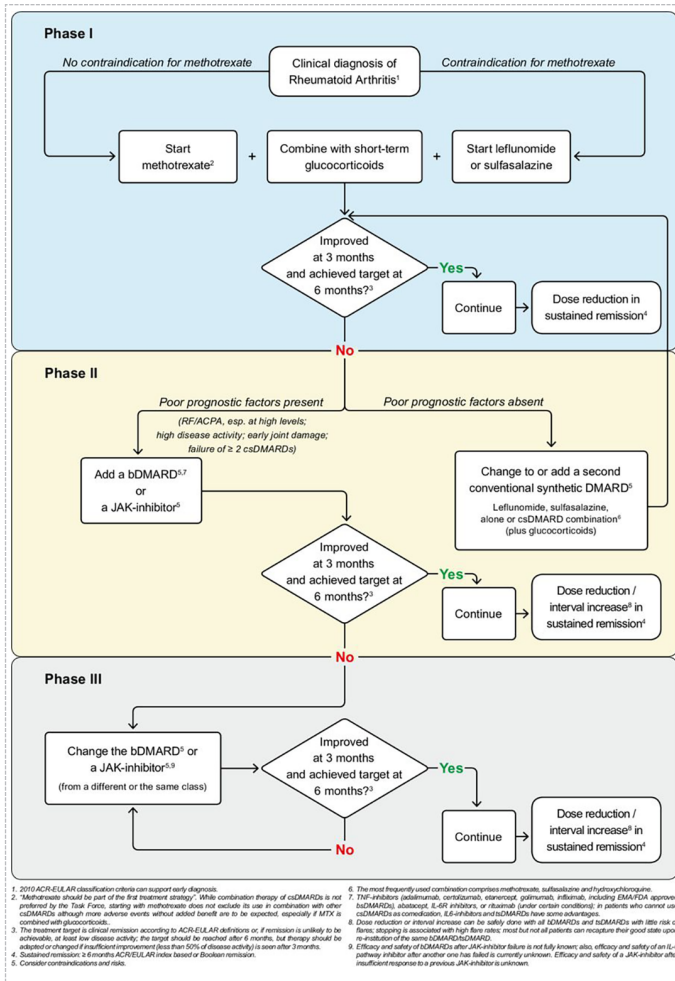


Figura 1. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheumat Dis.* 2020; 79(6): 685-99.

y se recomienda disminuir su consumo por interacción con bari-
citinib a nivel OAT3, en lugar de disminuir dosis de baricitinib.

Tabla I. Histórico de tratamientos.

FECHA	FÁRMACO	POSOLÓGIA	DAS28 FINAL Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
Noviembre 2010	MTX SC	20 mg/ semana	4,9 Fracaso primario	Dosis de inicio de MTX recomendada por la SER: 15mg/ semana. Aumentar a 20-25mg si no hay efectividad. Vía de administración a elección del paciente. Escoger la vía SC en dosis >15mg para optimizar la biodisponibilidad.
Diciembre 2010	Etanercept SC + MTX (anti-TNFα)	50 mg/ semana	4,3 Fracaso primario	Segunda línea: si existen factores de riesgo (Fig. 1), añadir a MTX un biológico o un inhibidor de JAK (JAK). Ambos grupos tienen una eficacia y seguridad a largo plazo similar, por lo que no existe preferencia de utilización, excepto por existencia de protocolos o dictámenes locales.
Mayo 2011	Rituximab EV + MTX (anti-CD20)	1 g días 1 y 15 del ciclo/24 semanas	4 Fracaso secundario Se alcanzó actividad baja durante 1,5 años	Tras respuesta insuficiente a anti-TNFα, se recomienda cambiar de diana, sobre todo en caso de fracaso primario. Rituximab se administra con premedicación para disminuir el riesgo de reacciones infusionales.

.../...

Tabla I (Cont.). Histórico de tratamientos.

FECHA	FÁRMACO	POSOLÓGIA	DAS28 FINAL Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
Octubre 2013	Tocilizumab EV + MTX (anti-IL6)	8 mg/kg/4 semanas	6,24 Fracaso secundario Se alcanzó remisión durante 11 meses	En remisión sostenida se recomienda seguir con MTX y optimizar el biológico o iJAK (disminución de dosis o espaciar intervalo). Se interrumpió MTX por astenia. Los anti-IL6 e iJAK han demostrado mayor eficacia en monoterapia que los anti-TNFα.
Mayo 2015	Abatacept SC (CTLA-4)	125 mg/semana	7 Fracaso primario	Se agotan las dianas terapéuticas disponibles en el momento. Anakinra (anti-IL1) no probada, ya que la enfermedad está muy activa y los estudios muestran datos de eficacia modesta.
Agosto 2015	Tocilizumab EV	8 mg/kg/4 semanas	5,2 Respuesta moderada 4 meses	Comité multidisciplinar donde se decide reintroducir el fármaco que aportó remisión en su momento (tocilizumab).
Diciembre 2015	Rituximab EV + MTX	1 g días 1 y 15 del ciclo/24 semanas	4,73 Fracaso secundario Se alcanzó actividad baja	Dianas terapéuticas agotadas. Se decide reiniciar el fármaco que consiguió actividad baja en su momento.
Noviembre 2017	Baricitinib VO (iJAK 1 y 2)	4 mg/24 h	4,4 Fracaso primario	Se comercializa el primer FAME dirigido VO. En ≥ 75 años, tasa de filtrado glomerular 30-60ml/min o concomitancia con inhibidores OAT3 se debe reducir a 2 mg/24h.

.../...

Tabla I (Cont.). Histórico de tratamientos.				
FECHA	FÁRMACO	POSOLOGÍA	DAS28 FINAL Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
Noviembre 2018	Tofacitinib VO (iJAK 1 y 3)	5 mg/12 h	3,84 Fracaso primario	Se comercializa el segundo iJAK VO. No hay evidencia disponible sobre usar un iJAK tras fracaso con otro. Se debe ajustar la dosis a 5mg/24h si existe insuficiencia hepática moderada o tasa de filtrado glomerular <30ml/min. No se ajusta posología si FG >30ml/min.
Mayo de 2019	Sarilumab SC (anti-IL6)	200 mg/2 semanas	6,04 Fracaso primario	Se comercializa un nuevo anti-IL6. Mayor semivida y afinidad por el receptor que tocilizumab pero eficacia y seguridad similar. No hay evidencia disponible sobre usar sarilumab tras fracaso con tocilizumab.
Diciembre de 2019	Tofacitinib VO + Infliximab EV	5 mg/12 horas 3 mg/kg/8 semanas	Tratamiento actual	Decisión justificada por escasez de arsenal terapéutico y por una serie de casos publicados en una carta al director.

SOAP 1: Tres meses tras inicio de baricitinib.

- **Subjetivo:** persistencia del dolor articular y retirada de MTX por voluntad propia.
- **Objetivo:** DAS28= 4,73 y elevación de parámetros inflamatorios.
- **Análisis:** la enfermedad presenta una actividad moderada y se debe discernir en si la causa es un fracaso primario o una baja adherencia al tratamiento.
- **Plan:** la farmacéutica reitera la importancia en la adherencia diaria al baricitinib y en la semanal a MTX, recomienda al equipo médico la monitorización del hemograma, transaminasas y perfil lipídico y en las siguientes visitas se realizará control de la adherencia.

SOAP 2: Once meses tras inicio de baricitinib.

- **Subjetivo:** mal control de la enfermedad y aparición de acné en cara y cuello y prurito generalizado.
- **Objetivo:** DAS28= 4,4. Control de adherencia parece indicar que la paciente lo es.
- **Análisis y plan:** tras objetivar fallo primario al tratamiento y la aparición de la reacción adversa se finaliza el tratamiento con baricitinib. Se inicia tratamiento con tofacitinib.

Tratamiento con tofacitinib

- En la primera dispensación se enfatiza la diferente posología con el fármaco anterior, dos veces al día, y la importancia de la adherencia diaria para evitar brotes.
- Se revisan interacciones (inhibidores/inductores potentes CYP3A4), que no se detectan.
- Se informa de las nuevas alertas de seguridad de los iJAK: infección/reactivación del VHS y VHZ y riesgo de TVP/emboлия pulmonar (dosis dependiente 10 mg/12 h tofacitinib). La paciente toma anticonceptivos, con lo que se incrementa el riesgo trombótico. Se explican signos de alerta y consulta.

Tratamiento con sarilumab

En la primera dispensación, la farmacéutica advierte sobre la interacción con el anticonceptivo oral (sustrato de CYP3A4).

Niveles elevados de IL6 inhiben la actividad del CYP3A4, por lo que la introducción de un fármaco anti-IL6 puede favorecer que se restablezca su actividad, disminuyendo así los niveles de anti-conceptivo. Recomendación: añadir protección de barrera durante los primeros meses de tratamiento.

SOAP 3: Tras la 3ª administración aparece una reacción alérgica cutánea grave.

- **Análisis y plan:** debido a la gravedad de la reacción se suspende sarilumab. Se han agotado las opciones terapéuticas y se presenta el caso en un comité multidisciplinar (en el que está integrada la farmacéutica). Se revisa la literatura disponible en la cual se observan pocos estudios sobre combinación de FAMES biológicos e iJAK. Debido a la modesta evidencia reportada en una serie de casos de tamaño muestral pequeño (4) donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación de tofacitinib con un biológico, se decide iniciar tratamiento combinado de tofacitinib e infliximab (previa firma del consentimiento informado).

Tratamiento con tofacitinib + infliximab

En la actualidad (tres meses después de iniciar el tratamiento combinado), la paciente reporta una ligera mejoría clínica, pero la actividad de la enfermedad sigue siendo moderada. Se realizan controles clínicos y analíticos regulares debido a la naturaleza experimental de la terapia.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La aparición de nuevas moléculas en el mercado y de nueva evidencia sobre eficacia, seguridad y comparativa entre agentes ha sido esencial para el manejo farmacológico en esta paciente. A pesar de las últimas incorporaciones al arsenal farmacoterapéutico (iJAK y sarilumab), entre un 20-30% de los pacientes no responden a las terapias actuales. Este hecho y la cronicidad de la enfermedad ponen de manifiesto la necesidad de que el abanico de posibilidades farmacológicas siga creciendo. Para evitar que algunos pacientes carezcan de alternativas, es un reto y una

ventana a la investigación avanzar en relación a la posible combinación de fármacos biológicos y sintéticos dirigidos. La limitación del arsenal terapéutico puede impulsar a revalorar las opciones ya probadas, sobre todo para aquellos fármacos que han permitido mantener controlada la enfermedad. Es esencial que el farmacéutico especialista forme parte del equipo multidisciplinar que atiende la AR, ya que este puede aconsejar sobre el tratamiento óptimo, plantear nuevas estrategias y perspectivas, evaluar la idoneidad de las propuestas sin indicación aprobada en ficha técnica y detectar posibles reacciones adversas a los medicamentos y sus interacciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheumat Dis*. 2020; 79(6): 685-99.
2. Xeljanz®, Olumiant®, Kevzara®. Ficha técnica del medicamento. Centro de información on-line de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso: 18 enero 2020]. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
3. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide (GUIPCAR). 2018.
4. Barroso NS, Miller EZ, Furst DE. A case series on patients on tofacitinib in combination with a biologic. *J Clin Rheumatol*. 2018; 24(6): 349-51.

OPORTUNOS OPORTUNISTAS

Nuria Almendros Abad, Rosa Rodríguez Mauriz

Hospital General de Granollers. Granollers, Barcelona

Revisor

Carlos Seguí Solanes

Hospital General de Granollers. Granollers, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se trata de un retrovirus que tiene especial tropismo por las células CD4+, a las que infecta y destruye. El recuento normal de linfocitos CD4+ en sangre es entre 500-1600 cél/μl. A medida que la infección progresa, disminuye el número de linfocitos CD4+ y aumenta el riesgo de sufrir infecciones⁽¹⁾.

Así, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) define una clasificación por estadios de la enfermedad⁽²⁾: Tabla I.

El tratamiento antirretroviral (TAR) frena la reproducción del VIH y evita la destrucción de sus células diana. A pesar del gran avance que ha supuesto, las infecciones oportunistas (IO) continúan siendo causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes VIH. Esto ocurre en muchos casos debido a una inmunodepresión grave, ya sea por falta de adherencia al TAR, al desconocimiento de la infección por VIH o por fracaso del tratamiento^(3,4).

Dentro de las IO, la más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), seguida de la tuberculosis. Otras IO relevantes son: neumonías bacterianas, meningitis criptocócica, toxoplasmosis cerebral, infecciones por *Candida* y por *Citomegalovirus* (CMV).

La instauración de profilaxis primaria y secundaria frente a las principales IO ha supuesto un gran avance para los enfermos con

Tabla I. Clasificación de la infección por VIH para adultos y adolescentes > 16 años (CDC 2014).

ESTADIO	DIAGN. LABORAT	LINF CD4+		EVIDENCIA CLÍNICA
		Cél/ μ L	%	
1	+	> 500	> 26	Ausencia de enfermedad definitoria de SIDA
2	+	200-499	14-25	Ausencia de enfermedad definitoria de SIDA
3 (SIDA)	+	< 200	< 14	Presencia de enfermedad definitoria de SIDA*
Descon.	+	nd	nd	No datos (nd)

**La presencia de enfermedad definitoria de SIDA prevalece sobre la cifra de CD4+ y obliga a clasificar a los pacientes en el estadio 3.*

infección VIH. En pacientes con linfocitos CD4+ menores de 200 células/ μ L se recomienda iniciar profilaxis para la NPJ (tratamiento de elección: sulfametoxazol/trimetoprim 800/160 mg 3 veces/semana) y si son menores de 100 células/ μ L se recomienda cubrir también *Toxoplasma* (los regímenes recomendados como profilaxis primaria frente a *Toxoplasma* son eficaces frente a NPJ. Primera elección: sulfametoxazol/trimetoprim 800/160 mg 1 comprimido/día). Se recomienda mantener profilaxis hasta que el recuento de linfocitos CD4+ sea mayor de 200 células/ μ L y 100 células/ μ L respectivamente^(5,6).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 49 años (41 kg) que acude a urgencias por malestar general y diarrea de varias semanas de evolución. Hábito tabáquico y enolismo activo. Como antecedentes patológicos destaca infec-

ción por VIH diagnosticada en 2005 sin tratamiento activo desde el inicio por negativa de la paciente. Como tratamiento habitual: sulfametoxazol/trimetoprim 800/160 mg 1 comprimido 3 veces/semana, ácido fólico 15 mg/día, valganciclovir 900 mg/12 h y fluconazol 100 mg/12 h; todo ello prescrito un mes antes del ingreso en visita de control con médico de infecciosas por CD4+ inferiores a 200 células/ μ l, PCR de CMV positiva en sangre y candidiasis oral.

En la analítica al ingreso destaca carga viral VIH 243.847 copias/ml, CD4+ 64 células/ μ l (5,53%) y PCR de CMV 889 UI/ml.

Se orienta como diarreas crónicas por infección por CMV, candidiasis orofaríngea e infección por VIH de larga evolución (estadio C3).

Al ingreso se inicia TAR con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (DRV/c/FTC/TAF) 800/150/200/10 mg (Symtuza®) un comprimido al día.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. MANEJO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Subjetivo

Diarrea crónica.

Objetivo

PCR CMV 889 UI/ml.

Análisis

El CMV es un virus de ADN bicatenario de la familia de herpes virus que puede provocar enfermedad diseminada o localizada en determinados órganos en pacientes VIH con inmunodepresión grave (CD4+ < 50 células/ μ L). La enfermedad por CMV ocurre fundamentalmente por reactivación de una infección latente, y los síndromes clínicos más frecuentes son retinitis, colitis, esofagitis, neumonitis y encefalitis. La introducción del TAR ha sido el factor más determinante en la reducción de la incidencia de la enfermedad por CMV, y la mejoría de la inmunidad (CD4+ > 100 células/ μ L) es la mejor prevención. El tratamiento debe individualizarse

según la localización y gravedad de la infección. El tratamiento de elección es ganciclovir intravenoso 5 mg/kg/12 h o valganciclovir oral 900 mg/12 h, durante 14-21 días para la retinitis, 21-42 días para la colitis, esofagitis y neumonitis, y hasta mejoría de síntomas para la afectación del sistema nervioso central. En el caso de la encefalitis está indicado el tratamiento combinado de ganciclovir 5 mg/kg/12 h junto con foscarnet 60 mg/kg/8 h.

Tras finalizar el tratamiento, se recomienda profilaxis secundaria con valganciclovir 900 mg/día, pudiéndose suspender si linfocitos CD4+ > 100 células/μL durante al menos 3-6 meses^(5,7).

Plan

La paciente estaba en tratamiento domiciliario con valganciclovir 900 mg/12 h, con dudosa adherencia al mismo. Al ingreso, se inicia tratamiento IV con ganciclovir 200 mg/12 h durante 30 días, y posteriormente se continúa con profilaxis secundaria (valganciclovir 900 mg/24 h). Durante el tratamiento se realiza seguimiento de posibles efectos adversos, controlando el hemograma y la función renal.

2. MANEJO DE LA TOXOPLASMOSIS CEREBRAL

Subjetivo

Caída accidental, empeoramiento de la deambulación y convulsiones.

Objetivo

Tomografía axial computarizada (TAC) craneal: se evidencia edema vasogénico afectando al lóbulo frontal izquierdo con hiperdensidad. Hallazgos sugestivos de proceso infeccioso; Resonancia magnética (RM) cerebral: lesión de predominio cortical frontal izquierdo sugestiva de linfoma, sin poder excluir infección oportunista (toxoplasmosis).

Análisis

La toxoplasmosis cerebral es la infección oportunista más frecuente del sistema nervioso central. La enfermedad en los pacien-

tes VIH se debe sobre todo a reactivaciones de la infección latente más que a la primoinfección. Está causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo tisular e intracelular de animales de sangre caliente, siendo los felinos los únicos hospedadores definitivos.

En personas inmunocompetentes, el 90% de los casos son asintomáticos (entre las posibles manifestaciones clínicas se incluye un cuadro autolimitado de fiebre y adenopatías). Sin embargo, en inmunodeprimidos puede dar lugar a una enfermedad cerebral focal con fiebre, confusión, defectos motores y convulsiones.

Para la prevención de la exposición se recomienda higiene de manos en el contacto con animales, especialmente gatos, y al manipular carnes crudas. Se procurará ingerir carnes suficientemente cocinadas (o previamente congeladas a -20°C) y lavar frutas y verduras que se consuman crudas^(4,8).

Ante la sospecha de toxoplasmosis cerebral debe iniciarse tratamiento con sulfadiazina (1.000 mg/6 h si < 60 kg; 1.500 mg c/6 h si > 60 kg) más pirimetamina (200 mg dosis inicial seguido de 50 mg/día si < 60 kg, 75 mg/día si > 60 kg) manteniéndolo al menos 6 semanas. Se recomienda añadir ácido folínico (15 mg/día) para evitar la toxicidad hematológica de la pirimetamina, hidratar al paciente para evitar la toxicidad renal de la sulfadiazina (cristaliza en los túbulos renales) y con frecuencia es necesario añadir corticoides para el control de la hipertensión intracraneal (dexametasona) y anticomiciales para el tratamiento de las convulsiones.

Por otra parte, en pacientes que han presentado toxoplasmosis cerebral se debe realizar profilaxis secundaria con pirimetamina 25-50 mg/día y sulfadiazina 1.000 mg c/6-12 h con ácido folínico 15 mg/día. Se podrá considerar la retirada de la misma si en respuesta del TAR la carga viral es indetectable y los linfocitos CD4 son > 200 células/ μl , durante al menos 6 meses⁽⁵⁾.

Plan

Ante la sospecha de toxoplasmosis, se inicia tratamiento con sulfadiazina 1.000 mg/6 h y pirimetamina 200 mg dosis única seguida de 50 mg/día. Se añade ácido folínico 15 mg/día, anti-

comiciales (levetiracetam 1.500 mg/12 h) y corticoides (dexametasona 4 mg/6 h). Al realizar la validación farmacéutica se detecta una duplicidad, ya que la paciente estaba en tratamiento con sulfametoxazol/trimetoprim profiláctico. El tratamiento para *Toxoplasma* ya es eficaz frente a NPJ, por lo que se suspende el sulfametoxazol/trimetoprim.

Diez días más tarde, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) notifica un desabastecimiento de sulfadiazina, por lo que se sustituye por clindamicina 600 mg/6 h. Con este cambio ya no estaría cubierta la profilaxis frente a NPJ, por lo que se reintroduce el sulfametoxazol/trimetoprim.

A los 15 días del cambio la paciente desarrolló un síndrome de Cushing iatrogénico. Revisando las interacciones (Lexicomp®, HIV Drug Interactions University of Liverpool), se detecta una interacción moderada entre el DRV/c y la dexametasona, por lo que se modifica el tratamiento a dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC) 50/600/300 mg (Triumeq®). DRV/c son inhibidores del CYP3A4, por lo que podría aumentar las concentraciones séricas de dexametasona, pudiendo dar lugar a un síndrome de Cushing.

Días más tarde la paciente experimenta diarreas que se atribuyen a la clindamicina, por lo que el médico responsable consulta sobre la posibilidad de suspender el antibiótico y cuáles serían las alternativas disponibles. Se realiza una búsqueda sobre las alternativas del tratamiento con pautas que excluyesen la sulfadiazina y la clindamicina y se recomienda cambiar clindamicina por atovacuna 1.500 mg/12 h. En este caso, se vuelve a suspender sulfametoxazol/trimetoprim, ya que la profilaxis frente al NPJ estaría cubierta.

Finalmente, está disponible la sulfadiazina a través de medicación extranjera, por lo que se solicita y se retoma la pauta inicial (sulfadiazina y pirimetamina).

3. INFECCIÓN POR *CRYPTOSPORIDIUM*

Subjetivo

Diarrea persistente a pesar de tratamiento.

Objetivo

Cryptosporidium en cultivo de heces.

Análisis

La criptosporidiasis está causada por el protozoo *Cryptosporidium*, el cual infecta la mucosa del intestino delgado, causando diarrea que puede ir acompañada de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Afecta principalmente a personas con $CD4+ < 100 \text{ cél}/\mu\text{L}$, población que presenta un mayor riesgo de infección prolongada, grave y extraintestinal. La infección se produce a partir de la ingesta de agua o alimentos contaminados con ooquistes, por lo que debe evitarse su contacto y realizar una adecuada higiene de manos para prevenir la exposición a este microorganismo. No existe tratamiento específico, la curación depende de la restauración inmune mediante TAR, con el objetivo de alcanzar $CD4+ > 100 \text{ cél}/\mu\text{L}$. Existen fármacos complementarios eficaces, siendo de elección nitazoxanida 500-1.000 mg/12 h o paramomicina 500 mg/6 h o 1 g/12 h $\pm$ azitromicina 500 mg/día. El manejo de la enfermedad debe incluir el tratamiento sintomático de la diarrea con inhibidores de la motilidad intestinal y realizar reposición hidroelectrolítica^(5,7-9).

Plan

Una vez se detecta el *Cryptosporidium* en cultivo de heces, se inicia tratamiento con paramomicina 1.000 mg/12 h y azitromicina 500 mg/día. La nitazoxanida hay que solicitarla como medicamento extranjero a través de la AEMPS, motivo por el cual se decide iniciar tratamiento con paramomicina y azitromicina. Se añade al tratamiento fluidoterapia, sin que la paciente presente alteraciones electrolíticas durante todo el episodio de diarreas.

DISCUSIÓN

La infección por VIH infecta y destruye a los linfocitos $CD4+$, por lo que a medida que la infección progresa el porcentaje de linfocitos $CD4+$ disminuye y aumenta el riesgo de sufrir IO.

Con la introducción del TAR se asistió a un notable cambio en la evolución de la infección, con una drástica reducción de la mortalidad y de la incidencia. Sin embargo, en la actualidad

seguimos observando casos de IO, como es el caso de nuestra paciente, que durante años rechazó la toma del TAR.

La monitorización del porcentaje de CD4+ permite identificar aquellos casos de inmunosupresión grave, pudiendo detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de IO y realizar una adecuada profilaxis primaria, de manera que se reduzca el riesgo de infección.

En aquellos casos en los que se diagnostique una IO es importante seguir las recomendaciones de tratamiento de las diferentes infecciones y una adecuada profilaxis secundaria cuando así se requiera^(5,6,8).

Además, en el caso de que el paciente no tome TAR, se recomienda iniciar el mismo de forma precoz para conseguir una recuperación inmune rápida, una mayor resolución de la IO, así como prevenir la aparición de otras y reducir el riesgo de mortalidad. Sin embargo, hay que tener en cuenta la posible aparición del síndrome de reconstitución inmune (SRI) que resulta de la restauración de la respuesta inflamatoria celular tras iniciar TAR en pacientes muy inmunodeprimidos. El grupo GESIDA recomienda iniciar el TAR lo antes posible salvo en el caso de meningitis criptocócica (habrá que esperar 5 semanas de tratamiento para iniciar el TAR) y en aquellos casos de tuberculosis en los que los CD4+ sean mayores de 50 células/ μ l (iniciar TAR tras 8 semanas de tratamiento). En el caso de nuestra paciente, al presentar IO diferentes a las anteriormente descritas, se inicia el TAR al ingreso y se tratan las IO que van apareciendo durante su estancia en el hospital⁽¹⁰⁾.

Es importante una adecuada validación farmacéutica, conciliación de la medicación y la monitorización de posibles efectos adversos e interacciones, así como realizar un seguimiento diario de la situación clínica y analítica del paciente, sin olvidar también reforzar adherencia al tratamiento, ya que es el factor más determinante a la hora de reducir la aparición de futuras IO.

CONCLUSIÓN

- A pesar de la introducción del TAR siguen apareciendo casos de IO debido a falta de adherencia al TAR, al desconocimiento de la existencia de infección por VIH o por el fracaso del tratamiento.

- Si la cifra de linfocitos CD4+ es menor de 200 cél/μL se incrementa el riesgo de IO.
- Se recomienda iniciar profilaxis primaria para *Pneumocystis jirovecii* con CD4+ menores de 200 cél/μL y para *Toxoplasma gondii* si CD4+ menores de 100 cél/μL, siendo el tratamiento de elección el sulfametoxazol/trimetoprim.
- Es importante tener en cuenta las posibles interacciones entre el TAR y el resto de medicación concomitante para evitar posibles efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulghani N, González E, Manzardo C, Casanova JM, Pericás JM. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Form Med Contin Aten Primaria. 2020; 27(3): 63-74.
2. Fransi Galiana L. Guía clínica de VIH/SIDA. Fisterra Atención Primaria en la Red. 2015. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/guides_techniques/52-s2.0-mt_fis_479
3. Masur H. Tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Mandell, Douglas y Bennett, eds. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. Elsevier; 2021. p. 1761-86.
4. Pintos Pascual I, Muñoz Rubio E, Ramos Martínez A. Complicaciones infecciosas en el paciente con infección por el VIH. Medicine. 2018; 12(56): 3306-13.
5. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC (GESIDA). Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. 2015.
6. Pintos Pascual I, Muñoz Rubio E, Ramos Martínez A. Indicaciones y tratamiento preventivo primario y secundario de la infección oportunista en el paciente con infección por el VIH. Medicine. 2018; 12(56): 3325-8.
7. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of Infectious Diseases Society of America. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. 2015.
8. Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía Práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 14ª ed. Antares; 2017.
9. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E MF. Tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos específicos: Cryptosporidium. En: Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F, eds. Guía Terapéutica Antimicrobiana. Antares; 2017. p. 354.
10. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(2): 110-21.

CRÓNICAS DE UNA MUERTE ANUNCIADA

Pablo Acín Garcés, M^a Eugenia Navarrete Rouco
Hospital del Mar, Barcelona.

Revisor

Daniel Echeverría Esnal
Hospital del Mar, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales son un grupo heterogéneo que se clasifican según su origen en: primarios, los más frecuentes son el meningioma (> 30%) y glioblastoma, o secundarios. La mayoría son tumores benignos (66%)⁽¹⁻³⁾. Su prevalencia oscila entre el 1-2,7%⁽⁴⁾. La tasa de supervivencia a 5 años es de 63,8%⁽⁵⁾. Los meningiomas se originan a partir de la capa aracnoides en la superficie externa de las meninges⁽⁴⁾. Según la localización se clasifican en: grado I, II (meningioma atípico) y III. El meningioma atípico (presente en nuestro paciente) tiene una alta probabilidad de recurrencias después de la intervención quirúrgica⁽⁵⁾. La cirugía es la primera opción, aunque se acompaña de complicaciones posquirúrgicas. El estudio de Troya y cols.⁽⁶⁾ detectó un 49% de complicaciones precoces (hemiparesia) y un 34% tardías (infecciones 12,5%).

Las meningitis asociadas a cuidados sanitarios secundarias a la cirugía representan un importante problema. El aumento de la resistencia antimicrobiana, selección de microorganismos multirresistentes y localización dificulta el manejo por falta de terapias eficaces disponibles^(7,8).

En ocasiones se tendrá que drenar la zona para reducir dosis necesaria de antibiótico y duración, manteniendo eficacia⁽⁹⁾.

El diagnóstico se realiza por estudios microbiológicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de exudado purulento, o mediante biopsia

Tabla I. Clasificación de fármacos según su concentración en SNC.⁽¹²⁾

<i>ANTIBIÓTICO</i>	<i>CONCENTRACIÓN EN LCR EN RELACIÓN CON CONCENTRACIÓN SÉRICA (%)</i>
Levofloxacino	80
Cotrimoxazol	30-50
Fosfomicina, meropenem	25
Cefepime, rifampicina, vancomicina	20
Amikacina, ampicilina, aztreonam, ceftriaxona, gentamicina	10

del tejido⁽¹⁰⁾. El tratamiento estará basado en fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica (Tabla I). Nau y cols.⁽¹¹⁾ clasifican la penetración de los antimicrobianos en base a la presencia o no de inflamación:

- En ausencia: hay mayor penetración a menor tamaño de partícula y mayor lipófilia del fármaco (óptimos valores: log P de 0 a 1 o coeficiente octanol-agua de 1 a 10), forma no ionizada y fracción no unida a proteínas. La afinidad por sistemas de transporte activo (p-GP, OAT3 o PEPT2) puede disminuir la concentración disponible.
- En presencia: debido a uniones celulares menos estrechas, aumento de la resistencia del flujo del LCR y la inhibición de sistemas activos, se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas. Estos tres mecanismos hacen que las propiedades fisicoquímicas del fármaco no sean tan importantes.

La vía intratecal permite la administración directa en LCR de un antibiótico a través de un drenaje ventricular externo (DVE). Es una opción en ventriculitis nosocomial asociadas a neurocirugías y/o derivaciones ventriculares externas con aislamiento de microorganismos multirresistentes. Se debe de combinar con

terapia parenteral. A falta de consenso sobre la duración del tratamiento, se cree que se debería esperar hasta los 3-4 cultivos consecutivos negativos⁽¹²⁾.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 73 años con historia neurológica que comienza en el 2005, momento en el que se diagnostica de un meningioma atípico frontal derecho y se realiza una intervención quirúrgica con resección subtotal del mismo. Desde ese momento, el paciente sufre tres recaídas que requieren cirugía: 2009, 2015 y 2019.

La segunda intervención (2009) se combina con radioterapia y la familia refiere pérdida progresiva de memoria desde entonces. Dos años después de la tercera (2017), inicia un cuadro de deterioro clínico que deriva en la colocación de drenaje ventrículo-peritoneal (DVP) por test de infusión positivo. Tras la última intervención por crecimiento tumoral (05/2019), el paciente ingresa 5 días en UCI por bloqueo auriculoventricular de tercer grado que requiere colocación de un marcapasos.

El 16/05/2019, todavía con DVP, acude a Urgencias por fiebre de 6 días de evolución con picos de hasta 38°C y mal estado general.

Como antecedentes patológicos de interés, el paciente presenta obesidad, hipertensión arterial, diabetes tipo II, insuficiencia cardíaca y síndrome ansioso-depresivo.

En Urgencias se realiza punción del reservorio del DVP y se traslada a quirófano para retirarlo.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS SEGÚN EL MÉTODO SOAP

Problemas farmacoterapéuticos identificados:

- Infección SNC: *Candida glabrata*. Amfotericina B liposomal intratecal.
- Infección SNC: *C. glabrata* + *Staphylococcus epidermidis*. Resistencia al linezolid.
- Nefrotoxicidad asociada al tratamiento (vancomicina y amfotericina B liposomal).
- Daptomicina endovenosa.

INFECCIÓN SNC: *CANDIDA GLABRATA*. ANFOTERICINA B LIPOSOMAL INTRATECAL

Subjetivo

El paciente acude a Urgencias presentando malestar general, polaquiuria y disuria en los últimos días. El aspecto de la herida de la neurocirugía es correcto. Tras el recambio del DVP se encuentra somnoliento con nivel de consciencia oscilante.

Objetivo

Bioquímica del LCR: 15 células/mm³ (92% mononucleadas, 8% polimorfonucleares), 7 hematíes/mm³, glucosa 62 mg/dl, lactato 6,76 mmol/L y proteínas 56,5 mg/dl.

- Gram del LCR: levaduras.
- Cultivo de LCR: *C. glabrata*.
- TAC craneal: ligera dilatación ventricular.

Análisis

La mayoría de hongos son oportunistas y afectan a sujetos con alteración del sistema inmune. Con excepción de *Candida albicans*, presente en el tubo digestivo, suelen entrar en el organismo por inhalación o a través de lesiones cutáneas. El diagnóstico clínico suele ser difícil y los estudios de neuroimagen o LCR son inespecíficos. El diagnóstico depende de la identificación del agente causal en secreciones corporales o en muestras de tejido⁽¹³⁾.

La administración de anfotericina B liposomal, asociada o no con uno de los nuevos derivados azólicos, se encuentra indicada para detener el curso inexorable de estas entidades.

Plan

Se inicia tratamiento endovenoso con anfotericina B liposomal 5 mg/kg/24 h, se coloca doble DVE y se añade terapia intratecal según recomendación de farmacia: anfotericina B liposomal con dosis de 10 mg/24 h en ambos ventrículos⁽¹²⁾. Tras nuevo pico febril, se añade voriconazol endovenoso 6 mg/kg/12 h las primeras 24 h seguido de 4 mg/kg/12 h.

INFECCIÓN SNC: *CANDIDA GLABATRA* + *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*. RESISTENCIA AL LINEZOLID.

Subjetivo

En tratamiento empírico con linezolid intravenoso 600 mg/12 horas por posible foco de origen bacteriano. Duración de tratamiento:

- 1ª tanda: del 17/05 al 29/05.
- 2ª tanda: tras colocación de DVP, el 03/07 inicia una tanda de 10 días de tratamiento junto con meropenem.
- 3ª tanda: tras inicio de fiebre, el 02/08 inicia otros 10 días, linezolid + meropenem.

Objetivo

Constantes (tensión arterial y temperatura) y analíticas con control de los reactantes de fase aguda, serie hematológica y cultivos para el control del estado infeccioso. Control farmacocinético del linezolid: el 21/05 se obtiene una concentración plasmática de 3,1 mg/L, se decidió mantener la misma dosis. El 30/05, la concentración plasmática fue igual a 7,9 mg/L y concentración en el LCR igual a 5,4 mg/L. Tanto en frotis de herida (31/07) como en cultivo de LCR (01/08) se aísla un *S. epidermidis* resistente a linezolid (concentración mínima inhibitoria [CMI] > 4 mg/L), levofloxacino (CMI > 4 mg/L) y rifampicina (CMI > 2 mg/L), pero con sensibilidad a vancomicina (CMI = 2 mg/L), daptomicina (CMI ≤ 0,5 mg/L) y teicoplanina (CMI = 2 mg/L).

Análisis

La inserción de drenajes externos suele usarse para hidrocefalias. Esta manipulación puede posteriormente ocasionar meningitis y la infección bacteriana suele ser provocada por microbiota propia de la piel del paciente, principalmente *Staphylococcus coagulasa* negativa, como es el *S. epidermidis*, cepas con susceptibilidad a glucopéptidos reducida⁽¹⁴⁾. El uso de linezolid, debido a su mayor penetración en el sistema nervioso central que otras alternativas como la vancomicina⁽¹¹⁾, podría ser considerado en estos pacientes. Los *S. epidermidis* adquiridos durante la estancia

hospitalaria, causantes de infecciones nosocomiales, suelen ser resistentes a la mayoría de los antibióticos dada la alta presión antimicrobiana usada en hospitales. La resistencia a linezolid viene determinada por una CMI > 4 mg/L.

En UCI, la prevalencia de resistencia fue del 25% en España durante 2015. En estas unidades hay un gran uso del linezolid como terapia empírica en infecciones severas con sospecha de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). Esto facilita la selección y crecimiento de *S. epidermidis* resistente a linezolid y meticilina, y sensible a vancomicina. Los mecanismos de resistencia al linezolid pueden ser debidos por modificación de la diana, metilación del 23S rARN [alterando los genes *cfr* (metiltransferasas) y *optrA* (bombas de eflujo)], o bien adquiriendo la capacidad de producir biofilms⁽¹¹⁾.

Plan

Debido a la resistencia del *S. epidermidis* aislado tanto en frotis como en LCR se decide cambio de terapia antimicrobiana a vancomicina.

NEFROTOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO (VANCOMICINA Y ANFOTERICINA B LIPOSOMAL)

Subjetivo

El 06/08 se decide rotar a vancomicina 1 g/12 h por persistencia de *S. epidermidis* sensible a vancomicina con CMI 2 mg/L. El 09/08 se modifica a 3 g/24 h en bomba de perfusión continua (BPC). Se realiza control de la toxicidad y de la eficacia del tratamiento monitorizando los niveles plasmáticos y la función renal. Otros tratamientos concomitantes son anfotericina B liposomal y meropenem. Asimismo, se administra vancomicina intratecal por los dos ventrículos dada la ausencia de comunicación entre ellos.

Objetivo

El control farmacocinético y de la función renal se puede ver en la tabla II.

Tabla II. Evolución de la función renal y monitorización plasmática de vancomicina.

FECHA	FUNCIÓN RENAL (ml/min/1,73 m²)	DOSIS		AUC (mg/L*h)	RECOMENDACIÓN
		VANCOMICINA			
10/08/19	90	3 g/24 h BPC		720	Disminuir dosis a 1,25 g/12 h
13/08/19	95	1,25 g/12 h		555	Mantener dosis
16/08/19	90	1,25 g/12 h		1.115	STOP
17/08/19	81	STOP		744	Reiniciar día siguiente 1,2 g/24 h BPC
19/08/19	85	1,2 g/24 h BPC		575	Mantener dosis
21/08/19	78	1,2 g/24 h BPC		566	Mantener dosis
23/08/19	65	1,2 g/24 h BPC		662	STOP + 0,5 g/12 h
27/08/19	31	0,5 g/12 h		825	STOP

Análisis

Según el consenso de 2009 sobre monitorización de vancomicina de las sociedades americanas de farmacia y de enfermedades infecciosas, se definió como nefrotoxicidad un aumento de la creatinina sérica igual o mayor a 0,5 mg/dl o más del 50%⁽¹⁵⁾. La nefrotoxicidad por vancomicina presenta una incidencia de 5-43%⁽¹⁶⁾. Los factores de riesgo para ello son: dosis altas de vancomicina, duración del tratamiento, valle superior a 15 mg/ml, tratamiento concomitante con nefrotóxicos, enfermedad renal crónica, dosis superior a 4 g/24 h y estancia en UCI⁽¹⁶⁾. A nivel de la mitocondria se produce una fosforilación oxidativa y se liberan radicales O₂ libres (oxidación proinflamatoria), lo que conlleva a fallo mitocondrial y su despolarización, liberando citocromo c y caspasa 9 y 3 y provocando la apoptosis de las células del túbulo proximal^(17,18). El último episodio es el diagnóstico de nefritis intersticial.

Medidas de prevención: monitorización de niveles plasmáticos, modificación de liberación del fármaco (vancomicina liposomal) o mejorar la estrategia de administración mediante una perfusión adecuada⁽¹⁹⁾. La infusión continua ha demostrado menor nefrotoxicidad. Otros métodos serían disminuir la vasoconstricción, aumentar el aclaramiento a través de un tratamiento de hidratación, retirar otros fármacos nefrotóxicos concomitantes (tales como IECA, AINEs, etc.) o administrar terapia antioxidativa, si bien la evidencia de esta última es escasa⁽¹³⁾.

Por otro lado, la nefrotoxicidad por anfotericina B liposomal tiene una incidencia entre el 7,6-19% (con dosis de 5 mg/kg/día) y aumenta hasta el 43% con dosis de 15 mg/kg/día. Los factores de riesgo son similares: tipo de paciente, dosis diaria total, duración del tratamiento y nefrotóxicos concomitantes. Hay que señalar que el desarrollo de nefrotoxicidad puede prolongarse hasta el noveno día de tratamiento. Se desconoce si la dosis acumulada es indicadora de una nefrotoxicidad irreversible^(20,21). El mecanismo de nefrotoxicidad consiste en una vasoconstricción de la arteriola que da lugar a un daño tubular distal directo^(15,22). La recuperación de la nefrotoxicidad sería evitar la administración del nefrotóxico causante. Asimismo el tratamiento consistiría en: fluidoterapia

para mayor expansión del volumen (suero fisiológico 10-20 ml/kg en 30 minutos) y diuréticos para evitar la sobrecarga (furosemida 1-2 mg/kg/día)⁽¹⁵⁾.

Plan

Se decide suspensión de vancomicina tras clara nefrotoxicidad por tratamiento concomitante de vancomicina y anfotericina B liposomal.

DAPTOMICINA ENDOVENOSA

Subjetivo

Dada la nefrotoxicidad asociada a la vancomicina y tras nuevo empeoramiento clínico, se inicia daptomicina con dosis de 10 mg/kg/24 h (750 mg/24 h) y se añade ceftarolina 600 mg/8 h para hacer biterapia.

Objetivo

Niveles plasmáticos de daptomicina (día +4 de tratamiento): Valle= 34,6 mg/L, Pico= 142,1 mg/L, AUC estimada= 1.790 mg*h/L.

Niveles en LCR (día +7) <0,5 mg/L en ambos reservorios.

Análisis

La penetración de antibióticos en SNC está determinada por propiedades fisicoquímicas de los fármacos y por condiciones propias del paciente. Los requisitos más importantes en la droga son lipofilia a pH neutro, bajo peso molecular y escasa unión a proteínas plasmáticas⁽²³⁾.

Generalmente, la concentración en SNC de antibióticos administrados de forma sistémica aumenta cuando hay inflamación meníngea. Este fenómeno es más pronunciado en drogas grandes e hidrofílicas y se debe a dos fenómenos: aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y descenso del flujo de LCR, consecuencia de un aumento de la resistencia al flujo de salida debido a la obstrucción de las granulaciones subaracnoideas y de las vainas del nervio espinal. En adultos jóvenes, el LCR se renue-

va 4 o 5 veces al día, mientras que a los 77 años la renovación cae a 3 veces diarias⁽²¹⁾. Por todo ello, las concentraciones de antimicrobiano en LCR de cada paciente son difícilmente predecibles⁽²¹⁾.

En el caso de la daptomicina, la literatura disponible sobre su penetración en SNC es escasa. No obstante, se ha publicado una serie de 6 pacientes neuroquirúrgicos con DVE a los que se administró daptomicina endovenosa con dosis de 10 mg/kg. Las concentraciones máximas en plasma fueron de $93,7 \pm 17,3$ mg/L y en LCR $0,46 \pm 0,51$ mg/L a las 0,5 y 6 horas postinfusión respectivamente⁽²⁴⁾. Estos datos concuerdan con los niveles obtenidos en nuestro paciente, los cuales evidencian una escasa penetración en SNC de la daptomicina tras su administración endovenosa.

Plan

Día +4: niveles plasmáticos supratrapéuticos que se han relacionado con un mayor riesgo de toxicidad muscular. Se recomienda disminuir dosis a 500 mg/24 h.

Día +7: niveles en LCR indetectables. Se suspende tratamiento endovenoso por ineficacia.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Como es habitual en la mayoría de casos de diagnóstico de meningioma atípico, nuestro paciente vivió en sus últimos años de vida numerosos episodios de hospitalización, varias cirugías y recibió diferentes tratamientos farmacológicos. La colocación de DVP y DVE, así como las numerosas tandas de antibióticos administradas, pudieron favorecer la colonización del SNC por microorganismos multirresistentes imposibles de erradicar.

Se entró en un círculo vicioso donde los microorganismos se manifestaban y se iban gastando tratamientos mientras se generaba toxicidad. Un claro ejemplo de ello fue la administración de daptomicina endovenosa a pesar de tener evidencias de su escasa penetración en SNC. La administración de daptomicina intratecal podría haber sido una alternativa. Sin embargo, el elevado grado de tabicación de ambos ventrículos ya en ese momento hizo que los médicos descartaran esta opción. Tras analizar el caso con detalle es inevitable no plantearse un debate ético: ¿Hasta

dónde hay que apurar las opciones terapéuticas? ¿Merece la pena favorecer la aparición de gérmenes como el *S. epidermidis* y la *C. glabrata* de nuestro paciente que pueden acabar infectando a otros pacientes? ¿Es necesario prolongar durante meses la estancia en la Unidad de Reanimación de un paciente con tan escasas opciones de recuperarse? La respuesta a estas preguntas es extremadamente compleja y requiere de la implicación real de un Comité de Ética necesario en todos los hospitales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. Rev Med Clín Las Condes. 2017; 28(3): 332-8.
2. Gelabert-González M, Fernández-Villa JM, Iglesias-Pais M. Meningiomas intracraneales atípicos y malignos. Rev Neurol. 2004; 38(4): 304-10.
3. Pérez P. Tumores cerebrales. 2019. Recuperado el 3 marzo 2021 del sitio web: SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumores-cerebrales>
4. Gómez-Vega JC, Ocampo Navia MI, Feo Lee O. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. Univ Med. 2019; 60(1).
5. NIH: Instituto Nacional del Cáncer. Red de información sobre tumores infrecuentes de cerebro y médula espinal. Disponible en: <https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/espanol/tumores/meningioma>
6. Troya M, Chocrón Y, Márquez FJ. Complicaciones y pronóstico de pacientes ancianos diagnosticados de meningioma intracraneal. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015; 51(2): 82-7.
7. Sentürk GC, Ozay R, Kul G, Altay FA, Kuzi S, Gurbuz Y, et al. Evaluation of post-operative meningitis: comparison of meningitis caused by *Acinetobacter* spp. and other possible causes. Turk Neurosurg. 2019; 29(6): 804-10.
8. Wang KW, Chang WN, Huang CR, Tsai NW, Tsui HW, Wang HC, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. J Clin Neurosci. 2005; 12(6): 647-50.
9. Hong J, Wu J, Chen B, Yao X, Yang Y. Therapy of the neurosurgical postoperative culture negative meningitis by using external lumbar drainage combined with empirical antibiotics treatment. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2016; 54(5): 372-5.
10. Unidad de Neurocirugía. Actualización: 28 febrero 2021. Disponible en: https://neuro-rorgs.net/docencia/pregraduados/patologia-infecciosa-en-neurocirugia/#PATOLOGIA_INFECCIOSA_EN_NEUROCIRUGIA.
11. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain-barrier for treatment of central nervous system infections. Clin Microbiol Rev. 2010; 23(4): 858-83.
12. Cabrera-Maqueta JM, Fuentes L, Valero G, Baidez AE, García E, Díaz J, et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. Rev Esp Quimioter. 2018; 31(1): 1-12.
13. Del Brutto OH. Infecciones micóticas del sistema nervioso central. Rev Neurol. 2000; 30(5): 447-59.
14. Rodríguez-Lucas C, Fernández J, Boga JA, López-Amor L, Forcelledo L, Lázaro-López E, et al. Nosocomial ventriculitis caused by a methicillin- and linezolid-resistant clone

- of *Staphylococcus epidermidis* in neurosurgical patients. *J Hosp Infect.* 2018; 100(4): 406-10.
15. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(1): 82-98.
 16. Park SJ, Lim NR, Park HJ, Wook J, Kim MJ, Won Y, et al. Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40: 1328-34.
 17. Arimura Y, Yano T, Hirano M, Sakamoto Y, Egashira N, Oishi R. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2012; 52(9): 1865-73.
 18. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016; 7(3): 136-47.
 19. Ma NH, Walker SAN, Elligsen M, Kiss A, Palmay L, Ho G, et al. Retrospective multicentre matched cohort study comparing safety and efficacy outcomes of intermittent-infusion versus continuous-infusion vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(4): 1038-46.
 20. Kato H, Hagihara M, Yamagishi Y, Shibata Y, Kato Y, Furui T, et al. The evaluation of frequency of nephrotoxicity caused by liposomal amphotericin B. *J Infect Chemother.* 2018 ; 24(9): 725-8.
 21. Personett HA, Kayhart BM, Barreto EF, Tosh P, Dierkhising R, Mara K, et al. Renal recovery following liposomal amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Int J Nephrol.* 2019; 8629891.
 22. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *J Chemother.* 2000; 12(6): 463-70.
 23. Nau R, Seele J, Djukic M, Eiffert H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2018, 31: 57-68.
 24. Kullar R, Chin JN, Edwards DJ, Parker D, Coplin WM, Rybak MJ. Pharmacokinetics of single-dose daptomycin in patients with suspected or confirmed neurological infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(7): 3505-9.

ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA NO CONTROLADA

Jorge del Estal Jiménez, Alejandro Sanjuán Belda
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Revisora

Pilar Ana López Broseta
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

INTRODUCCIÓN

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos con manifestaciones clínicas relevantes. Podemos definirlo como una enfermedad inflamatoria del sistema respiratorio de carácter crónico. En el curso de la enfermedad están involucradas diferentes células y mediadores de la inflamación, lo que resulta en una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción del flujo aéreo parcial o total. Se manifiesta en forma de disnea, tos y opresión torácica provocada por diversos desencadenantes: alérgenos, polución, ejercicio, etc. Ninguno de estos síntomas es específico de la enfermedad, por lo que para su diagnóstico se requieren pruebas complementarias como la espirometría, analíticas sanguíneas con hemograma o pruebas broncodilatadoras.

Actualmente la prevalencia del asma en España varía según la ciudad, por ejemplo, un 4,7% en Albacete, un 3,5% en Barcelona o un 1,7% en Oviedo según datos de la GEMA 5.0. En la población pediátrica se estima una prevalencia del 10% según el estudio Internacional de Asma y Alergia en niños. En los últimos años se aprecia un incremento de la prevalencia de pacientes asmáticos que se relaciona con el desarrollo industrial, especialmente con los agentes contaminantes. Esta es una de las razones por las que se observan diferencias en la distribución geográfica de la enfermedad.

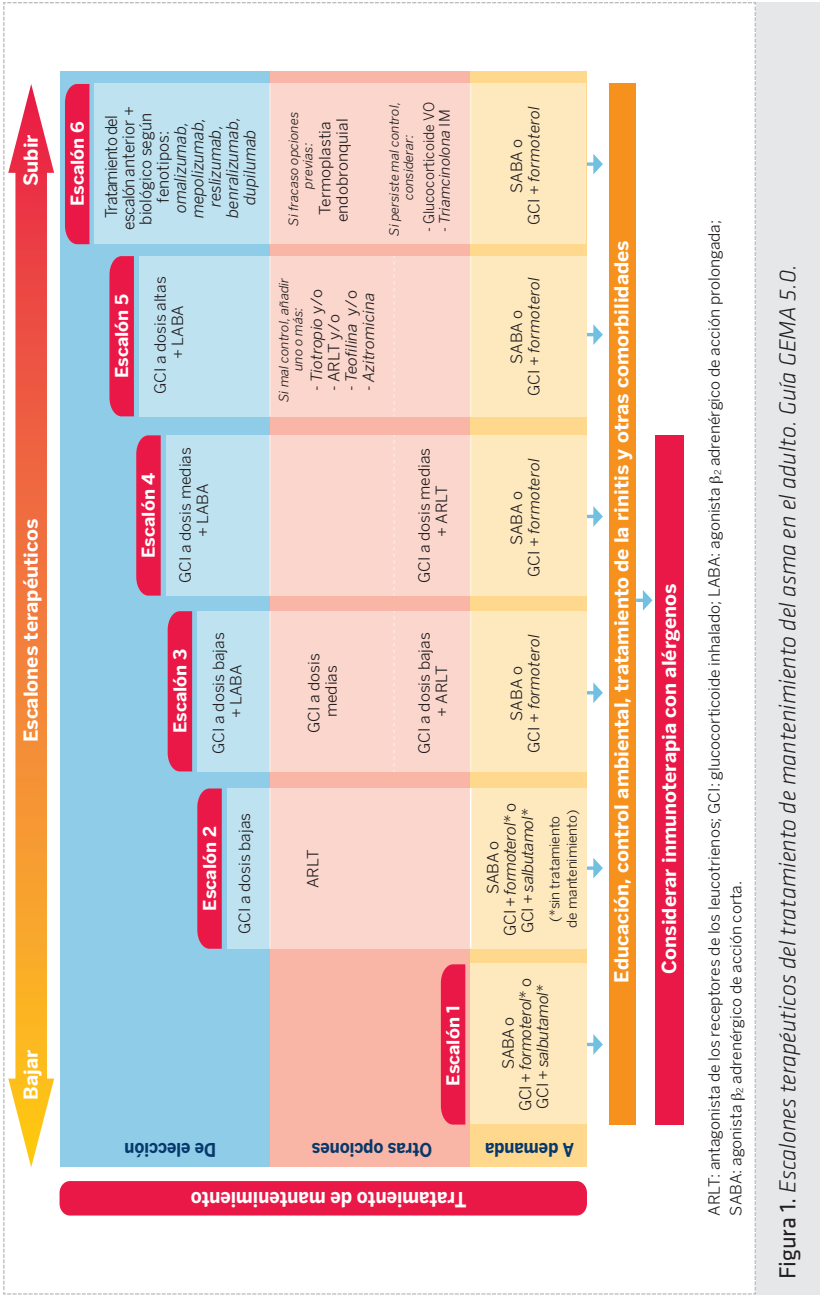
El objetivo del tratamiento es el control de la enfermedad y la prevención de exacerbaciones. Se considera exacerbación a un empeoramiento de la situación basal. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y, además, varían con el tiempo. Algunos síntomas característicos son sibilancias, disnea, dificultad respiratoria, tos y opresión torácica. La sintomatología también revela variaciones estacionales y un importante componente genético a considerar. Hay diversos factores de riesgo asociados a la aparición de síndrome asmático como la obesidad, el tabaquismo o alérgenos.

Para el tratamiento del asma existen dos guías de práctica clínica: la GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma) y la GINA (The Global Initiative for Asthma). En el momento en el que se realizó el caso clínico, la guía GEMA vigente era la versión 4.4. El 5 de mayo de 2020 se presentó la versión 5.0.

El asma grave se caracteriza por requerir de múltiples fármacos con distintos mecanismos de acción, entre ellos corticoides a altas dosis para su tratamiento de mantenimiento, que podemos encontrar en los escalones terapéuticos 5 y 6 de la guía GEMA 5.0 y escalón 5 de la guía GINA. Se define como asma grave no controlada (AGNC) cuando, pese a estar recibiendo corticoides inhalados a dosis elevadas y LABA durante un año, o bien glucocorticoides orales durante 6 meses, se objetiva una falta de control. Esta falta de control queda definida en los siguientes supuestos: una o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el último año, dos o más ciclos de corticoides orales en el último año de tres o más días cada uno, dos o más exacerbaciones en el año previo, limitación crónica del flujo aéreo que revierte con un glucocorticoide y/o resultados de cuestionarios sobre control del asma ACT < 20 o ACQ > 1,5. La prevalencia del AGNC es del 3,9% de los asmáticos.

En la guía GEMA 4.4 se diferenciaban 4 fenotipos de AGNC en función de criterios clínicos o fisiopatológicos, relacionados con estímulos desencadenantes y con factores patobiológicos.

- Alérgica.
- Eosinofílica de inicio tardío.
- Neutrofílica de inicio tardío.
- Asociada a la obesidad.



Casi el 75% de pacientes se engloban en asma alérgica (40-50%) y asma eosinofílica (25%).

Sin embargo, en la actualización de dicha guía, versión 5.0 de mayo de 2020, esta clasificación cambia y se describen tres fenotipos diferentes:

- Alérgica T2.
- Fenotipo eosinofílico T2.
- Fenotipo no T2.

T2 hace referencia al patrón inflamatorio. Ambos fenotipos T2 pueden presentar cierto grado de superposición.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso clínico de una mujer de 64 años diagnosticada de AGNC, concretamente fenotipo eosinofílico.

La paciente debutó con asma de tipo alérgica, para la cual recibía tratamiento con LABA + glucocorticoides inhalados, corticoides orales, montelukast y salbutamol a demanda. Este tratamiento la sitúa en el escalón 5 de la guía GEMA 5.0. A pesar del tratamiento, la paciente sufrió entre los años 2012 y 2014 numerosas exacerbaciones que requirieron asistencia médica en Urgencias y/o visita a Urgencias e ingreso hospitalario. Estas exacerbaciones fueron tratadas con ciclos de corticoides orales, sin observarse una buena respuesta en el control del asma. Fue en este momento cuando se valoró la posibilidad de iniciar un tratamiento biológico para el control del asma correspondiente al escalón 6 de la guía GEMA 5.0.

En noviembre de 2014 se inició omalizumab, anticuerpo monoclonal cuya diana es la IgE. Uno de los criterios para iniciar omalizumab es tener un nivel de IgE entre 76-1.500 UI/ml o 30-76 UI/ml y presentar alergia a un componente no estacional como pueden ser los ácaros del polvo, el epitelio de animales, etc., según los criterios del Catesalut para el uso de omalizumab en AGNC. Nuestra paciente presentaba una cifra de 140 UI/ml de IgE al inicio del tratamiento con omalizumab. Tras 3 dosis del fármaco, la paciente presentó asma parcialmente controlada, constatando cierta mejoría clínica. Sin embargo, se evidenciaron reacciones adversas descritas en la ficha técnica de omalizumab como artralgias y mialgias. Por este

motivo, se decidió suspender el tratamiento, tras lo cual desapareció la sintomatología mencionada.

Después de unos años en tratamiento de base: formoterol/fluticasona 10/250 µg (2-0-2) más ciclesonida 160 µg (1-0-1), la paciente continuó requiriendo ciclos de corticoides sin obtener un claro control de la enfermedad. En este momento se intenta controlar la enfermedad de la paciente introduciendo otro anticuerpo monoclonal: mepolizumab. Este fármaco se une con alta afinidad y especificidad a la IL-5. Los criterios para iniciar el tratamiento con mepolizumab son presentar niveles de eosinófilos por encima de 500 células/µl o 400-500 células/µl y más de tres exacerbaciones en el último año o dos ingresos por exacerbación del asma. En mayo de 2018 recibe la primera dosis de mepolizumab, mostrando mejoría clínica durante los primeros meses. Tras seis dosis del fármaco, manifestó infecciones del tracto urinario recurrentes que se asociaron al fármaco, ya que aparece descrito en ficha técnica. La paciente también presentó dolor en las articulaciones. Por estos motivos, se interrumpió el tratamiento con mepolizumab a finales de 2018.

Unos meses más tarde, y debido a la falta de control del asma con el tratamiento base, en mayo de 2019 la paciente inicia tratamiento con benralizumab, anticuerpo monoclonal que se une con elevada afinidad al receptor de IL-5 de los eosinófilos y además produce un refuerzo de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. El resultado es una apoptosis de los eosinófilos, reduciendo así la inflamación eosinofílica. En septiembre de 2019 se observa una mejoría de la patología objetivada mediante el *Asthma control test* (ACT), en el cual obtuvo un valor de 14 puntos antes del inicio del tratamiento, y posteriormente 18 puntos. El ACT tiene una validación detallada para su uso en la clínica con puntos de corte definidos. Una puntuación igual o superior a 20 se relaciona con asma bien controlada. Sin embargo, puntuaciones entre 19 y 16 corresponden a un asma parcialmente o no bien controlada y puntuaciones iguales o inferiores con 15 con asma mal controlada. Esa mejoría también se hace patente en otros parámetros como FEV1 (volumen espirado forzado en el primer segundo), que inicialmente era del 54% y que pasó al 80% en noviembre,

lo que supone un incremento superior al 20% respecto al año anterior. Se consideran unos valores normales de FEV1 $\geq$ 80% respecto del valor teórico. Dada la buena evolución de la paciente se consiguieron retirar los corticoides orales.

En enero de 2020 la paciente ingresó por una agudización secundaria a una sobreinfección respiratoria que se resolvió con la introducción de corticoides por vía oral y antibiótico. Finalmente, no se pudo conocer la evolución a los 8 y 12 meses desde el inicio del tratamiento, tal y como se especifica en el *Registre de Pacients i Tractaments* (RPT), debido a la crisis sanitaria de la enfermedad COVID-19, ya que se suspendieron las visitas programadas. El sistema de registro de datos clínicos RPT permite medir los resultados en salud mediante la recogida sistemática de datos sobre efectividad y seguridad en condiciones de práctica clínica habitual.

A día de hoy la paciente continúa en tratamiento con benralizumab y hasta el momento actual no ha vuelto a sufrir exacerbaciones.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1: REACCIONES ADVERSAS A OMALIZUMAB

Subjetivo

- Artralgias.
- Mialgias.

Objetivo

- No aplica.

Análisis

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal de clase IgG derivado del DNA recombinante que inhibe la unión de IgE al receptor IgE de alta afinidad en mastocitos y basófilos. Al disminuir la IgE unida, la activación y liberación de mediadores en la respuesta alérgica es limitada. Está indicado en el tratamiento del asma si no se consigue un buen control con el tratamiento de elección. Está descrito entre los posibles efectos adversos del fármaco la

aparición de reacciones neuromusculares y esqueléticas como artralgias (en una frecuencia entre un 3 y un 8%), dolor musculoesquelético y mialgia ($\geq 2\%$). La presencia de artralgias se ha relacionado con la aparición de la enfermedad del suero, una reacción alérgica tipo III retardada en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, que suele aparecer entre 1-5 días tras la administración de la primera o siguientes dosis. Se recomienda discontinuar con la terapia en pacientes que presentan síntomas como artralgia, fiebre o rash. Nuestra paciente sufrió artralgias y dolores musculares tras cada una de las tres administraciones de omalizumab.

Plan

- Suspender tratamiento con omalizumab y confirmar la mejoría de las artralgias y mialgias tras la suspensión del fármaco.
- Iniciar tratamiento con inhalaciones de formoterol/fluticasona 10/250 μg (2-0-2) más ciclesonida 160 μg (1-0-1) para el control de la enfermedad.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: REACCIONES ADVERSAS A MEPOLIZUMAB

Subjetivos

- Dolor muscular.
- Infecciones de orina de repetición.

Objetivos

- Urocultivos positivos para *Staphylococcus sp* y *Actinobaculum schaalii*.

Análisis

El mepolizumab es un antagonista de la interleucina-5 (IgG1 kappa). La IL-5 es la principal citoquina responsable del crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos. Los eosinófilos son un tipo de células asociado a la inflamación y tienen un papel importante en la patogénesis del asma. El mepolizumab reduce la producción y supervivencia de

eosinófilos, aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto en el caso del asma. Dentro de los posibles efectos adversos de mepolizumab son frecuentes la aparición de infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones del tracto urinario e infecciones parasitarias. En este sentido, la aparición de infecciones urinarias frecuentes en nuestra paciente se relacionó con la administración de mepolizumab. Además, la paciente presentaba dolor muscular tras la administración del fármaco, reacción secundaria que también se ha descrito con una frecuencia del 3%.

Plan

- Suspender el tratamiento con mepolizumab y confirmar la desaparición de las infecciones urinarias y los dolores musculares.
- Control sintomático y, debido a las características de la paciente, se planteó iniciar tratamiento con benralizumab. Benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilos que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de la interleucina humana 5. Este receptor se expresa específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. Esto causa apoptosis de eosinófilos y basófilos mediante un refuerzo de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos que reduce la inflamación eosinofílica. Además, a la paciente también se le prescribieron dosis altas de corticoides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada.

DISCUSIÓN

Los tratamientos biológicos han visto incrementado su potencial en la terapéutica del AGNC durante la última década, y continuará aumentando su abanico de posibilidades con otros fármacos con dianas terapéuticas distintas como el dupilumab (anti-L4 e IL13). Estos fármacos también presentan inconvenientes, como un mayor consumo de recursos sanitarios, administración subcutánea, reacciones adversas, conservación (temperaturas entre 2°C y 8°C) o ser de administración hospitalaria. No obstante, son una buena opción como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad en los casos refractarios a los fármacos habituales/clásicos, evitando las consecuencias de las reacciones adversas

de los corticoides orales a dosis altas durante periodos de tiempo prolongados, entre otros.

En este proceso es realmente importante el papel y consejo del farmacéutico valorando la indicación del tratamiento y el seguimiento farmacoterapéutico. Otro de los puntos clave de la atención farmacéutica es el seguimiento de la adherencia, ya que esta puede ser una de las causas del mal control de la enfermedad. Además, el farmacéutico participa en el correcto aprendizaje de la técnica de inhalación en formas farmacéuticas inhaladas o la técnica de administración en las presentaciones subcutáneas que asegure una correcta administración. Por último, el seguimiento farmacéutico permite la pronta detección de problemas relacionados con los medicamentos o determinando que el paciente cumple los criterios exigidos para ser beneficiario del mismo, para hacer así un uso adecuado de los recursos económicos. Por todas estas razones es trascendental que el paciente asmático se beneficie de un control multidisciplinar con presencia del Servicio de Farmacia hospitalaria. En esta línea, es interesante recalcar la presencia del farmacéutico hospitalario en las unidades de asma grave. Estas unidades, de reciente creación, se componen de los diferentes servicios involucrados tanto en el diagnóstico como en el seguimiento del asma: Alergología, Urgencias, Neumología, Pediatría, Endocrinología, Gastroenterología, Otorrinolaringología, etc. De esta manera se realiza un abordaje multidisciplinar del paciente para conseguir un mejor control de la patología.

CONCLUSIÓN

El asma es una patología crónica caracterizada por una hiperrespuesta bronquial y/u obstrucción del flujo aéreo. Es importante el control de la enfermedad para evitar exacerbaciones que puedan complicar la situación del paciente requiriendo numerosas visitas e ingresos en centros hospitalarios.

Es fundamental realizar un seguimiento e individualizar el tratamiento para mejorar la calidad de vida de este tipo de pacientes. Los equipos multidisciplinarios que incluyen al farmacéutico clínico son cruciales para asegurar un control óptimo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA 5.0. Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. Madrid; Luzan 5; 2020 [Mayo 2020]. Disponible en: www.gemasma.com
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016 [Marzo 2020]. Disponible en: www.ginasthma.org
- UpToDate. [Internet] Philadelphia; Wolters Kluwer; 2020 [Mayo 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- A plea to abandon asthma as a disease concept. Lancet. 2006; 368(9537): 705.
- Gómez Sáenz JT, Quintano Jiménez JA, Hidalgo Requena A, Ginel Mendoza L, Martín Pérez P, Gil Adrados AC, et al. Miniguía Práctica Semergen Asma. 7.ª ed. (Miniguías Semergen). Sermergen; 2017.
- Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 1086-96.
- Tajés-González YM, Gullín-Dávila J, Castellano-Copa P. Evaluación de la técnica inhalatoria y valoración de la necesidad de intervención farmacéutica en pacientes con patología respiratoria. Farm Hosp. 2019; 43(6): 202-7.
- Acreditación unidades de asma grave. [Internet]. España; Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; 2020 [Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.seaic.org>

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Lidia Carabias Ané, Cristina Rodríguez Bernuz
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Revisora

Anna Morales Triadó
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

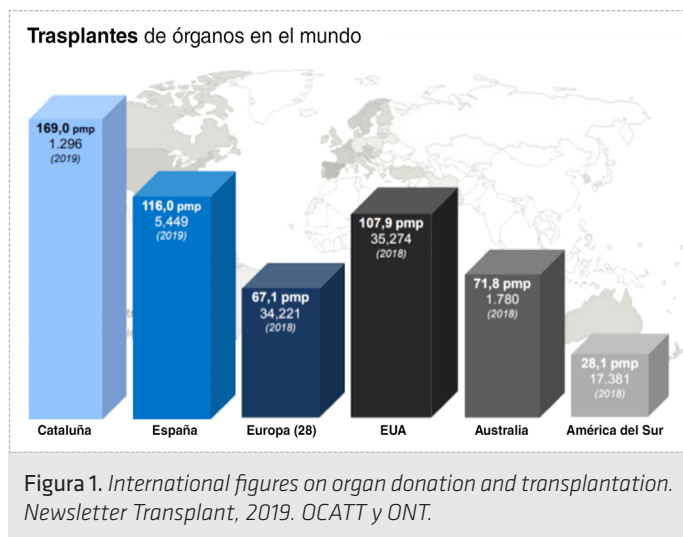
INTRODUCCIÓN

Según los datos presentados por la Organización Catalana de Trasplantes (OCATT), Cataluña cerró el año 2019 batiendo un nuevo récord histórico con 1.296 trasplantes de órganos realizados, un 12,6% más que el año 2018 y un 53% más si se compara con el año 2013. Con una tasa de 169 pacientes trasplantados por millón de población (pmp), siendo de las más elevadas del mundo, situándonos como referentes mundiales en el ámbito de trasplantes (Fig. 1).

Estos datos se han conseguido gracias a la excelencia del sistema sanitario del cual disponemos, pero también gracias a la implicación de las familias de los donantes. El año 2019 las negativas familiares para la donación de órganos se redujeron hasta un 17,3%, es decir, el 83% de las familias de potenciales donantes dieron el consentimiento a la donación de órganos de la persona fallecida.

Estos buenos resultados han permitido reducir las listas de espera. Aun así, al cerrar el año 2019, 1.217 personas seguían esperando un órgano; de estos, 1.054 eran candidatos a trasplante de riñón.

El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal terminal, y en comparación con la diálisis aumenta la calidad de vida y reduce la mortalidad. La



supervivencia del injerto al año del trasplante ha mejorado notablemente durante la última década y el aumento de donantes con criterios expandidos y receptores de mayor edad y comorbilidades. Los nuevos fármacos inmunosupresores han permitido reducir la incidencia de rechazo agudo, mejorando la función del injerto y obteniendo resultados satisfactorios a corto plazo; no obstante, no podemos obviar sus efectos adversos.

El pronóstico del injerto a largo plazo dependerá en parte del diagnóstico, tratamiento precoz y las complicaciones, tanto inmunológicas como no inmunológicas, que se puedan producir durante todo el proceso del trasplante.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un hombre de 65 años que ingresa en nuestro centro el 23 de julio de 2019 para trasplante renal de donante vivo.

Como antecedentes patológicos de interés presenta:

- Enfermedad renal crónica (ERC) estadio V, secundaria a glomerulonefritis membranosa de larga evolución en contexto de síndrome antifosfolípido (SAF) con anticuerpo anticoagulante

lúpico positivo y anticardiolipina negativo. Recibió previamente tratamiento con ciclofosfamida y corticoides, presentando una mala respuesta clínica.

- Hipertensión arterial controlada, tratada con enalapril y amlodipino.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (MPOC), tratada con bromuro de ipratropio y formoterol fumarato.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

Los problemas farmacoterapéuticos identificados son:

1. Manejo terapéutico en el paciente trasplantado renal.
2. Manejo de la microangiopatía trombótica.

1. MANEJO TERAPÉUTICO EN EL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

El paciente se encuentra en situación de prediálisis con una diuresis residual de 1,5 L/día, por lo que se plantea para trasplante renal. Se realiza el estudio pretrasplante para poder valorar si el paciente es candidato como receptor de órgano sólido.

Subjetivo

El paciente presenta buen estado general. Según la exploración física:

- Normocoloreado y normohidratado.
- Eupneico.
- No edemas ni signos de tromboembolismo venoso profundo (TVP).

Objetivo

Para el estudio pretrasplante se realizan una serie de pruebas:

- Ecocardiograma, angio-TAC y estudio de serologías víricas.
- Estudios inmunológicos de compatibilidad con el riñón del donante vivo, en los cuales no se detectan anticuerpos donante específico en el estudio de anticuerpo aislado, se trata pues de un paciente de bajo riesgo inmunológico.
- Determinación inmunoglobulinas IgG para citomegalovirus (CMV) para donante y receptor, las cuales resultaron ser posi-

tivas (D/R +/-). Por este motivo, es necesario profilaxis con ganciclovir.

- Valoración por el Comité de Trasplante Renal, el cual confirma la no presencia de placas de ateroma calcificadas significativas.
- Se firma la petición de aceptación por el Comité Ético del Hospital Germans Trias i Pujol (HGTP).

Análisis

En los pacientes sometidos a trasplante renal es fundamental conseguir el equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos utilizados para evitar el rechazo con el riesgo de sufrir infecciones. En el momento de decidir una terapia inmunosupresora se tiene que valorar tanto la eficacia como la potencial toxicidad; por este motivo, habitualmente hay que individualizar el tratamiento.

Los regímenes inmunosupresores tienen como objetivo asegurar la viabilidad del injerto y prevenir el rechazo agudo. Clásicamente se basan en el uso de un inhibidor de la calcineurina (CNI: ciclosporina A o tacrolimus) asociado a un fármaco antiproliferativo (derivados del ácido micofenólico o inhibidores mTOR) y esteroides. Esta estrategia inmunosupresora empieza antes del trasplante con la denominada terapia de inducción, en la que se utiliza un agente biológico antes, durante o inmediatamente después del trasplante. Estos agentes pueden ser: depleccionador de linfocitos T (timoglobulina) para pacientes con alto riesgo inmunológico o anti-IL-2 (basiliximab) en bajo riesgo inmunológico. El objetivo de la terapia de inducción es depleccionar o modular la respuesta de los linfocitos T.

Actualmente no hay un consenso universal sobre el mejor régimen inmunosupresor a utilizar, pero se recomiendan las siguientes estrategias (Tabla I).

Plan

El día 24/07/2019 nuestro paciente es sometido al trasplante renal. Siguiendo las recomendaciones, el régimen inmunosupresor a administrar es el siguiente:

Tabla I.

FÁRMACO		INICIO	0-3 MESES	4-12 MESES	POSTERIORMENTE
Bajo riesgo inmunológico (Tacrolimus-MMF)	Tacrolimus	0,1-0,15 mg/kg (D0)	8-12 ng/ml*	5-10 ng/ml*	4-8 ng/ml*
	MMF	2 g (D0)	1 g/12 h	0,5 g/12 h	0,5 g/12 h
	Metilprednisolona/prednisona	250-500 mg (D0) 125 mg (D1)	10 mg	5 mg	5 mg/STOP
Bajo riesgo inmunológico (Tacrolimus-immTOR)	Tacrolimus	0,1-0,15 mg/kg (D0)	3-8 ng/ml	3-8 ng/ml	3-8 ng/ml
	Everolimus				
	Metil-prednisolona/prednisona	250-500 mg (D0) 125 mg (D1)	10 mg	5 mg	5 mg/ STOP
Donantes con criterios expandidos o cuando se quiera minimizar más precozmente tacrolimus		Añadir la inducción con basiliximab 20 mg (D0 y D4) o bien dosis reducida de timoglobulina (1-2 dosis de 1 mg/kg)			
Alto riesgo inmunológico		Añadir inducción con timoglobulina (1,5 mg/kg/día durante 7 días)			

D0: día del trasplante. MMF o Myfortic (dosis equivalentes 1.000 mg MMF= 720 mg de Myfortic). *ng/ml del tacrolimus se refieren al intervalo de los niveles plasmáticos de este fármaco.

- Inducción con basiliximab 20 mg día 0 y día 4.
- Tacrolimus de liberación alargada (Envarsus®) 0,15 mg/kg/día.
- Micofenolato de mofetilo (MMF) 720 mg a las 7 h y 19 h.
- Metilprednisolona 250 mg día 0 y 125 mg día 1.

2. MANEJO DE LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

Subjetivo

El paciente presenta cansancio, náuseas y vómitos, deposiciones diarreicas, diuresis conservada.

Objetivo

El día 31 se evidencia deterioro de la función renal, con una creatinina de 2 mg/dl, llegando a valores máximos de 4 mg/dl. El paciente tiene anemia sin signos de sangrado, con hemoglobina de 7,7 g/dl, hematocrito 23%, sin signos de hemólisis y plaquetopenia de $63 \times 10^9/L$. También se manifiesta alteración del perfil hepático con elevación de GGT, GPT y FA transitoria, probablemente de causa toxico-medicamentosa o bien secundaria a la microangiopatía.

Análisis

La MAT se define como una lesión patológica en las paredes de los vasos sanguíneos, principalmente arteriolas y capilares, dando lugar a un engrosamiento parietal, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa de la luz vascular. Los órganos más afectados son el riñón, ocasionando insuficiencia renal aguda; el cerebro, manifestando alteraciones neurológicas, y/o el corazón, por isquemia cardíaca.

Las características clínicas comunes de este síndrome incluyen: anemia hemolítica microangiopática, la cual se debe a la fragmentación de los eritrocitos (en forma de esquistocitos) a causa del paso de estos a través del trombo, y trombocitopenia como resultado del consumo de plaquetas para la formación de trombos.

Las patologías que pueden producir MAT son las siguientes:

- **Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP)** hereditaria o adquirida. Es una enfermedad causada por la deficiencia severa

de la metalo-proteasa ADAMTS13 (cuando la actividad de esta es < 10%). La función de este enzima es unirse a los multímeros del factor de Von Willebrand (FvW) con los vasos sanguíneos y degradarlos. El déficit de esta proteasa hace que el FvW no se degrade adecuadamente y se mantengan los microtrombos por la acumulación de plaquetas.

- **Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).** Este trastorno se expresa por una desregulación del sistema del complemento. En esta enfermedad se produce una activación incontrolada de la vía alternativa del complemento por no disponer del gen inhibidor PIG-A.
- **Síndrome hemolítico urémico (SHU)**
 - **SHU por la toxina Shiga.** Esta toxina producida por la bacteria *Shigella dysenteriae* y algunos serotipos de *Escherichia coli* como O157:H7 y O104:H4. Estas sustancias provocan un daño directo en las células epiteliales del riñón y las células vasculares, dando lugar a anemia hemolítica.
 - **SHU atípica:**
 - Primaria: debida a alteraciones del complemento.
 - Secundaria: embarazo asociado a preclamsia, hipertensión, trastorno del metabolismo de la vitamina B12, enfermedades autoinmunitarias, trasplante de medula ósea o de órgano sólido e inducido por fármacos.

La MAT producida por fármacos se clasifica en dos tipos: inmunomediadas y no inmunomediadas.

a) Inmunomediadas

El fármaco es el inductor de la formación de anticuerpos que reaccionan con plaquetas, neutrófilos y/o células endoteliales, dando lugar a un daño microvascular por la formación de microtrombos. Para que los anticuerpos puedan actuar, requiere de la presencia continua en circulación del fármaco al que se unen. Por este motivo, cuando el fármaco se ha eliminado del organismo no se produce más daño, aunque las recuperaciones son lentas y, en algunos casos, irreparables. Los síntomas que acompañan a estos efectos adversos comienzan repentinamente y se presentan como temblores, fiebre, náuseas y vómitos.

b) No inmunomediadas

En este apartado se incluyen el resto de fármacos que causan MAT por procesos en los cuales el sistema inmunitario no está implicado y se produce una lesión directa sobre el tejido al que los fármacos se unen. Estos efectos indeseables se pueden dar por dosis acumuladas de fármacos (como en ciclos de quimioterapia) o por exposición única al fármaco (como consumo de drogas ilegales y mórficos). Se desarrolla de forma gradual, durante semanas y/o meses, y los síntomas que acompañan son debilidad, cansancio, hipertensión y daño renal.

En el caso de los CNI, la MAT es una complicación no inmunomediada ni dosis-dependiente, poco frecuente pero potencialmente fatal en el trasplante de órgano sólido y médula ósea. La incidencia es del 4-15% con ciclosporina y entre el 1-4% de los pacientes tratados con tacrolimus. Se debe considerar su diagnóstico en pacientes tratados con estos fármacos que presentan deterioro de la función renal y anemia sin causa justificable.

Los mecanismos por los cuales los CNI pueden producir MAT son: 1) pérdida del equilibrio entre péptidos vasodilatadores, como prostaglandinas (PG) E2 y prostaciclina (PGI2) y péptidos vasoconstrictores (tromboxano A2 y endotelina), lo cual resulta en vasoconstricción arteriolar, isquemia renal y lesión endotelial; 2) inducción de la agregación plaquetaria, la acción procoagulante y antifibrinolítica; y 3) activación de la vía alternativa del complemento, con la consecuente producción de micropartículas por las células endoteliales.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el componente C5 del sistema del complemento utilizado para tratar la MAT de diferente etiología. No obstante, su uso no está indicado en ficha técnica para este síndrome. Las indicaciones aprobadas son para tratar la HPN, SHU, miastenia gravis y neuromielitis óptica.

En el caso de la MAT debido a fármacos, retirar el agente inmunosupresor puede ayudar a resolver este efecto adverso. No obstante, se tiene que añadir otro fármaco para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Para ello, belatacept es un fármaco inmunosupresor indicado para la profilaxis del rechazo agudo renal, juntamente con corticoides y ácido micofenólico, y se presenta

como una alternativa para aquellos pacientes en los cuales no están indicados los CNI. Se trata de una proteína que bloquea el enlace CD28:CD80/CD86, evitando la señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T.

Plan

El 3/8/2019, debido a que el filtrado glomerular no mejora, se inicia de forma empírica metilprednisolona 500 mg en bolo durante 3 días seguidos. Sin embargo, el paciente continúa con una mala respuesta al tratamiento con corticoides, con una creatinina que llega a 3,6 mg/dl, por lo que el día 7/8/19 se programa un biopsia renal compatible con MAT aguda.

- TTP → ADAMT13 negativo.
- HPN → proteína de anclaje GPI positivos.
- SHU infecciosa → toxina Shiga negativa.
- Enfermedad sistémica → afectación exclusivamente a nivel renal.

Se piensa que las dos opciones más probables son: una recidiva de su enfermedad de base, el síndrome antifosfolípido o bien por toxicidad de CNI (tacrolimus).

Durante el tratamiento inmunosupresor con CNI, el paciente mantiene niveles de tacrolimus entre 5,6-11,6 ng/ml. Aunque se ha demostrado que la toxicidad de tacrolimus no es dosis-dependiente, se decide disminuir la dosis para mantener niveles alrededor de 5 ng/ml.

Mientras se espera a los resultados definitivos, se realizan cinco sesiones de plasmaferesis. Sin embargo, debido a ausencia de mejoría, se inicia tratamiento con eculizumab con una dosis de 900 mg los días 16/8/19 y 23/8/19.

El estudio completo demuestra que su enfermedad de base está controlada, con lo cual se considera que el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus es el responsable de la MAT. Delante de la evidencia de deterioro de la función renal, además de anemia y trombocitopenia sin otra causa justificable, se decide suspender el tacrolimus e iniciar belatacept.

La pauta de inducción de belatacept consiste en 10 mg/kg los días 1 y 5, después la semana 2 y 4, seguida de una administra-

ción los meses 2 y 3. Actualmente, el paciente se encuentra en fase de mantenimiento con una dosis de 5 mg/kg de belatacept, administrada mensualmente en el Hospital de Día Polivalente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

España, con una de las tasas de trasplante más elevadas del mundo y con tendencia incremental, se sitúa como referente mundial en este ámbito, siendo el trasplante renal el más frecuente.

La supervivencia del injerto ha aumentado en los últimos años y la terapia inmunosupresora continúa siendo uno de los factores que condiciona el éxito del trasplante. Existe una gran complejidad en los regímenes de dosificaciones de los inmunosupresores; por este motivo, el abordaje de estos pacientes tiene que hacerse de forma individualizada y se debe trabajar con un equipo multidisciplinar. En este sentido, el farmacéutico, como profesional experto en el medicamento, puede aportar un valor añadido para conseguir el equilibrio que permita evitar el rechazo del injerto, pero al mismo tiempo minimizar las complicaciones asociadas a los fármacos inmunosupresores.

El sistema inmunológico coopera con el resto de elementos de nuestro organismo. La MAT es un proceso complejo que deriva del desequilibrio del sistema inmunológico, la coagulación y el sistema del complemento. Se presenta como una lesión patológica de los vasos sanguíneos, siendo el riñón uno de los órganos principalmente afectados. La MAT puede ser producida por diversas patologías como TTP, HPN o SHU. La MAT inducida por fármacos es un fenómeno poco frecuente, pero muy grave, que se puede originar por diversos mecanismos.

La MAT inducida por inhibidores de la calcineurina, producida por un mecanismo no inmunomediado e independiente de la dosis, puede tener consecuencias graves en pacientes con trasplante renal. En estos casos, retirar el agente causante puede ayudar a resolver la patología.

Eculizumab actúa sobre el sistema del complemento y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la MAT. La posología utilizada en la literatura es muy heterogénea y son necesarios más estudios para determinar cuál es la pauta óptima.

Belatacept es un inmunosupresor de segunda línea que se presenta como una buena alternativa cuando los inhibidores de la calcineurina no estén indicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Tamajón L, Rufino Hernández JM, Marrero DH. Evaluación del receptor de trasplante renal. *Nefrología al Día*. 2020. p. 699-715.
2. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(3): 273-424.
3. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(2): 0-272.
4. Román E, Mendizábal S, Jarque I, de la Rubia J, Sempere A, Morales E, et al. Microangiopatía trombótica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable. *Nefrología*. 2017; 37(5): 478-91.
5. Tamajón LP. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal manejo posoperatorio. *Nefrología al Día*. 2020.
6. Salinas FO, Santos JP, Mateu LP. Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología al Día*. 2020.
7. Abbas F, Kossi M El, Kim JJ, Sharma A, Halawa A. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in de novo and recurrent disease. *World J Transplant*. 2018; 8(5): 122-41.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant [Internet]*. 2009 Nov; 9: S1-S155.
9. Bouarich H, Fernández Rodríguez ML, Blasco Martínez A. Microangiopatías trombóticas. *Medicine*. 2019; 12: 4823-30.
10. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, et al. Guías Europeas sobre manejo y evaluación de receptores y donantes renales. *Nefrología*. 2014; 34(3): 273-424.
11. OCATT. Organització Catalana de Trasplants. Balanç 2019. [Internet]. Disponible en: <http://trasplantaments.gencat.cat>

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CRÍTICO

Jaime Barceló Vidal, Xenia Fernández Sala
Hospital del Mar. Barcelona

Revisor

Daniel Echeverría Esnal
Hospital del Mar. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El paciente crítico se caracteriza por un desequilibrio de uno o más sistemas fisiológicos, presenta un riesgo actual o potencial de vida y que este proceso es potencialmente reversible. Se encuentra sometido a técnicas de monitorización, vigilancia, manejo y soporte vital avanzado, y se puede tratar de un paciente pluripatológico y multifactorial.

Hay varios aspectos del paciente crítico donde el farmacéutico puede tener un papel significativo. Por un lado, la insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente en el paciente crítico. Suele aparecer asociada a otras disfunciones orgánicas en el contexto de un síndrome de disfunción multiorgánica. Con frecuencia, el manejo de la insuficiencia renal aguda requiere técnicas de reemplazamiento renal que pretenden sustituir la filtración renal alterada.

El paciente crítico presenta un estado hipermetabólico como respuesta a la agresión recibida, lo que conduce a un rápido proceso de desnutrición. Aquellos pacientes que no podrán alimentarse durante un periodo mayor a 5-7 días, estaría indicado recibir soporte nutricional especializado.

Asimismo, el paciente crítico puede presentar un estado hiperdinámico y con frecuencia se observa un aumento del aclaramien-

to renal, con un potencial incremento de la eliminación de ciertos fármacos, con el riesgo de infradosificación.

Existen varios factores que contribuyen al desarrollo de infecciones nosocomiales en estos pacientes, como la malnutrición, la sedación profunda, la ventilación mecánica prolongada y la monitorización invasiva, entre otros. Asimismo, ciertos cambios fisiopatológicos alteran los parámetros PK/PD de los fármacos, condicionando sobre todo el régimen de dosificación de los antibióticos.

A continuación, se describe el caso de una paciente ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y su evolución en dicha Unidad.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 55 años que ingresa de forma programada a la Unidad de Nefrología para una intervención de anastomosis arterial de injerto renal por estenosis de la arteria renal. No refiere alergias medicamentosas conocidas. Fumadora de medio paquete/día.

La paciente presenta los siguientes antecedentes médicos:

- Enfermedad renal crónica de etiología no filiada. Trasplante renal de donante vivo (el mes previo). En tratamiento con tacrolimus, ácido micofenólico, prednisona y valganciclovir profiláctico (450 mg/48 h).
- Hipertensión arterial de difícil manejo, requiriendo hasta 5 fármacos distintos para su control desde el trasplante (amlodipino, bisoprolol, doxazosina, furosemida y torasemida).
- Diabetes corticoidea postrasplante, en tratamiento con linagliptina.
- Dislipemia tratada con simvastatina.
- Espondilitis anquilosante sin tratamiento.
- Síndrome de las piernas inquietas. En tratamiento con parches de rotigotina.

Las ecografías postrasplante muestran un patrón *doppler* sugestivo de estenosis de la arteria renal del riñón trasplantado, por lo que se decide ingresar a la paciente a cargo de Nefrología para la anastomosis.

Durante la intervención, la paciente sufre un shock hemorrágico por sangrado masivo, requiriendo hasta siete concentrados de hematíes, dos unidades de plasma fresco y un *pool* de plaquetas.

Posteriormente, pasó a cargo del Servicio de Anestesia y Reanimación. Destaca la presencia de hiperpotasemia mantenida incluso con medidas de redistribución, acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda por la estenosis de la arteria renal y probable necrosis tubular aguda, por lo que se decide iniciar diálisis convencional.

Pasados 10 días desde el ingreso, la paciente presenta deposiciones melénicas con anemización de 2 puntos respecto a la analítica previa, por lo que es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se suspende la administración de bemiparina y se realiza de manera urgente una endoscopia digestiva alta. Se orienta como una esofagitis grave, posiblemente de causa infecciosa, y en base a la inmunosupresión postrasplante se plantea el *Citomegalovirus* como posible agente causal.

A los pocos días de ingresar en la UCI, se realiza una laparotomía exploradora donde se evidencia una perforación a nivel de ciego con evisceración contenida. El equipo médico realiza una interconsulta a Farmacia solicitando el inicio de una nutrición parenteral total (NPT).

En primer lugar, realizamos una valoración nutricional, registrando la edad, el peso y la talla de la paciente. Se registra una albúmina sérica basal de 1,6 g/dl, por lo que se definiría como una hipoalbuminemia grave. No constan alergias alimentarias y el criterio diagnóstico de malnutrición según la ESPEN de 2015 da negativo.

Por otro lado, por ambos métodos de cribado de desnutrición (MUST y NRS 2002) se obtiene un riesgo alto de desnutrición.

El consumo energético basal, calculado por la fórmula de Mifflin-St. Jeor, da un valor cerca de 1.100 Kcal. También se recalculan los requerimientos hídricos estándar.

En base a la valoración nutricional, se diseña la siguiente nutrición parenteral de 1.000 ml aportando 21,8 Kcal T/kg y una carga proteica de 0,8 g/kg.

<i>NPT VOL = 1.000 ml</i>
1100 Kcal NP
Proteínas 50 g
Glucosa 150 g
Lípidos 50 g
Na = 40 mEq
K = 0 mEq
Ca = 9 mEq
Mg = 10 mEq
P = 0 mmol
Vitaminas
Oligoelementos alternos

Aproximadamente a la semana de iniciar la NPT, se decide iniciar hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC). En ese momento, se reajusta la NPT teniendo en cuenta el inicio de la ventilación mecánica, la HDFVVC y la sedación con propofol.

Se recalcula el consumo energético en reposo en enfermo en ventilación mecánica mediante la fórmula de Penn State. Se aumenta la aportación proteica a 1,5 g/kg, reduciendo la calórica. También se aumenta el fosfato a 25 mmol (0,42 mmol/kg).

Una semana más tarde se retira la HDFVVC y posteriormente la NPT por progresión a la dieta oral.

Bajo la sospecha de una esofagitis grave por *Citomegalovirus* (CMV) se inició ganciclovir ajustado a función renal. Posteriormente, dada la negatividad de la PCR de CMV y positividad de hemocultivos por una *E. coli*, este se sustituyó por valganciclovir profiláctico y se añadió meropenem a razón de 1 g/24 h.

Dado el empeoramiento del estado general, se realizó un TAC donde se evidenciaron signos de neumoperitoneo. Dos días más

tarde, y a consecuencia de un aumento del dolor abdominal y neumoperitoneo, se extrajeron muestras de líquido peritoneal donde se observó un crecimiento de *E. faecium*, por lo que se añadió linezolid 600 mg/12 h endovenosos a la terapia antimicrobiana.

Bajo un empeoramiento de la función respiratoria y un aumento de la densidad pulmonar con ocupación del lóbulo derecho, se extrajo líquido pleural para cultivar, donde crecieron colonias de *S. enterica*, orientado como una posible translocación bacteriana, por lo que se mantuvo la terapia antimicrobiana con meropenem junto al linezolid.

Después de casi una semana de tratamiento antibiótico se inició HDFVVC, por lo que se recomendó un aumento empírico de la dosis de meropenem a 1 g/8 h en infusión extendida, y por lo que se solicitaron niveles plasmáticos de antibióticos con el objetivo de realizar un mejor ajuste posológico, en un paciente crítico ventilado sometido a terapias continuas de reemplazamiento renal.

Los niveles plasmáticos en concentración valle de meropenem resultaron de 1,9 µg/ml, mientras que las concentraciones valle pre- y postfiltro de linezolid fueron de 3,5 y 3 µg/ml respectivamente.

Siguiendo la evidencia disponible referente al mejor índice PK/PD predictor de eficacia en betalactámicos en paciente crítico, la dosis de meropenem podría haber sido aumentada, ya que aun haber aumentado la dosis empíricamente a 1 g/8 h en infusión extendida, la concentración valle de meropenem estaba ligeramente por debajo del punto de corte que presentaba la *S. enterica* (CMI ≥ 2 µg/ml). Al obtener los resultados una vez ya había finalizado el tratamiento con meropenem, no hubo ningún ajuste de dosis.

Referente a las concentraciones de linezolid, se encontraban dentro de los márgenes de eficacia descritos sin riesgo aumentado de toxicidad hematológica (2-7,5 µg/ml), por lo que se mantuvo la misma posología (CMI *E. faecium* para linezolid = 2).

Finalmente, la función renal y situación clínica del paciente mejoraron, pudiendo así retirar la HDFVVC y el paciente fue dado de alta a la planta de Nefrología.

DISCUSIÓN

La aportación hipocalórica intencionada manteniendo una aportación óptima de proteínas al paciente crítico se conoce como *permissive underfeeding*. La estrategia de hipoalimentar a los pacientes críticos adultos, manteniendo una aportación proteica adecuada, no se ha asociado a una menor mortalidad en comparación con los pacientes que reciben una aportación calórica estándar.

En cuanto a las calorías recomendadas, tanto la ESPEN como la ASPEN recomiendan alrededor de unas 20 kcal/kg o alrededor de un 80% de los requerimientos, durante los primeros días en caso de riesgo nutricional elevado.

Las citoquinas proinflamatorias potencian la liberación de hormonas catabólicas, como el glucagón, las catecolaminas o el cortisol. Estas estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado para movilizar la glucosa hacia tejidos y células que la requieren como fuente primaria de energía (el sistema nervioso central y las células sanguíneas).

Desgraciadamente, las reservas de glucógeno se agotan y los lípidos y las proteínas endógenas se convierten en la principal fuente de sustrato de energía oxidativa. Por tanto, en el paciente crítico hay una degradación a gran escala de las proteínas en ausencia de una fuente externa de glucosa. Los carbohidratos son el sustrato preferente para la producción de energía, pero en el paciente crítico es común la hiperglucemia y la resistencia a la insulina. La hiperglucemia también es causada por el aumento de la producción endógena de glucosa y la disminución de la absorción. El exceso de la aportación de glucosa se asocia a un aumento de la producción de CO₂, de la lipogénesis y de los requerimientos de insulina.

En cuanto a las dosis recomendadas, se aconseja suministrar como mínimo 2 g/kg, no superando los 4 g/kg, con el objetivo de obtener niveles de glucosa en sangre < 180 mg/dl. Por otra parte, las proteínas son la principal fuente de energía durante la fase de estrés catabólico. En los pacientes críticos es característico un catabolismo proteico con una consecuente pérdida de masa magra.

Se favorece la síntesis de proteínas de fase aguda positivas, como la PCR o la haptoglobina, y en cambio se disminuye la producción de las proteínas de fase aguda negativas como la albúmina sérica y la prealbúmina. Por tanto, sus valores estarían interferidos por otros factores y posiblemente no serían unos buenos marcadores del estado nutricional del paciente crítico.

Un elevado aporte proteico puede ayudar a contrarrestar parte del catabolismo proteico y, por tanto, está recomendado el aporte mínimo de 1,2-1,3 g/kg.

En cuanto a los lípidos, su metabolismo se ve modificado en los pacientes críticos y aparece con frecuencia hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia. En pacientes críticos están recomendadas las emulsiones lipídicas de 3ª generación, como el SMOF. La incorporación de ácidos grasos omega 3, con la inclusión del aceite de pescado, permite modular la inflamación y la inmunosupresión de estos pacientes. Asimismo, la ratio de ácidos grasos omega 6/omega 3 próximo a 1 presente en las emulsiones lipídicas de tercera generación, también favorece el efecto antiinflamatorio.

Es importante tener en cuenta, en los pacientes que se encuentran sometidos a técnicas de reemplazo renal, que el uso de anticoagulantes basados en citratos son una fuente significativa de calorías. Además, se produce una importante pérdida de proteínas, por lo que sería conveniente evitar la restricción proteica. De hecho, se recomienda incrementar el aporte proteico aproximadamente unos 0,2 g/kg. En cuanto a los electrolitos, se producen importantes pérdidas de fosfato, potasio y en menor grado de magnesio, por lo que se recomienda una suplementación adicional.

Cabe recordar que en los pacientes que se les administra propofol, este proporciona una carga calórica de 1,1 kcal/ml y se debería tener en cuenta en los cálculos de la nutrición.

El paciente crítico presenta una serie de alteraciones que pueden alterar la absorción, metabolismo, distribución y eliminación de los fármacos; por un lado, la mayoría de los pacientes se encuentran bajo una situación de sepsis. Esta sepsis está caracterizada por provocar daño endotelial que favorece el desplazamiento de líquido al espacio extravascular. Asimismo, consecuencia de

este daño vascular encontramos una gran pérdida transcipilar de albúmina que, juntamente con el aumento de catabolismo proteico, resulta en una hipoalbuminemia, y finalmente en la aparición del tercer espacio. Este tercer espacio estará involucrado en el aumento del volumen de distribución de ciertos tipos de fármacos y, en consecuencia, en una disminución de sus concentraciones séricas. Por otro lado, el estado séptico del paciente provocará un aumento del rendimiento cardíaco y supondrá la necesidad de administración de drogas vasoactivas, favoreciendo así el aclaramiento de fármacos.

A esta situación se le añade que un gran número de pacientes tienen la necesidad de estar sometidos a técnicas de soporte y manejo vital avanzado, consecuencia del desequilibrio de uno o más sistemas fisiológicos. Nos encontramos en situaciones de insuficiencia renal o hepática donde la eliminación y metabolismo de los fármacos se ven comprometidos, pudiendo encontrarnos en situaciones de concentraciones supratrapéuticas debido a la baja eliminación de fármacos. Consecuente a las técnicas de soporte vital avanzado como la ventilación mecánica o las técnicas de depuración extrarrenal, nos encontramos que el aclaramiento y volumen de distribución de los fármacos pueden estar aumentados.

En el caso de los antimicrobianos y el paciente crítico, donde es vital lograr concentraciones terapéuticas para alcanzar la eficacia terapéutica, así como evitar la sobreexposición para evitar toxicidades, son de gran ayuda los conocimientos de PK/PD, ya que se trata de pacientes con una alta variabilidad inter e intraindividual.

Referente a nuestro paciente, se solicitaron niveles plasmáticos de linezolid y meropenem por el hecho de ser un paciente crítico con alteración de la función renal y estar sometido a HDFVVC.

Existen dos factores determinantes referentes a las técnicas de depuración extrarrenal que alteran la eliminación de fármacos: las características del propio fármaco y las de la propia técnica.

- Características del fármaco: la tasa de extracción de un fármaco aumentará, así como más hidrosoluble, menos unión a proteínas plasmáticas (UPP), menor volumen de distribución y mayor peso molecular tenga.

- Características de la técnica: en función del material del filtro de la membrana y la afinidad de los fármacos a esta habrá una retención u otra. Por otra parte, a mayor tasa de filtración y sesiones más prolongadas, habrá más eliminación.

Respecto al meropenem, se trata de un betalactámico hidrófilo, con un volumen de distribución y una UPP relativamente bajos (0,20 L/kg y < 20% respectivamente), por lo que lo hace susceptible de una alta tasa de eliminación por parte de las técnicas de depuración extrarrenal como la HDFVVC. El meropenem es un antibiótico cuya eficacia en el paciente crítico está relacionada con las concentraciones plasmáticas por encima de la CMI el 100% del intervalo posológico. En el caso de nuestro paciente, que pese a tener un filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min y recibir una dosis de 1 g/8 h en infusión extendida, se observa un fuerte aclaramiento por parte del hemofiltro, resultando en unas concentraciones mínimas de 1,9 µg/ml, lo que podría comprometer su eficacia terapéutica.

En el caso del linezolid, vemos que es un fármaco amfifílico y que, aunque presenta una UPP similar al meropenem, su volumen de distribución es prácticamente 3 veces superior (0,7 L/kg). Su eficacia también está relacionada (en el caso de pacientes críticos) con concentraciones plasmáticas por encima de la CMI el 100% del intervalo posológico. En nuestro caso se solicitaron niveles pre- y postfiltro, resultando en 3,5 y 3 µg/ml, respectivamente, mostrando así una baja tasa de extracción de linezolid por parte del hemofiltro y sin requerir ajuste de dosis, ya que se cumplía el índice PK/PD predictor de eficacia.

En conclusión, en los pacientes críticos estaría indicado un soporte nutricional hipocalórico e hiperproteico para contrarrestar el catabolismo proteico. En el caso de que el paciente se encuentre sometido a técnicas de reemplazo renal, sería necesaria una suplementación proteica, así como de fosfato, magnesio y potasio. La función renal alterada y la alteración de los parámetros PK/PD puede afectar a la dosificación de ciertos fármacos. Por último, concluir que son necesarias estrategias para optimizar el tratamiento antiinfeccioso en los pacientes críticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019; 38(1): 48-79.
2. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40: 159-211.
3. Casaer MP, Ziegler TR. Nutritional support in critical illness and recovery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(9): 734-45.
4. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2015; 372(25): 2398-408.
5. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva.* 2015; 39(9): 563-72.
6. Maynar J, Sánchez Izquierdo JA. Dosificación de fármacos durante los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre. *NefroPlus.* 2010; 3(3): 20-6.
7. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, et al. Effect of obesity on the population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(11): 6550-7.

