

Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2020-2021
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores:

Jorge del Estal Jiménez
Míriam Casellas Gibert
Alejandro Sanjuán Belda
Laura Borràs Trias



Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA

HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2020-2021
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores

Jorge del Estal Jiménez

Vocal de residentes de la SCFC (2019-2021)

Miriam Casellas Gibert

Vocal de residentes de la SCFC (2020-2022)

Alejandro Sanjuán Belda

Vocal de residentes de la SCFC (2021-2023)

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.

© 2022 Ergon®
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).
Berruguete, 50. 08035 Barcelona.

ISBN: 978-84-19230-32-4
Depósito Legal: M-18009-2022

PRÓLOGO

Este año 2022 se conmemora el 150 aniversario de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, una institución que ha evolucionado de forma paralela al enorme progreso experimentado por las ciencias de la salud y con la consolidación en nuestro país de un sistema sanitario referente a nivel mundial. Una de las características singulares de la Academia es su forma de organización en red, de unión cooperativa de distintas especialidades, profesiones y territorios, que permite un enfoque de los problemas de salud desde una perspectiva multidisciplinar y poliédrica, incorporando las características de la diversidad territorial y cultural y poniendo especial énfasis en la cooperación y no en la competitividad. La *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* (SCFC), que se creó en 1984, comparte esta visión de cooperación con el resto de sociedades científicas de la academia, pero también como sociedad, ya que incluye los distintos ámbitos de ejercicio de la farmacia clínica en nuestro sistema sanitario, la farmacia comunitaria, la farmacia de atención primaria y la farmacia hospitalaria. Todo ello hace posible, y aunque hay todavía oportunidades y margen de mejora, establecer colaboraciones y conexiones enriquecedoras entre profesionales de distintos ámbitos y disciplinas.

En este contexto, la SCFC apuesta por la formación continuada como una actividad básica para el desarrollo profesional y del conocimiento, donde los casos clínicos son también una muestra de la colaboración y trabajo multidisciplinar de la farmacia clínica con el resto de las especialidades sanitarias. Este libro de casos clínicos es un reflejo de las sesiones presentadas por los farmacéuticos residentes en Farmacia Hospitalaria en el *Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia 2020-2021*. Este curso está acreditado por la Fundació Institut Interuniversitari InterAc Salut, una fundación nacida en el seno de la Academia y que nos proporciona como comunidad científica un reconocimiento universitario de esta actividad.

Llevamos dos años en los que las actividades de la sociedad en general, y también de la SCFC, están condicionadas por la evolución de la pandemia por Covid-19. Vivimos un momento de necesaria transformación del sector sanitario, por una parte, propiciada por la pandemia y por los retos ya presentes que nos acechan, como el envejecimiento de la población o la incorporación de tratamientos complejos y de alto coste como la terapia génica y celular en el arsenal terapéutico. En este sentido, la formación continuada de los profesionales sanitarios es una actividad fundamental para la calidad y seguridad de los servicios sanitarios, así como en el desarrollo profesional de los profesionales.

Los casos clínicos son una herramienta imprescindible para la formación continuada en habilidades clínicas, especialmente importante para los profesionales que trabajan con el objetivo de mejorar la salud de las personas proporcionando a los pacientes tratamientos farmacológicos eficientes, seguros y de calidad. Los casos aquí publicados han sido seleccionados y desarrollados por farmacéuticos clínicos de distintos hospitales docentes, y están planteados con la visión de dar valor asistencial a las actividades clínicas. Reflejan también la contribución del farmacéutico clínico al equipo multidisciplinar y multiprofesional en la atención de los pacientes.

Agradecer a todos los autores de los casos clínicos su compromiso con la SCFC y la calidad en la atención sanitaria, así como el esfuerzo que han realizado para adaptar sus trabajos al formato de este libro. También agradecer la colaboración de sus tutores en la revisión de los textos y la dedicación de los profesores de las sesiones de casos clínicos del *Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia 2020-2021*.

Esta edición es la novena del libro de Casos Clínicos de Residentes de Farmacia Hospitalaria, una iniciativa ya consolidada entre las actividades de la SCFC, y a la que hay que reconocer el esfuerzo de los vocales de residentes y el resto de miembros de la Junta de la SCFC. También a AstraZeneca por su apoyo, por apostar por un proyecto que tiene como objetivo el desarrollo de la farmacia clínica y la generación de conocimiento, contribuyendo así a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Josep Maria Guiu Segura

Secretario de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica

SUMARIO

Caso clínico 1

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES: UN CASO COMPLEJO	1
María Larrosa García, Alba Pau Parra	

Caso clínico 2

ADAPTACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL SEGÚN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA	13
Núria Jorba Bertran, David Medina Catalán	

Caso clínico 3

BROTE EN ENFERMEDAD DE CROHN: MÁS ALLÁ DE LOS CORTICOIDES	23
Rosa Rodríguez Mauriz, Alba Sosa Pons	

Caso clínico 4

MANEJO DE LA COLITIS ULCEROSA REFRACTARIA EN PEDIATRÍA: A PROPÓSITO DE UN CASO	33
Aina Font i Barceló	

Caso clínico 5

ENDOCARDITIS INFECCIOSA: EN BÚSQUEDA DEL CULPABLE	45
Cristina Díez Vallejo, Queralt López Noguera	

Caso clínico 6

EL RETO DEL SIGLO XXI: LA CRONICIDAD	57
Carla Codina Jiménez, Ester Valls Sánchez	

Caso clínico 7

ANTE LA DUDA, VITAMINAS	67
María Margalida Mestre Ribot, Rubén González García	

Caso clínico 8

UNA PICADURA INOPORTUNA 75

Paula Castro Salinas, Virginia Charques Trallero

Caso clínico 9

CRITICAL CARE THINKING 85

Jorge del Estal Jiménez, Alejandro Sanjuán Belda

Caso clínico 10

NEUMOLOGÍA: MICOSIS PULMONAR 95

Inés Ángela García del Valle

Caso clínico 11

ECULIZUMAB EN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

ASOCIADA AL TRASPLANTE DE PROGENITORES

HEMATOPOYÉTICOS EN PEDIATRÍA 103

Laura Gómez Ganda, Ariadna Gracia Moya

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES: UN CASO COMPLEJO

María Larrosa García, Alba Pau Parra
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Revisora

Anna Farriols Danés
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los linfomas periféricos de células T son un grupo heterogéneo de linfoma no Hodgkin agresivo, que representa aproximadamente el 10% de los linfomas no Hodgkin en Estados Unidos y Europa. Dentro de estas enfermedades linfoides se encuentra el linfoma anaplásico de células grandes (LACG), producido por células T periféricas CD30+ poco diferenciadas con alta capacidad proliferativa, que representa aproximadamente un 2-3% de las neoplasias linfoides y un 9% del total de linfomas clínicamente agresivos⁽¹⁾. Dentro del LACG sistémico existen dos subtipos, según la expresión de la proteína ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*): ALK+ o ALK-. En ambos tipos de LACG hay expresión del receptor CD30 en la superficie celular⁽²⁾. El LACG ALK- se caracteriza por la afectación de ganglios periféricos de gran tamaño, especialmente en las regiones cervical y axilar, pudiendo diseminarse hacia regiones extraganglionares, como huesos, médula ósea, tejido subcutáneo, pulmones, bazo e hígado. La supervivencia a los 5 años de los pacientes ALK-negativo es del 33-49%⁽³⁾. Un 40-65% de los pacientes con LACG sistémico desarrollan enfermedad recurrente y existen pocas terapias efectivas para la enfermedad en recaída o refractaria. El tratamiento habitual del LACG sistémico consiste en esquemas de quimioterapia similares a los de otros linfomas agresivos; sin embargo, parece presentar una menor tasa de res-

puesta. Los linfomas ALK- tienen mal pronóstico, a pesar de tratarse con quimioterapia basada en antraciclinas e, incluso, después de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). No existe un tratamiento estandarizado en el caso de la recaída, ni evidencia suficiente de tratamientos utilizados después de un trasplante⁽⁴⁾.

Las toxicodermias son un grupo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que incluyen aquellas manifestaciones cutaneomucosas consecuencia de la exposición a un fármaco, mediadas por mecanismos inmunológicos o idiosincráticas. El síndrome de Stevens-Johnson constituye una forma grave y potencialmente letal de toxicodermia. Entre los fármacos más frecuentemente relacionados con toxicodermia se encuentran las penicilinas, tiazidas, sulfamidas, anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos y alopurinol. El síndrome de Lyell ocular es una enfermedad exfoliativa relacionada con una reacción de hipersensibilidad de tipo III, que cursa con conjuntivitis y fotofobia. Las úlceras corneales presentan un elevado riesgo de infección y cicatrización lenta, pudiendo provocar fibrosis y pérdida de visión crónica⁽⁵⁾.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 63 años sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos, Testigo de Jehová. En agosto de 2019 consultó por una tumoración en la axila izquierda asociado a dolor. Tras realización de una tomografía por emisión de positrones (PET/TC) y biopsia ganglionar, se diagnosticó de síndrome linfoproliferativo LACG ALK-, CD30+, estadio IIIA IPI3, con afectación de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma y sin afectación sistémica. Dado que el paciente rechazó el TPH por cuestiones religiosas, se inició primera línea de tratamiento según esquema EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina)⁽⁴⁾, administrándose tres ciclos hasta que se detectó progresión de la enfermedad en diciembre de 2019. Se inició una segunda línea con brentuximab-vedotina, con progresión tras 3 ciclos en mayo de 2020. La tercera línea de tratamiento consistió en la inclusión en el ensayo clínico (EC) AFM13-202, basado en un anticuerpo biespecífico (anti CD30+/CD16+), evidenciándose también progresión. Se inició una cuarta línea de tratamiento con GemOx (gemcitabina 1.000 mg/m² y oxa-

lipplatino 100 mg/m² cada 14 días). En la visita previa al tercer ciclo de esta cuarta línea se detectó una reacción cutánea grave que se orienta como un posible síndrome paraneoplásico vs RAM. Se confirma que se trata de una toxicodermia con afectación ocular (síndrome de Lyell), requiriendo ingreso hospitalario para manejo sintomático y suspensión de quimioterapia. Se identificó la gemcitabina como agente causal de la toxicodermia y se notificó la RAM mediante el sistema de Tarjeta Amarilla. Ante la progresión de la enfermedad y dada la ausencia de respuesta a corticoides, se valoró el uso de ciclofosfamida como tratamiento para el linfoma e inmunosupresor para el manejo de la toxicodermia.

PROBLEMA TERAPÉUTICO 1: SELECCIÓN DE SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN TESTIGO DE JEHOVÁ

Subjetivo

El paciente rechaza TPH y transfusiones. El uso de quimioterapia agresiva supone un dilema ético puesto que implica un posible requerimiento transfusional.

Objetivo

En el PET/TC se confirma progresión de la enfermedad y requerimiento de otra línea de tratamiento.

Análisis

El tratamiento de elección en segunda línea para el LACG es un EC (Tabla I), pero el paciente no cumple los criterios de inclusión en los EC disponibles, ya que no acepta transfusiones⁽⁵⁾.

Dentro de las opciones de tratamiento recomendadas, se considera que brentuximab-vedotina (anticuerpo conjugado dirigido al receptor CD30) es un tratamiento poco agresivo relacionado con baja mielosupresión, pudiendo ser una buena alternativa en este paciente. La Comisión Farmacoterapéutica de Medicación Hospitalaria de Dispensación ambulatoria del CatSalut considera el uso de brentuximab-vedotina en pacientes no sometidos a TPH con LACG CD30+ refractarios o en recaída tras dos líneas de quimioterapia, con ECOG 0-2 y ≤ 65 años.

Tabla I. Opciones recomendadas como segunda línea de tratamiento del LACG ALK- en pacientes no candidatos a TPH⁽⁶⁾.

<i>SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY (no intention to transplant)</i>
• Clinical trial preferred
Preferred regimens (alphabetical order) • Belinostat • Brentuximab vedotin for CD30+ AITL • Romidepsin
Other recommended regimens (alphabetical order) • Alemtuzumab • Bendamustine • Bortezomib (category 2B) • Cyclophosphamide and/or etoposide (IV or PO) • Cyclosporine • Duvelisib • Gemcitabine • Lenalidomide • Pralatrexate • RT

Plan

Se solicita el uso de brentuximab-vedotina a la Comisión de Farmacia como indicación no autorizada, al ser una segunda línea de tratamiento (primera línea de rescate). El tratamiento es aprobado y se inicia dosis de 1,8 mg/kg cada 21 días.

PROBLEMA TERAPÉUTICO 2: TOXICODERMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS, IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSAL

Subjetivo

El paciente refiere dolor y molestias en el brazo en el que recibió quimioterapia; posteriormente reporta prurito, molestias en los ojos y dolor en la mucosa oral.

Objetivo

Se detectan signos de reacción alérgica, rash y eritema generalizado en tronco y extremidades superiores. Se realiza un *punch* cutáneo que confirma toxicodermia.

Análisis

Los linfomas periféricos de células T pueden provocar afectación dermatológica; la presencia de células T patógenas en las lesiones de la piel se confirma con una biopsia o *punch* cutáneo.

Ante una toxicodermia confirmada, es necesario retirar el agente causal de la RAM. Para identificarlo, debe realizarse un estudio pormenorizado de los tratamientos activos, la fecha de inicio de estos y el riesgo de toxicidad dermatológica asociado a cada uno de ellos (Tabla II).

Plan

Se realizan las siguientes recomendaciones:

- Cotrimoxazol: suspender y sustituir por profilaxis con pentamida inhalada.
- Gabapentina: suspender hasta remisión de síntomas.
- Omeprazol: suspender hasta remisión de síntomas. Valorar sustituir por famotidina en caso de molestias gastrointestinales.
- Alopurinol: suspender hasta remisión de síntomas. Realizar un control estrecho de la analítica para detectar precozmente la posible acumulación de urea.
- Analgesia (paracetamol, dextetoprofeno, morfina): dada la ausencia de dolor, se recomienda suspender hasta remisión de síntomas.
- GemOx: suspender hasta remisión de síntomas.

PROBLEMA TERAPÉUTICO 3: TOXICODERMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS, MANEJO DE LOS SÍNTOMAS

Subjetivo

A pesar del tratamiento corticoideo, el paciente refiere picor en todo el cuerpo, con dolor asociado. No ingiere alimentos por

Tabla II. Evaluación de riesgo de toxicodermia asociado a los tratamientos activos del paciente*.

FÁRMACO	INDICACIÓN	RIESGO TOXICODERMIA	FECHA INICIO	ÚLTIMA ADMINISTRACIÓN
Cotrimoxazol	Profilaxis Pneumocistis jirovecii	Frecuencia no definida. Se han notificado reacciones como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Diciembre 2019	Reciente
Gabapentina	Dolor neuropático	Frecuentes: erupción, prurito, acné. Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson	Febrero 2020	Reciente
Omeprazol	Protección gástrica (uso frecuente de corticoides)	Poco frecuentes: dermatitis, prurito, exantema, urticaria Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	Diciembre 2019	Reciente
Alopurinol	Profilaxis del síndrome de lisis tumoral	Frecuentes: erupción cutánea Raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	Septiembre 2019	Reciente
.../...				

Tabla II (Cont.). Evaluación de riesgo de toxicodermia asociado a los tratamientos activos del paciente*.

FÁRMACO	INDICACIÓN	RIESGO TOXICODERMIA	FECHA INICIO	ÚLTIMA ADMINISTRACIÓN
Paracetamol	Manejo del dolor asociado a adenopatías	Se han notificado muy raramente casos de reacciones graves en la piel	NC	NC
Dexketoprofeno		Muy rara: dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson, más frecuente al inicio del tratamiento	NC	NC
Morfina		Poco frecuente: urticaria	Julio 2019	NC
Gemcitabina	Quimioterapia, linfoma	Muy frecuentes: erupciones cutáneas alérgicas asociadas a prurito Frecuentes: picor Raro: reacciones cutáneas graves con descamación	Más de 30 días	Reciente
Oxaliplatino		Síndrome mano-pie		Reciente

*Información recogida de las fichas técnicas de los fármacos⁽⁷⁾. ND: no disponible.

las molestias de la mucositis. Se siente nervioso, ansioso y no descansa.

Objetivo

Persiste *rash* generalizado, que se extiende por todo el cuerpo. Se detecta irritación en la conjuntiva e inflamación de la mucosa oral. El equipo de dermatología prescribe corticoide tópico para la piel afectada y solución de corticoide tópica para la realización de enjuagues, no disponibles en el centro.

Análisis

Se recomienda manejar el prurito con agentes tópicos, incluyendo lociones frías, anestésicos y antiinflamatorios. La fórmula magistral de acetónido triamcinolona al 0,1% está indicada en caso de trastornos de la piel como dermatitis pruriginosas y erupciones alérgicas⁽⁸⁾.

En caso de prurito que comprometa el descanso, se recomienda el uso preferente de antihistamínicos anti-H1, como la hidroxizina. Estos fármacos tienen como efecto secundario la sedación a nivel central, que es de especial interés en caso de exacerbación nocturna de los síntomas cutáneos. En caso de presentar un descanso nocturno insuficiente, puede plantearse el uso de benzodiazepinas⁽⁹⁾.

La mucositis es una inflamación de la mucosa oral que puede provocar molestias, dolor y aversión a los alimentos. El manejo de este cuadro depende de la gravedad, pudiendo ir desde enjuagues con tomillo hasta la necesidad de utilizar enjuagues con corticoide tópico y lidocaína.

Plan

Se sustituye la crema pautada por Dermatología por la fórmula magistral de triamcinolona acetónido al 0,1% cada 12 horas, en combinación con crema hidratante cada 12 horas, ambas alternas. La solución de corticoide oral prescrita se reemplaza por triamcinolona 0,1% gel oral.

Se recomienda la prescripción de hidroxizina 25 mg y lorazepam 1 mg por la noche para contribuir al buen descanso nocturno. Ade-

más, se sugiere añadir lidocaína oral al tratamiento y se instruye a Enfermería sobre la necesidad de administrarla al menos 1 hora antes de las comidas.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 4: PRESCRIPCIÓN DE POMADA DE TACROLIMUS

Subjetivo

El paciente presenta picor y dolor ocular bilateral.

Objetivo

La pomada de tacrolimus Protopic® 0,03% contiene butilhidroxitolueno (E-321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel, irritación de ojos y membranas mucosas.

Análisis

Existe una fórmula magistral (FM) de tacrolimus en forma de colirio, a base de aceite de oliva, indicada para la profilaxis del rechazo de trasplante de córnea de alto riesgo. Esta fórmula magistral no contiene butilhidroxitolueno, por lo que no se asocia a RAM. Los fármacos del Grupo 2 de la lista NIOSH, como tacrolimus, deben administrarse con doble guante y mascarilla.

Plan

Se recomendó la prescripción de la FM de colirio de tacrolimus al 0,03% en lugar de Protopic®, elaborado según el Protocolo Normalizado de Trabajo⁽¹⁰⁾. Se informó a Enfermería de la necesidad de conservación en nevera, diferenciación de otros colirios y administrarlo con guantes y mascarilla.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 5: ELECCIÓN DE 5ª LÍNEA DE TRATAMIENTO

Subjetivo

El paciente rechaza TPH por cuestiones religiosas y presenta aversión a nuevos tratamientos. A pesar del tratamiento sintomático, permanece el prurito y se extiende a las extremidades inferiores.

Objetivo

En ausencia de tratamiento, se produce crecimiento de las adenopatías a nivel de axila y cuello, confirmado con PET/TC. El paciente no es candidato a EC.

Análisis

La ciclofosfamida (agente alquilante) está indicado como monoterapia en los linfomas no-Hodking y es ampliamente utilizado como terapia paliativa en hematología. Por otra parte, tiene un importante efecto inmunosupresor, por lo que está aprobado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y prevención de rechazo en trasplantes.

El uso de inmunosupresores como corticoides, ciclosporina y anti-TNF se han propuesto para el manejo de toxicodermia secundaria a fármacos; no hay experiencia con el uso de ciclofosfamida.

Los pacientes con antecedentes de toxicodermia o síndrome de Stevens-Johnson pueden presentar aversión a recibir nuevos tratamientos por miedo a volver a sufrir RAM.

Plan

Se plantea el uso de ciclofosfamida ($750 \text{ mg/m}^2/21 \text{ días}$) como tratamiento paliativo del LACG, contemplando que puede aportar un beneficio terapéutico para el control de la toxicodermia refractaria a corticoides. Se realiza escucha activa de las preocupaciones del paciente respecto al inicio de un nuevo tratamiento, aportando información sobre la RAM presentada y se comenta la baja probabilidad de volver a sufrir un nuevo cuadro de toxicodermia derivado de ciclofosfamida.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los linfomas no-Hodgkin, concretamente los LACG, presentan limitadas opciones terapéuticas, por lo que los EECC son de elección en estos casos. El manejo de las enfermedades hematológicas en Testigos de Jehová supone un reto dado su rechazo a recibir transfusiones. Debe informarse al paciente de los riesgos y beneficios esperados de los distintos tratamientos y tomar decisiones consensuadas⁽¹³⁾.

En caso de toxicodermia es necesario realizar una revisión de los tratamientos activos para identificar al agente causal. A pesar de que el uso de gemcitabina se asocia a erupciones cutáneas alérgicas con prurito, los casos de toxicodermia son muy poco frecuentes, reduciéndose a dos los casos reportados en la literatura; en este contexto, es fundamental reportar la RAM mediante la Tarjeta Amarilla^(11,12). Se debe proveer al paciente de información adecuada sobre su RAM y resolver preocupaciones derivadas de la misma para prevenir la aversión a nuevos tratamientos por miedo a posibles reacciones alérgicas.

El manejo sintomático de los casos de toxicodermia es fundamental para garantizar el bienestar del paciente. Como farmacéuticas, debemos colaborar con los equipos médicos implicados para optimizar el tratamiento etiológico y sintomático, simplificar las frecuencias de administraciones de fármacos y buscar alternativas a las presentaciones prescritas no disponibles en el centro o no idóneas. Además, es prioritaria la comunicación con Enfermería para la correcta conservación, manipulación y administración de tratamientos complejos infrecuentes; así como la coordinación del cuidado de Enfermería y el autocuidado del paciente para prevenir posibles duplicidades de administración de fármacos e intentar respetar el descanso del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savege KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 83(2): 293-302.
2. D'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W-S, Specht L, et al. ESMO Guidelines Committee. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26(Sup 5): v108-15.
3. Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, et al. NCCN Guidelines Insights: non-hodgkin's lymphomas, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(9): 1067-79.
4. Wilson WH, Bryant G, Bates S, et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1993; 11(8): 1573-82.
5. Meseguer-Yebra C, Román-Curto C, Unamuno Pérez P. Toxicodermias inducidas por fármacos. *FMC*. 2008; 15(9): 563-72.
6. National Cancer Comprehensive Network (NCC). T-Cell Lymphomas. Version 1.2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1483>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
8. Acofarma. Ficha técnica de triamcinolona acetónido. Disponible en: <https://formulariasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f95054b0f1b1f8b7.pdf>

9. UpToDate. Pruritus: Therapies for generalized pruritus. Version 4.0. 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pruritus-therapies-for-generalized-pruritus>
10. Tacrolimus 0,03% colirio 10 ml. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/T/PN_TACROLIMUS_COLIRIO.pdf
11. López-López, F, Ponce S, De Velasco, G. Toxicoderma by gemcitabine: about a case. *Our Dermatology Online*. 2018; 9(1): 25-6.
12. Haydock MM, Sigdel S, Pacioles T. Gemcitabine-induced skin necrosis. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018; 6: 2050313X18809268.
13. Nash MJ, Cohen H. Management of Jehovah's Witness patients with haematological problems. *Blood Rev*. 2004; 18(3): 211-7.

ADAPTACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL SEGÚN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Núria Jorba Bertran, David Medina Catalán
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Revisor

Jan Thomas De Pourcq
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El caso que va a exponerse a continuación muestra como el farmacéutico del área de nutrición artificial debe realizar cambios en el manejo de un paciente con nutrición parenteral (NP) a lo largo del ingreso hospitalario en función de su situación clínica, incluyendo los escenarios de la pancreatitis aguda y el síndrome del intestino corto.

La pancreatitis aguda es una patología con una incidencia de 13-45 casos por cada 100.000 habitantes y año en nuestro entorno, y una mortalidad del 5-10% en casos graves. La etiología más frecuente es la litiasis biliar (35-40%), seguida del alcoholismo (30%)⁽¹⁾. El tratamiento farmacológico inicial incluye la reanimación hemodinámica con fluidoterapia para restaurar la volemia, así como el control del dolor con analgesia endovenosa⁽²⁾.

Los pacientes con pancreatitis aguda grave, debido al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que suele producirse como complicación, sufren un estrés catabólico que los hace candidatos a soporte nutricional. Las recomendaciones actuales incluyen iniciarlo de forma precoz, en las primeras 48 horas, siendo la vía de elección la enteral, ya que presenta menor riesgo de infecciones sistémicas, fracaso multiorgánico, necesidad de intervención quirúrgica y mortalidad. La vía parenteral se reserva

para individuos que no toleren la enteral o en los que esté contraindicada (obstrucción intestinal, íleo parálítico, etc.)⁽³⁾.

Por otro lado, el síndrome del intestino corto es una forma de fracaso intestinal en la que la longitud del intestino delgado resultante de resecciones intestinales es inferior a 200 cm. La etiología más frecuente engloba la isquemia intestinal, la enfermedad de Crohn, o resecciones postraumáticas⁽⁴⁾.

La fisiopatología de la enfermedad es variable en función de la ausencia de los diversos tramos del intestino. La resección del yeyuno producirá hipersecreción gástrica e insuficiencia pancreática, y la del íleon generará malabsorción de grasas y vitamina B12. La resección masiva del intestino provocará malabsorción de macro y micronutrientes además de lo citado anteriormente. Y la resección colónica hará que haya una pérdida importante de líquido y electrolitos^(4,5).

La NP debe ser introducida una vez el paciente está hemodinámicamente estable, cuando se requiera un reposo del aparato digestivo postintervención o si la vía enteral es insuficiente para una correcta alimentación. Serán determinantes en la indicación y en la duración del soporte nutricional parenteral la longitud y los tramos de intestino implicados⁽⁵⁾.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 51 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedente de hipertensión arterial, sin hábitos tóxicos y que realiza actividad física habitual.

Acude a Urgencias por un cuadro de diarreas, dolor abdominal, náuseas y vómitos, sin clínica infecciosa. Se le realiza la exploración pertinente encontrando valores de amilasa y lipasa muy elevados (3.254 U/L y 4.756 U/L, respectivamente) y observándose en la TAC abdominal colelitiasis y pancreatitis grave necrotizante. Ante todos estos hallazgos, es diagnosticado de pancreatitis aguda biliar y se decide ingreso hospitalario.

En su estancia en Urgencias presenta fracaso multiorgánico, además de un síndrome de distrés respiratorio secundario a un SIRS.

Dada la situación clínica, el paciente es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se le inicia terapia de

reemplazo renal continuo (TRRC) por un empeoramiento marcado de la función renal. Además, se le produce un incremento de la presión intraabdominal (PIA 21 mmHg) que, junto a la disfunción multiorgánica, acaba generando un síndrome compartimental abdominal con necrosis de íleo terminal, ciego y colon derecho.

Se realiza una hemicolectomía derecha y resección del tramo necrótico de intestino delgado, quedándole tras la cirugía 210 cm de intestino corto. A los 3 días se detecta necrosis de colon descendente, retroperitoneal y de los últimos 20 cm de intestino delgado, motivo por el cual se le reinterviene realizándose una colectomía total, colecistectomía y cierre de pared con ileostomía terminal. Tras esto, le restan 180 cm de intestino delgado, considerándose que el paciente presenta un síndrome del intestino corto.

Llegados a este punto, el equipo médico de Medicina Intensiva decide solicitar al Servicio de Farmacia NP total.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. DISEÑO DE LA NP EN EL PACIENTE CRÍTICO

Subjetivo

No procede (paciente anestesiado e intubado en la UCI).

Objetivo

- Peso: al ingreso 77 kg; al iniciar NP, 86 kg.
- Talla: 175 cm.
- Tensión arterial: 83/56 mmHg con requerimiento de noradrenalina.
- Parámetros respiratorios en paciente intubado: ventilación mecánica a 10,12 L/min.
- Temperatura día previo al inicio de NP: 38,5°C.
- Portador de TRRC.

Análisis

Uno de los primeros puntos a tener en cuenta cuando se solicita una NP en un paciente es verificar que realmente cumpla los

criterios de inicio de ese tipo de soporte nutricional. Según las guías de práctica clínica actuales⁽⁶⁾, el soporte nutricional debe considerarse en todos aquellos pacientes que estén ingresados en UCI durante periodos superiores a 48 horas.

En todos los pacientes la vía nutricional de elección es la vía oral, aunque parece evidente que no será posible utilizarla en muchos casos (intubación, íleo paralítico, etc.). En los pacientes con el tracto digestivo funcional se prefiere el soporte nutricional enteral por las razones comentadas anteriormente. Así pues, el soporte nutricional parenteral quedaría reservado en aquellos pacientes con necesidad de soporte nutricional que no sea factible por otras vías⁽⁷⁾.

Nuestro paciente se considera candidato a iniciar NP al ser un paciente crítico postoperado de una importante resección intestinal y con un íleo paralítico secundario a la intervención quirúrgica.

Una vez hemos determinado iniciar el soporte nutricional parenteral a nuestro paciente se debe llevar a cabo un breve estudio de su estado nutricional. Nos podemos basar en:

- Medidas antropométricas: el valor del peso del paciente durante el ingreso en la Unidad de Críticos no nos resulta especialmente útil, ya que se trata de un valor alterado por la gran cantidad de sueroterapia que reciben la mayoría de estos pacientes⁽⁸⁾.
- Marcadores bioquímicos (albúmina, prealbúmina): se trata de marcadores reactivos de fase aguda negativos, que se encuentran disminuidos en la gran mayoría de pacientes que presentan procesos agudos y que no tienen relación con el estado nutricional⁽⁹⁾.
- Escalas de riesgo nutricional: son herramientas que nos pueden ayudar a determinar el riesgo nutricional en que se encuentra un paciente en la UCI. La única escala validada en el paciente crítico es la escala de *NUTRIC score*, que tiene en cuenta también parámetros inflamatorios.
- Evaluación de la pérdida de masa muscular: no existen actualmente técnicas validadas para este tipo de determinaciones aunque parece que sería el método más preciso para el estudio nutricional en el paciente crítico.

Plan

El primer paso para iniciar el diseño de una NP es el cálculo de los requerimientos calóricos. El método *Gold Standard* según las guías clínicas es la técnica instrumental de la calorimetría indirecta. Se considera una técnica todavía no implicada en la práctica clínica, al requerir equipamiento específico.

Existen otras aproximaciones para el cálculo de las necesidades calóricas, sin necesidad de instrumentación. Las ecuaciones más utilizadas habitualmente son la fórmula de *Mifflin* para pacientes no intubados y la fórmula de *Penn-State* para pacientes intubados. Así mismo, se consideran otras aproximaciones más simplistas administrando 20-35 kcal por kg de peso.

En el caso de nuestro paciente, se utilizó la fórmula de *Penn-State* para estimar las calorías totales necesarias, ya que el paciente se encontraba intubado en el momento del inicio de la NP. El resultado del cálculo de sus necesidades calóricas teóricas fue de 1.900 kcal/día.

Por lo que se refiere al cálculo de los requerimientos proteicos, las guías europeas (ESPEN)⁽⁶⁾ indican proporcionar 1,3 g proteína/kg/día en general en los pacientes críticos, mientras que según las guías americanas (ASPEN)⁽¹⁰⁾ los aportes proteicos se deberían situar entre 1,2-2 g proteína/kg/día.

Es muy importante tener en cuenta el ajuste de los requerimientos proteicos según la función renal del paciente o en caso de que exista alguna técnica de depuración extrarrenal (ver tabla I). Especialmente destacar la indicación del aumento de requerimientos proteicos hasta 1,7 g proteína/kg/día en pacientes con terapia de remplazo renal continuo⁽¹¹⁾.

En el caso de nuestro paciente, se encontraba con terapia de remplazo renal continuo al momento del inicio de la NP. Así pues, se diseñó una nutrición con los requerimientos proteicos correspondientes a 1,7 g proteína/kg/día (125 g proteína/día).

Cuando la función renal del paciente mejoró y se pudo suspender la terapia de remplazo renal continuo, fue necesario otro ajuste de los aportes proteicos, disminuyendo hasta 1,3 g proteína/kg/día (101 g proteína/día).

Tabla I. Requerimientos proteicos según función renal y técnicas de depuración extrarrenal⁽¹⁾.

	<i>G DE PROTEÍNA/KG/DÍA</i>	
	<i>Paciente estable</i>	<i>Paciente crítico</i>
Sin hemodiálisis intermitente	0,8-1,0	Iniciar a 1,0 hasta llegar a 1,3 si tolera
Con hemodiálisis intermitente	≥ 1,2	Iniciar 1,3 hasta llegar a 1,5 si tolera
Terapia de remplazo renal continuo	1,2-1,5	1,5-1,7

2. OPCIONES AL ALTA HOSPITALARIA EN EL PACIENTE CON NP

A continuación se realiza un salto temporal en el caso, exponiendo el seguimiento una vez el paciente estuvo ya estabilizado en la Unidad convencional de hospitalización.

Subjetivo

Buen estado general. Dieta oral astringente bien tolerada (complementada con NP de composición estable).

Objetivo

Hemodinámicamente estable (130/80 mmHg, 90 lpm), afebril. Peso estable (57 kg), débito por ileostomía cada vez menor (1000-1500 ml/día), balances hídricos correctos sin sueroterapia externa, glicemias correctas y electrolitos en rango.

Composición diaria de la NP: volumen 2.000 ml, 20 g nitrógeno (2 g proteína/kg), 200 g glucosa, 50 g lípidos, electrolitos según controles analíticos, vitaminas y oligoelementos.

Análisis

Durante el ingreso, el paciente es dependiente de NP para poder mantener su estado de hidratación, compensar pérdidas por íleo y mantener valores analíticos en rango. Más adelante, dada la

correcta evolución clínica del paciente con retirada de los últimos drenajes, su equipo médico decide darle de alta en un plazo de unas dos semanas. Para que el paciente una vez en su domicilio pueda tener una mayor calidad de vida, se decide ciclar la NP, reduciendo progresivamente las horas de perfusión hasta menos de 18 horas diarias.

Las NP cíclicas tienen dos principales usos en la práctica clínica. El primero es dar más libertad al paciente para no estar atado las 24 horas del día a la perfusión. El segundo, en casos de alteración en los parámetros hepáticos en caso de NP de duración prolongada, para simular condiciones más parecidas a las fisiológicas (no realizar un aporte continuo de macronutrientes)⁽¹²⁾.

La indicación de la NP domiciliaria es para aquellos pacientes incapaces de alcanzar sus requerimientos nutricionales por vía oral y/o enteral, y que sean capaces de encargarse adecuadamente fuera del ámbito hospitalario.

Los dispositivos de acceso venoso central que pueden ser utilizados para NP de muy larga duración incluyen⁽¹³⁾:

- En caso de previsión de duración inferior a 6 meses: catéter venoso central de inserción periférica (PICC).
- En caso de previsión de duración a más largo plazo: catéter venoso central (valorar tunelizado frente a totalmente implantado). Este tipo de catéteres presentan menor riesgo de infección y mayor autonomía y comodidad para el paciente.

Plan

Para poder aumentar la velocidad de infusión de la NP para ciclarla, se tuvieron en cuenta las velocidades máximas de infusión de glucosa (8-10 mg/kg/min) y lípidos (0,11 g/kg/h), además de asegurar un buen control glicémico durante el periodo del día sin nutrición y ajustar la pauta de insulina en caso necesario.

Previo al alta, se le insertó un catéter venoso central tunelizado. Enfermería realizó la instrucción de administración de la NP así como los cuidados asépticos del catéter.

Una vez ya en el domicilio, el paciente debía controlarse semanalmente el peso y la temperatura corporal. Además,

debía realizarse un seguimiento periódico en consultas externas: cada 3 a 6 meses la composición corporal y el estado de hidratación, el balance energético y de fluidos, y analítica sanguínea; y anualmente estudiar la densidad mineral ósea y los índices bioquímicos de deficiencia o toxicidad de vitaminas y minerales.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Al iniciar el soporte nutricional parenteral en un paciente crítico debemos tener en cuenta sus características diferenciales, como por ejemplo el uso de soporte respiratorio o de terapias de depuración extrarrenal, ya que estos nos van a influir en el diseño de la misma. Existen diversas recomendaciones en las guías de práctica clínica europeas y americanas sobre las particularidades específicas en este grupo de pacientes, aunque con un grado de evidencia en algunos casos limitado.

La NP debe adaptarse en todas las fases del proceso patológico del paciente, incluso en casos en los que el individuo requiera de soporte nutricional parenteral domiciliario. Existen también recomendaciones específicas para modificar la NP en estos pacientes y proporcionarles una calidad de vida lo más óptima posible.

En cuanto a la aportación general del farmacéutico, esta se basó en la participación en la atención al paciente dentro del equipo multidisciplinar. Las principales misiones fueron el seguimiento nutricional mediante el diseño y adaptación de la NP según el estado clínico del paciente, ajuste de suplementos electrolíticos y recomendaciones dietéticas, coordinación con los equipos asistenciales, así como el seguimiento farmacológico mediante la revisión de compatibilidades de administración en Y de fármacos con la NP.

Como conclusión, la adaptación que debe realizar el farmacéutico clínico en el diseño de una NP según el estado clínico del paciente es clave para asegurar una correcta aportación de sus requerimientos nutricionales (calóricos y proteicos) en las distintas fases de su enfermedad para mejorar en todo lo posible su evolución y pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-B A, Darnell A, Garcia-Borobia F, et al. Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 38(2): 82-96.
2. Swaroop S. Management of acute pancreatitis. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com>. Último acceso: febrero/2022.
3. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. SEMICYUC 2012. Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda. *Med Intensiva*. 2013; 37(3): 163-79.
4. Asociación Española de Gastroenterología. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Ed. 2012. [Último acceso: febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.aegastro.es/p/gastroenterologia-y-hepatologia-problemas-comunes-en-la-practica-clinica/>
5. DiBaise J. Management of the short bowel syndrome in adults. UpToDate. 2021. [Último acceso: febrero/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
6. Singer P, Reintam Blaser A, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casae MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 48-79.
7. Delsoglio M, Pichard C, Singer P. How to choose the best route of feeding during critical illness. *Clin Nutr ESPEN*. 2020; 37: 247-54.
8. Fetterplace K, Ridley EJ, Beach L, Abdelhamid YA, Presneill JJ, Macisaac CM, et al. Quantifying response to nutrition therapy during critical illness: implications for clinical practice and research? A narrative review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021; 45(2): 251-66.
9. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, ASPEN Malnutrition Committee, et al. The use of visceral proteins as nutrition markers: An ASPEN position paper. *Nutr Clin Pract*. 2021; 36(1): 22-8.
10. 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: Society of Critical Care Medicine (SCCM and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(2): 159-211.
11. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Jonckheer J, Singer P, Cuerda C, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2021; 40(4): 1644-68.
12. Sobotka L, Allison SP, Forbes A, Ljungqvist O, Meier RF, Pertkiewicz M, Soeters PB. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Prague: Galén; 2011.
13. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2020; 39(6): 1645-66.

BROTE EN ENFERMEDAD DE CROHN: MÁS ALLÁ DE LOS CORTICOIDES

Rosa Rodríguez Mauriz, Alba Sosa Pons

Hospital General de Granollers. Granollers, Barcelona

Revisor

Carlos Seguí Solanes

Hospital General de Granollers. Granollers, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso inflamatorio, crónico, de etiología desconocida, que puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Cursa con brotes intermitentes de inflamación y remisión, y como síntomas característicos destacan fatiga, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, entre otros.

En 2006 la Organización Mundial de Gastroenterología emitió una clasificación conocida como Clasificación de Montreal que permitió dividir los casos según su extensión, severidad y comportamiento (Tabla I).

Esta inflamación transmural puede dar lugar a fibrosis y finalmente obstrucción, así como a la aparición de fístulas. Se consideran factores de mal pronóstico presentar un patrón penetrante-estenosante, edad de diagnóstico < 40 años, haber sufrido una resección intestinal, enfermedad perianal, localización ileocólica, > 100 cm de afectación, manifestaciones extraintestinales graves o uso precoz de corticoides sistémicos.

Para cuantificar el grado de afectación inflamatoria se utilizan los índices de actividad, destacando *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) y *Harvey Bradshaw Index* (HBI). CDAI se usa sobre todo en ensayos clínicos (incluye siete variables clínicas y un parámetro analítico); y HBI incluye cinco variables clínicas.

Tabla I.

EDAD AL DIAGNÓSTICO	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO
A1: < 17 años	L1: ileal	B1: inflamatorio
A2: 17-40 años	L2: cólica	B2: estenosante
A3: > 40 años	L3: ileo-cólica	B3: fistulizante
	L4: TFI alto	P: perianal

El objetivo del tratamiento es alcanzar y mantener la remisión, disminuyendo la inflamación y el uso de corticoides, mejorar el estado general y prevenir complicaciones. El tratamiento se basa en el uso de salicilatos, corticoides, nutrición enteral (NE), inmunomoduladores y biológicos.

Las guías recomiendan el uso de fármacos anti-TNF (adalimumab, infliximab) como primera línea y, si estos fallan o están contraindicados, se puede hacer uso de otros biológicos como ustekinumab (UST) (anti IL-12 e IL-23) o vedolizumab (anti-integrina). Hace unos años, se recomendaba hacer un uso escalonado de los tratamientos, pero en las nuevas guías, se recomienda utilizar la estrategia “*top down*” haciendo un uso precoz de biológicos.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 77 años (68 kg, 1,65 m) que acude a Urgencias en enero de 2020 por disnea, diarreas y vómitos de más de una semana de evolución. Como antecedentes patológicos presenta EC con afectación íleo-cólica y patrón estenosante en tratamiento con UST (inicio octubre de 2019), insuficiencia cardíaca crónica (FEVI > 45%), aneurisma aórtica, úlceras gástricas y talasemia menor. Su tratamiento habitual era espironolactona 25 mg/24 h, esomeprazol/24 h y UST 90 mg/8 semanas.

Al ingreso en Urgencias la paciente refiere 5-6 deposiciones al día, presenta hipotensión (85/56 mmHg) y frecuencia cardíaca de 105 latidos/minuto. Se realiza un coprocultivo que resulta negativo. En la analítica de ingreso destacan creatinina plasmá-

tica = 4,4 mg/dl, PCR = 37,3 mg/dl, aclaramiento de creatinina (Clcr) = 15 ml/min y albúmina = 1,7 g/dl.

Se orienta como insuficiencia respiratoria aguda, neumonía en paciente inmunodeprimido, insuficiencia renal secundaria a las dos primeras, cuadro diarreico, deshidratación, descompensación de la EC y desnutrición calórico-proteica.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. MANEJO DEL BROTE MODERADO-GRAVE EN EC

Subjetivo

Diarrea y vómitos de una semana de duración.

Objetivo

5-6 deposiciones/día; Crea 4,4 mg/dl, Alb 1,7 g/dl, PCR 37,3 mg/dl.

Análisis

Se entiende por brote de EC al periodo en el que un paciente padece síntomas y signos derivados de la reactivación de su enfermedad. La elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada teniendo en cuenta la localización de las lesiones, la gravedad de los síntomas y el fenotipo de la enfermedad (inflamatoria, estenosante o fistulizante). Nuestra paciente presenta un patrón estenosante.

Diferentes guías clínicas (ECCO, NICE, GETECCU...) recomiendan, en caso de brote leve o moderado de EC ileocecal, budesonida oral como fármaco de elección para inducir la remisión clínica y, en caso de que no sea eficaz, prednisona oral. Para el brote grave, está indicado ingreso hospitalario y tratamiento con corticoide endovenoso.

Si hay afectación colónica, el tratamiento de elección es corticoterapia sistémica. En caso de intolerancia o resistencia a corticoides está indicado iniciar tratamiento combinado con inmunomodulador asociado a fármaco anti-TNF. Finalmente debe indicarse cirugía en caso de refractariedad a los tratamientos anteriormente descritos.

Plan

Nuestra paciente presenta al ingreso CDAI = 151 (brote leve) y HBI = 10 (brote moderado) en una EC íleo-cólica por lo que se inicia metilprednisolona IV a 60 mg/día (aproximadamente 1 mg/kg/día). El día 3 presenta hiperglucemias por lo que se recomienda añadir insulina a la prescripción.

Se mantiene metilprednisolona endovenosa a 60 mg/kg durante 5 días, momento en el que se evalúa la respuesta. La PCR había disminuido hasta 3,9 mg/dl y el HBI era de 6, por lo que se confirma la respuesta, se pasan los corticoides a vía oral (VO) en pauta descendente.

2. SOPORTE NUTRICIONAL EN PACIENTE CON EC

Subjetivo

Náuseas y vómitos, diarrea, malestar general.

Objetivo

5-6 deposiciones/día, vómitos, deshidratación, coprocultivo negativo, 68 kg, 1,65 m.

Análisis

Los pacientes con EC presentan disminución de la ingesta debido a la restricción inadecuada de alimentos y a la anorexia derivada de la enfermedad. Todo esto, junto a pérdidas intestinales de nutrientes durante el brote, aumento en la tasa de recambio proteico y posibles interacciones fármaco-nutriente producen un aumento del riesgo de desnutrición y déficits de micronutrientes, sobre todo hierro, zinc y vitamina D. Es importante realizar cribado del estado nutricional y estudio de micronutrientes en el diagnóstico y durante el seguimiento de la enfermedad. La desnutrición produce empeoramiento pronóstico, aumento de complicaciones, mortalidad y empeoramiento de la calidad de vida.

La anemia se considera el efecto extraintestinal más frecuente y es causada principalmente por déficit de hierro. Está indicado cribado cada 6-12 meses en pacientes en remisión y cada 3 meses en pacientes con enfermedad activa. Se consideran diagnósticos

niveles de ferritina $< 30 \mu\text{g/L}$ en pacientes sin clínica y niveles $\leq 100 \mu\text{g/L}$ en pacientes que no alcanzan remisión. Este déficit debe suplementarse con hierro VO o con hierro IV en pacientes en brote, con intolerancia a hierro VO, con $\text{Hb} < 100 \text{ g/L}$ o que estén en tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis.

Los requerimientos energéticos de los pacientes con EC son similares a los de la población sana. En cuanto a los proteicos, en remisión son iguales a los de la población sana ($1 \text{ g proteína/kg/día}$) pero se encuentran aumentados durante el brote ($1,2\text{-}1,5 \text{ g proteína/kg/día}$). La nutrición en enfermedad activa se debe individualizar según la situación clínica y las intolerancias de cada paciente ya que no existe una dieta estándar para conseguir remisión.

Para determinar la ruta óptima de nutrición se debe tener en cuenta la habilidad del paciente para comer, la capacidad de absorción del tracto intestinal, el estado nutricional y los objetivos terapéuticos. El primer paso es añadir a la dieta suplementos orales y, si estos no son suficientes, considerar el uso de NE complementaria a través de sondas nasogástricas o accesos percutáneos en caso necesario. En EC la administración en bomba ha demostrado tener menos complicaciones que en bolos. La nutrición parenteral (NP) está indicada cuando la VO no está disponible, no se alcanza el 60% de los requerimientos con NE, hay obstrucción intestinal, no es posible colocar una sonda o esta falla.

Ninguna guía recomienda el uso de NE o NP con sustratos específicos. Sin embargo, existen NE específicas como Modulen IBD® que es una fórmula polimérica y normocalórica que contiene caseína con actividad antiinflamatoria. No contiene lactosa ni gluten, con osmolaridad baja (290 mOs/L) para evitar diarreas.

Plan

Nuestra paciente presenta un brote leve-moderado con una desnutrición energético-proteica e intolerancia a la VO debido a la persistencia de náuseas y vómitos, por lo que está indicado el uso de NP. El tercer día de ingreso se inicia NP de 2 L y 1.765 kcal con $14,6 \text{ g de N}$ ($1,34 \text{ g N/kg/día}$), 200 g de glucosa y 60 g de lípidos .

Se aportan también iones, vitaminas y Zn. Al quinto día se inicia Modulen IBD® a bajos volúmenes que se incrementó progresivamente y, el séptimo día, coincidiendo con el cese de las diarreas, se disminuye la NP, que se suspende tres días después. Durante el ingreso la paciente precisó suplementos de K, Ca y hierro.

3. INTENSIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE USTEKINUMAB

Subjetivo

Buen estado general, no diarreas.

Objetivo

Calprotectina 371 µg/g.

Análisis

Actualmente, el manejo de la EC se basa en la evaluación objetiva de las lesiones intestinales, no recomendándose la toma de decisiones basada en la sintomatología clínica. Sin embargo, las técnicas endoscópicas son invasivas y su disponibilidad es limitada, por lo que es de gran interés la aparición de herramientas sencillas no invasivas que nos permitan monitorizar la respuesta, como es la calprotectina fecal.

La calprotectina es una proteína presente en el citoplasma de los neutrófilos. Puede ser medida en heces obteniendo niveles que se correlacionan de forma estrecha con la actividad endoscópica e histológica de la EC. El metaanálisis realizado por Guardiola y cols. sugiere que valores > 250 µg/g se correlacionan con lesiones endoscópicas con una alta sensibilidad y especificidad. Además, también nos permite monitorizar la respuesta al tratamiento, siendo un buen predictor de recidiva, situando el punto de corte en 150 µg/g (valores repetidamente < 150 µg/g hacen improbable la recidiva en los 3 meses siguientes).

Nuestra paciente presenta una calprotectina > 150 µg/g y, ante el riesgo de recidiva, el Servicio de Digestivo consulta la posibilidad de intensificar UST o valorar cambio a vedolizumab.

El manejo de la falta de respuesta a UST no está establecido. Mientras que en los pacientes tratados con anti-TNF la monito-

rización terapéutica nos puede servir de guía para la selección de una estrategia terapéutica, la correlación de los niveles de UST con los resultados del tratamiento no es tan robusto. En los ensayos clínicos no hay diferencias en cuanto a la eficacia en administración cada 8 o 12 semanas, aunque se ha visto que la respuesta endoscópica es más frecuente en el régimen cada 8 semanas.

Realizamos una búsqueda bibliográfica para respaldar la posibilidad de intensificar UST.

El estudio publicado por Kopylov y cols. tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la intensificación de UST en pacientes que no habían respondido o habían experimentado una pérdida de respuesta UST cada 8 semanas. La intensificación fue efectiva en más del 50% (en la semana 16, 51,4% habían respondido, 38,7% en remisión).

Fumery y cols. realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con EC activa que requirieron intensificación cada 4 semanas por falta de respuesta o respuesta incompleta UST cada 8 semanas. A las 12 semanas de la intensificación, el 61% de los pacientes presentaron respuesta clínica.

Plan

Se decide intensificar UST cada 6 semanas. Al cabo de 12 semanas, el médico responsable consulta la posibilidad de monitorizar UST y cuáles serían los niveles óptimos de fármaco en sangre.

El estudio publicado por Papamichael y cols. concluye que no hay datos suficientes para orientar las concentraciones específicas del fármaco de inducción y mantenimiento para vedolizumab y UST, aunque niveles más altos de UST se asociaron con mayores tasas de remisión clínica. A pesar de que hay evidencia emergente de que niveles de biológicos no anti-TNF pueden ser relevantes como criterio de valoración clínica, se requieren más datos antes del uso rutinario de la monitorización para guiar la terapia como si sucede en el caso de los anti-TNF. Sin embargo, sí es de utilidad monitorizar UST en aquellos pacientes no respondedores o con pérdida de respuesta para detectar recidivas.

DISCUSIÓN

La EC es una patología crónica recidivante que produce un impacto muy importante en la calidad de vida de los pacientes. La mayoría cursarán con una enfermedad sintomática y, alrededor del 50% precisarán de una intervención quirúrgica a lo largo de los años.

En el manejo de la misma tienen importancia el tratamiento farmacológico, el estilo de vida y el soporte nutricional. Es importante conocer cuál es el tratamiento tanto en el manejo del brote como de mantenimiento para poder ofrecer a los pacientes un buen control de la enfermedad, mejorando los efectos que se pueden producir a largo plazo.

Es esencial determinar el riesgo nutricional de los pacientes tanto en brote como en remisión para hacer un seguimiento y un manejo adecuados, teniendo en cuenta que la desnutrición empeora el pronóstico de la enfermedad.

El farmacéutico tiene un papel muy relevante en el seguimiento de esta patología tanto en la validación de los tratamientos, como en la atención farmacéutica en la visita de inicio de los fármacos de dispensación ambulatoria, en las visitas de seguimiento reforzando la adherencia, detectando posibles efectos secundarios o pérdidas de respuesta al tratamiento, así como dando consejo nutricional. Los avances en farmacocinética suponen un nuevo reto permitiendo al farmacéutico monitorizar los tratamientos para garantizar un uso seguro y eficaz de los fármacos.

CONCLUSIÓN

- La primera línea del tratamiento del brote de EC son los corticoides, cuyo objetivo es inducir la remisión para evitar complicaciones.
- La NP solo está indicada en caso de intolerancia o contraindicación de NE por vía oral. El soporte nutricional debe ser individualizado teniendo en cuenta que las últimas guías no recomiendan formulaciones o sustratos específicos para EC.
- Si hay falta de respuesta a UST o pérdida de la misma, es posible intensificarlo a cada 4 o cada 6 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

- Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Rolland P, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002; 8(4): 244-50.
- Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut*. 2011; 60: 1754-63.
- ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113: 481-517.
- Alós Company R, Chaparro Sánchez M, Barreiro de Acosta MB, et al. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal: manual práctico. 6ª Ed. Madrid; 2014.
- Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41(8): 514-29.
- Kopylov U, Hanzel J, Liefferinckx C, De Marco D, Imperatore N, Plevris N, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(1): 135-42.
- Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab Intensification at 90 mg every four weeks in Crohn's disease: A multicenter Study. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(2): 222-7.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Mermed GY, Velayos FS, Ullman T, Siegel CA, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17: 1655-68.
- Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kiek S, Krznaric Z, Schneider S et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020; 39(3), 632-53.
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(1): 3-25.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68(Suppl 3): s1-s106.

MANEJO DE LA COLITIS ULCEROSA REFRACTARIA EN PEDIATRÍA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Aina Font i Barceló

Hospital Materno-Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona

Revisora

Constanza Andrea Salazar Valdebenito

Hospital Materno-Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La diarrea es una de las causas más frecuentes de visita a Urgencias en la edad pediátrica, siendo su etiología un reto diagnóstico debido a su variada presentación.

Entre las posibles causas se encuentra la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que engloba la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Una de las principales diferencias entre ambas es la localización, afectando la CU exclusivamente al colon, mientras que la EC puede afectar a cualquier área del tracto digestivo.

Entre el 15-20%⁽¹⁾ de las CU debutan en edad pediátrica y se presentan en forma extensa en el 60-80%⁽¹⁾ de los casos (dos veces más que en adultos), siendo más frecuentes las complicaciones graves de inicio agudo, así como la necesidad de hospitalización y resección quirúrgica.

La CU típicamente presenta un curso clínico que alterna periodos de remisión con brotes de actividad inflamatoria. Estos se manifiestan con síntomas clásicos, como diarrea, rectorragia y dolor abdominal, y pueden estar acompañados o no de sintomatología sistémica. La afectación se inicia en el recto y continúa hasta alcanzar una extensión variable en sentido proximal hasta

el ciego. Se clasifica, según el área afectada, en proctitis (limitada al recto), colitis izquierda y pancolitis (afectación extendida de forma continua hasta el ciego)⁽²⁾.

Existen diversos índices que ayudan a identificar los episodios de brotes y clasificarlos según la severidad. Algunos de estos índices están adaptados y validados para la población pediátrica, siendo el más utilizado el PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) que tiene en cuenta el número de deposiciones al día, consistencia, rectorragias, deposiciones nocturnas, dolor abdominal y nivel de actividad diaria. Según la puntuación obtenida podemos diferenciar entre remisión (PUCAI < 10), brote leve (PUCAI 10-34), brote moderado (PUCAI 35-64) o brote grave (PUCAI > 65)⁽³⁾.

Presentamos el caso de una adolescente con debut de CU a los 13 años que, tras haber fracasado a varias líneas de tratamiento aprobadas en Pediatría, inicia terapia con biológicos, algunos de ellos fuera de indicación. Durante su estancia hospitalaria desarrolla complicaciones infecciosas y nutricionales que requieren de un estrecho seguimiento multidisciplinar. El farmacéutico, como parte de este equipo, participa en la toma de decisiones, contribuyendo al éxito del manejo farmacoterapéutico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Paciente de 13 años, sin antecedentes de interés, acude al hospital derivada de otro centro con diagnóstico reciente de EII. La paciente refiere en el momento del diagnóstico un aumento de deposiciones diarreicas, llegando a reportar un máximo de 10 al día sin respeto nocturno.

Tras ser tratada con azitromicina sin mejoría, por sospecha inicial de gastroenteritis infecciosa, se inicia tratamiento con mesalazina 4 g/día, oral y tópica (en enema).

Tras un mes de tratamiento con salicilatos la paciente es derivada a nuestro hospital por empeoramiento general.

Ante la sospecha de brote leve, se decide ingreso para iniciar corticoides intravenosos junto con azatioprina oral. La azatioprina

es un fármaco que actúa a través de su metabolito 6-tioguanina y se ha observado que su inicio precoz está asociado a una mejor evolución clínica, aunque se debe tener en cuenta que es un fármaco de acción lenta, tardando en observarse mejoría unas 6-12 semanas, motivo por el que es necesario asociar corticoides⁽³⁾.

La paciente es dada de alta con azatioprina, corticoides orales y mesalazina en enema. A los 7 meses desarrolla leucopenia, por lo que se suspende la azatioprina.

MOTIVO DE INGRESO

Al año y 4 meses del diagnóstico de CU, reingresa en el hospital por presentar 10-12 deposiciones diarias semiformadas, hemorrágicas y con dolor abdominal, principalmente en fosa ilíaca.

Ante una paciente tratada previamente con azatioprina y en situación de brote (PUCAI > 34) se decide iniciar tratamiento con corticoides endovenosos y escalar a la segunda línea.

Medicación de base

- Mesalazina 4 g vo c/24 h.
- Mesalazina enema 1 g c/24 h.
- Omeprazol 40 mg c/24 h.
- Hierro 80 mg c/24 h.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS DE LA PACIENTE

1. Inicio de infliximab y monitorización de niveles.
2. Fallo primario a infliximab.
3. Alternativa terapéutica para CU fármaco resistente en pediatría.

1. INICIO DE INFlixIMAB Y MONITORIZACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS

Subjetivo

Paciente que acude a Urgencias por dolor abdominal con presencia de 10-12 deposiciones hemorrágicas diarias sin descanso nocturno.

Objetivo

- Exploración física: paciente afebril, constantes correctas, dolor abdominal a la palpación y pérdida de peso importante (4,4 kg en 1 semana).
- A/S: hemoglobina 12 g/dl, VSG 2 mm, hierro 4,5 $\mu\text{mol/L}$, reactivos de fase aguda negativos.
- Análisis heces: calprotectina 4.209 mg/kg (niveles correctos < 50 mg/kg).
- PUCAI: 60.

Análisis

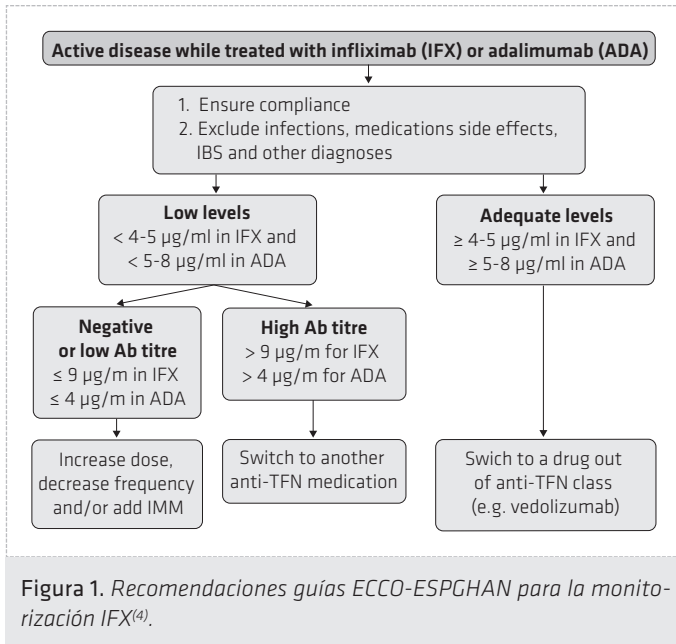
Al ser una paciente refractaria al tratamiento convencional (corticoides, mercaptopurina y mesalazina) y siguiendo las recomendaciones de las guías ECCO-ESPGHAN^(3,4) y el protocolo del centro se debe iniciar tratamiento con infliximab (IFX), un fármaco biológico.

IFX es un anticuerpo monoclonal humano quimérico dirigido contra el factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) activo para CU corticodependientes refractarias al tratamiento con aminosalicilos o tiopurinas.

Este fármaco tiene resultados favorables en pediatría y debe emplearse como primera opción, a diferencia de adalimumab o golimumab⁽⁴⁾, otros anti-TNF α , que son considerados alternativas de segunda línea y solo deben usarse cuando haya pérdida de respuesta o intolerancia al IFX.

Podemos encontrar dos pautas distintas para IFX, la convencional, que consiste en 5 mg/kg la semana 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas, y la intensificada, a 10 mg/kg a las semanas 0, 1, 4 o 5 y posteriormente cada 8 semanas⁽⁴⁾. Antes de iniciar el tratamiento es imprescindible llevar a cabo un *screening* para descartar tuberculosis latente (radiografía de tórax, prueba de la tuberculina, quantiferón) y se recomienda conocer el estado serológico del paciente para VHB, VHC, VVZ y VIH.

Una vez iniciada la terapia es conveniente monitorizar los niveles plasmáticos y determinar la presencia de anticuerpos (Ac) anti-IFX, que permitirán diferenciar, en caso de falta de respuesta, si se trata de un fallo primario (niveles plasmáticos correctos, pero



sin respuesta) o secundario (presencia de Ac o niveles plasmáticos infraterapéuticos).

Plan

- Al ser una paciente con una evolución rápida y no respondedora a la terapia convencional se recomienda iniciar IFX con pauta intensificada.
- Determinar niveles plasmáticos del fármaco y presencia de Ac anti-IFX.
- Plan farmacoterapéutico al alta para facilitar una correcta adherencia por parte de la paciente.

Evolución

Después de la primera dosis de IFX la paciente mejora significativamente, con una reducción del índice de PUCAI de 40 puntos. Al mes del inicio, la paciente reingresa con un brote grave (PUCAI = 65), a pesar de niveles plasmáticos correctos ($> 20 \mu\text{g/}$

ml)⁽⁴⁾ sin presencia de Ac, por lo tanto, se puede concluir que la paciente presenta un fallo primario a IFX.

2. FALLO PRIMARIO A INFLIXIMAB

Subjetivo

Paciente que acude a Urgencias por empeoramiento del estado general, fiebre persistente, dolor abdominal y 9-10 deposiciones diarias.

Objetivo

- Exploración física: febril con constantes normales.
- A/S: Hb 11,2 g/dl, PCR 233,7 mg/l, VSG 17 mm.
- Análisis heces: calprotectina 3.403 mg/kg (niveles correctos < 50 mg/kg).
- Colonoscopia: mucosa con pérdida vascular, hemorragia submucosa extensa, eritema marcado y úlceras superficiales recubiertas con exudados.
- Rectosigmoidoscopia: afectación extensa con puntuación de Mayo 3 con mucho componente hemorrágico.
- PUCAI 80.

Análisis

Las guías europeas⁽⁴⁾ de manejo de CU en paciente pediátrico recomiendan el uso de vedolizumab en pacientes con brote crónicamente activo y corticodependientes como terapia alternativa tras fracaso a anti-TNF.

Tras constatarse el fracaso primario a IFX, en un marco de decisión multidisciplinar, y siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas, se decide cambio de diana a vedolizumab, un anticuerpo anti-integrina que reduce la inflamación intestinal inhibiendo la migración de los linfocitos T al tejido, autorizado en CU activa en población adulta.

A pesar de que no cuenta con indicación aprobada en pediatría, y la experiencia sigue siendo limitada, estudios disponibles indican tasas de remisión de entre el 37-76%. Por este motivo la EMA ha iniciado un PIP (*pediatric investigation plan*)⁽⁵⁾ para auto-

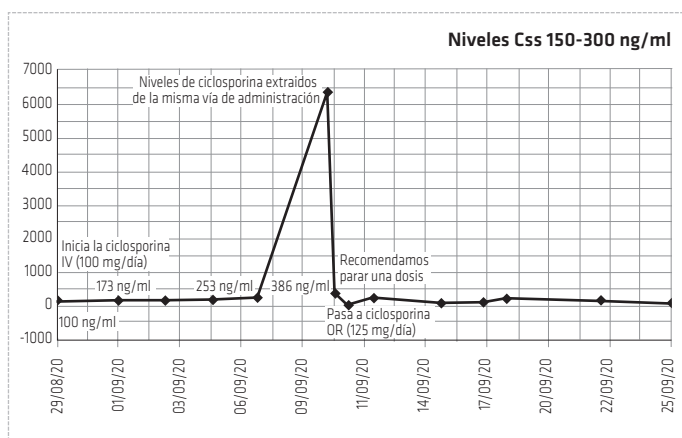


Figura 2.

rizar este fármaco en < 18 años. La dosis propuesta es: pacientes con peso ≤ 30 kg $\rightarrow 1,77$ mg/m² y con peso > 30 kg $\rightarrow 5$ mg/kg (máx. 300 mg por dosis) a las semanas 0, 2, 6 y sucesivamente cada 8 semanas⁽⁴⁾.

El efecto del vedolizumab en CU se ha descrito a partir de la 6ª semana de tratamiento, pero la respuesta total no se observa hasta la semana 14, de ahí la importancia de usar una terapia puente, que en nuestro caso ha consistido en sesiones de aféresis asociadas a ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, usada a dosis de 2 mg/kg IV en infusión continua, siendo importante monitorizar los niveles plasmáticos para evitar efectos secundarios como hipertensión, hiperglucemia o hiperplasia gingival, para lo que se deben buscar niveles en estado estacionario entre 150-300 ng/ml en pacientes sintomáticos y entre 100-150 ng/ml en remisión^(1,6).

Plan

- Pedir la autorización de uso fuera de indicación para el vedolizumab en paciente pediátrico e iniciar tratamiento.
- Determinar niveles plasmáticos de ciclosporina y recomendar el ajuste posológico para conseguir dosis óptimas (Fig. 2).

3. ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA CU FÁRMACO RESISTENTE EN PEDIATRÍA

A los 20 días de ingreso la paciente presenta un empeoramiento del estado general que precisa de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.

Subjetivo

Dolor abdominal, malestar general, fiebre persistente y aumento de deposiciones.

Objetivo

- Exploración física: paciente febril, hipotensa y con dolor abdominal a la palpación.
- A/S: Hemoglobina 10,3 g/dl, VSG 12 mm, PCR 35 mg/dl, hierro 6,5 umol/L.
- Colonoscopia: empeoramiento de las lesiones, de predominio izquierdo, desde colon transversal hasta sigma se aprecia marcado eritema, con friabilidad, erosiones y úlceras que predominan en colon descendente y sigma.
- RMN pélvica: recto-sigmoiditis en relación con la enfermedad de base.

Análisis

Ante mala evolución, que llega a precisar traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos, se decide parar el vedolizumab y la ciclosporina.

Desde el Servicio de Farmacia se realiza una búsqueda bibliográfica y, a tenor de los fármacos ya empelados, todos ellos descritos en el consenso europeo de CU en pediatría, se plantea un cambio de diana terapéutica, recomendando iniciar tofacitinib, un inhibidor de JAK quinasa^(8,9). Este fármaco inhibe las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT) que controlan la expresión de las dianas nucleares en los genes e inducen la transcripción de genes proinflamatorios.

El tofacitinib está aprobado en CU en población adulta pero no en población pediátrica, población en la que la bibliografía es limitada. Teniendo en consideración las circunstancias de nuestra

paciente, al no disponer de alternativas óptimas, se decide probar tofacitinib como última opción previa al manejo quirúrgico.

Plan

- Pedir la autorización de fuera de indicación para el tofacitinib en paciente pediátrica e iniciar tratamiento.
- Atención farmacéutica previa al inicio de tofacitinib (posología, efectos adversos, interacciones...).
- Notificar al equipo médico de potenciales interacciones como inhibidores JAK-metamizol, que puede provocar agranulocitosis.

EVALUACIÓN

Finalmente, después de haber probado todas las opciones terapéuticas disponibles, se decide optar por el manejo quirúrgico realizándose una colectomía.

DISCUSIÓN

La colitis ulcerosa, tal y como se ha descrito, puede tener una evolución tórpida, por lo tanto, es importante un diagnóstico e inicio de tratamiento precoz. El tratamiento clásico se basa en corticoides, tioguanina y salicilatos, pero en los casos de refractariedad es importante iniciar una terapia con biológicos para conseguir la remisión. En pediatría la evidencia de esta terapia aún es escasa, con el IFX, fármaco con más experiencia e indicación en pediatría, se ha visto una mejora significativa de los síntomas en los pacientes refractarios. Para el éxito de esta terapia es importante la monitorización de niveles plasmáticos, un campo hasta ahora poco desarrollado en pediatría, de ahí la importancia de proyectos multicéntricos de farmacocinética de IFX para conseguir pautas de ajuste de dosis validadas en esta población.

Cuando el paciente es refractario a esta terapia se deben buscar alternativas como vedolizumab o tofacitinib, fármacos que actualmente no tienen indicación en pediatría y se deben usar fuera de indicación. Por esto la investigación en pediatría tiene una notable valía y se debe fomentar para obtener alternativas farmacológicas en enfermedades pediátricas.

Por último, queremos destacar la figura del farmacéutico dentro del equipo multidisciplinar recomendando líneas de tratamiento, basándose en la bibliografía, redactando informes de evaluación para fármacos fuera de indicación, resolviendo dudas de interacciones farmacológicas, monitorizando los niveles plasmáticos de la ciclosporina y recomendando al equipo médico la posología adecuada y proporcionando atención farmacéutica al paciente en el momento del alta.

CONCLUSIONES

- Inicio de la terapia de manera precoz ya que se ha visto un aumento en la tasa de éxito de remisión.
- La importancia de la investigación de fármacos para la población pediátrica.
- Papel importante de la farmacocinética del IFX y la ciclosporina para conseguir posologías adecuadas.
- Integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar tanto para recomendaciones de fármacos fuera de indicación como para la revisión de potenciales interacciones farmacológicas y realización de atención farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tolín Hernani M, Sánchez C, Miranda C, Álvarez G, Rodríguez C. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII(8): 406-16.
2. Medina Benítez E, Fuentes Lago D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP.
3. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Martin de Carpi J, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care-An evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(2): 257-91.
4. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 2: Acute severe colitis-An evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(2): 292-310.
5. European Medicines Agency. EMEA-000645-PIP01-09-M07. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000645-pip01-09-m07>

6. Laharie D, Bourielle A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporine versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9857): 1909-15.
7. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation. Management of Ciclosporin levels – guidelines. Nov 2015.
8. Alajmi R, Alabdulhadi M, Alali AA, Shehab M. Tofacitinib for a child with refractory steroid-dependent ulcerative colitis: A case report and review of the literature. *Am J Case Rep*. 2021; 22: e934460.
9. Dolinger MT, Spencer EA, Lai J, Dunkin D, Dubinsky MC. Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021; 27(8): 1210-4.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA: EN BÚSQUEDA DEL CULPABLE

Cristina Díez Vallejo, Queralt López Noguera
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

Revisora

Laura Gratacós Santanach
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

INTRODUCCIÓN

La endocarditis es una enfermedad caracterizada por la inflamación del endocardio, es decir, del revestimiento interno de las cámaras y válvulas cardíacas. Se clasifica según la zona afectada del endocardio, si la inflamación se localiza en las válvulas cardíacas hablamos de **endocarditis valvular** y, si afecta al revestimiento de las cavidades cardíacas, se denomina **endocarditis mural**.

La causa más frecuente de endocarditis es un proceso infeccioso que puede ser causado por bacterias, hongos o virus. En otras ocasiones, aunque menos frecuente, su etiología podría ser no infecciosa como consecuencia de la formación de trombos de plaquetas y fibrina que quedan adheridos en las válvulas cardíacas y/o en el endocardio adyacente^(1,2). De manera general, los patógenos raramente se adhieren al endocardio. Habitualmente se requiere la combinación de dos factores fundamentales para que se produzca una endocarditis infecciosa (EI): una anomalía predisponente del endocardio y una bacteriemia. Los microorganismos causantes varían según el foco de la infección, pero el 85% de los casos son *estreptococos* o *estafilococos*.

Los síntomas de la EI suelen ser inespecíficos, como fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso, cansancio, mialgias, cefaleas y trastornos del sueño. También pueden aparecer síntomas específicos de afectación cardíaca como soplos cardíacos, petequias, anemia o embolia. Como consecuencia de la infección,

la aparición de vegetaciones endocárdicas también podría producir obstrucción valvular, aneurisma o aparición de un absceso miocárdico. La EI puede afectar a la población de cualquier edad, aunque es menos frecuente en mujeres adultas (prevalencia de hombres respecto a mujeres de 2:1). Además, también existen varios grupos de riesgo; consumidores de drogas parenterales, pacientes inmunocomprometidos y pacientes portadores de válvulas cardíacas protésicas u otros dispositivos intracardíacos poseen un mayor riesgo de desarrollar una EI.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 32 años sin alergias medicamentosas conocidas que consulta al Centro de Atención Primaria (CAP) por malestar general y tos con expectoración asociada a restos hemáticos. Como antecedentes patológicos de interés destacan: hipertensión arterial (en tratamiento con ramipril 5 mg/día), ansiedad (en tratamiento con citalopram 20 mg/día), obesidad grado II (IMC 38,25 kg/m²) y exfumador de medio paquete al día desde hace 2 años. Se realiza una radiografía y un TAC donde se observa cardiomegalia y un infiltrado parenquimatoso en el pulmón izquierdo. El episodio se orienta como proceso inflamatorio bronquiolar de probable etiología vírica y completar estudio de forma ambulatoria.

Tres semanas más tarde, el paciente consulta de nuevo en Urgencias por cuadro clínico de tos de predominio nocturno con expectoración con restos hemáticos, disnea al esfuerzo, astenia, dolor abdominal y palidez cutánea. Se orienta como un cuadro respiratorio de vías altas junto con ansiedad y se decide alta al domicilio en tratamiento con lormetazepam y control por médico de cabecera.

Al día siguiente, el paciente reconsulta de nuevo a Urgencias. En la exploración se detecta taquicardia, elevación del segmento RS en el electrocardiograma y alteración analítica con leucocitosis, neutrofilia y coagulopatía. En este caso, se decide ingreso hospitalario a cargo de Medicina Interna para ampliar el estudio. Al tercer día de ingreso, el paciente presenta fiebre con afectación hepática y cardíaca, asociado a problemas respiratorios (observación en TAC de neumonía) y náuseas. Se sospecha de un proceso infeccioso, se solicita un estudio completo de serologías.

En los resultados se obtienen serologías IgG indeterminadas para *Coxiella burnetii*. Ante la posibilidad de presentar un diagnóstico de neumonía atípica por fiebre Q por *Coxiella burnetii*, se decide iniciar tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 h. En los días posteriores, dada la mala evolución del paciente, se realiza un electrocardiograma donde se observa una dilatación del ventrículo izquierdo (FE 18%) asociada a una insuficiencia mitral severa. Se decide inicio de tratamiento antibiótico empírico por sospecha de endocarditis infecciosa en un paciente con válvula nativa.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO: TRATAMIENTO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Subjetivo

- Fiebre > 38°C.
- Malestar general.
- Dolor abdominal.
- Náuseas.
- Tos con expectoración con restos hemáticos.
- Palidez cutánea de 3 semanas de evolución.
- Mala evolución clínica.

Objetivo

- Radiografía de tórax (día -5 del ingreso): cardiomegalia y posibles infiltrados parenquimatosos en el pulmón izquierdo.
- Electrocardiograma (día del ingreso): elevación RS.
- Análisis sanguíneo (día del ingreso):
 - Leucocitosis con predominio de neutrofilia (leucocitos 20,49 K/ul [4,4-11,3], neutrófilos 72,5% [50-70], linfocitos 19,4% [25-40]).
 - Coagulopatía (INR 1,7 [1-1,3], TTPA 29,3 s [25-39], tiempo de protombina 19,9 [7,5-13,5], fibrinógeno 595 mf/dl [150-450]).
 - Función renal alterada (creatinina 1,45 mg/dl [0,7-1,2], urea 59 mg/dl [17-48,5]).
 - Citólisis hepática con patrón colestásico normal (GOT 280 U/L, GPT 497 U/L).
 - PCR 2,2 mg/dl.

- Electrocardiograma (día +6): ventrículo derecho normal, ventrículo izquierdo dilatado con una FE 18%, insuficiencia mitral funcional severa.
- Cociente E/e' (medida o estimación indirecta de la presión de llenado de ventrículo izquierdo) (día +6): valor > 15 sugestivo de presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo elevadas.
- Hemocultivos (día +6): negativos.
- Cultivo de esputo (día +7): negativo.
- Serologías (día + 9): citomegalovirus (IgM; IgG), positivo; 535,6 AU/ml.

Análisis

El diagnóstico de la endocarditis se basa en la combinación de criterios histopatológicos y clínicos. La aparición de síntomas inespecíficos puede dificultar el diagnóstico, por ello es frecuente usar algoritmos. Actualmente, los criterios modificados de Duke (Tabla I) es el algoritmo de diagnóstico más utilizado ya que tiene en cuenta los hallazgos clínicos, patológicos, microbiológicos y ecocardiográficos. En cambio, los criterios de Beth Israel tienen baja sensibilidad y no incluyen las alteraciones encontradas en el ecocardiograma.

Al aplicar los criterios modificados de Duke a nuestro paciente se sugirió como posible diagnóstico la endocarditis ya que presentaba un criterio mayor (evidencia de afectación endocárdica en el ecocardiograma) y un criterio menor (fiebre > 38°C).

Como pruebas fundamentales para el diagnóstico se encuentran los hemocultivos y el ecocardiograma. La serología solo está indicada cuando los resultados de los hemocultivos son negativos y hay alta sospecha clínica de endocarditis.

Ante la sospecha de una EI se realiza tratamiento antibiótico empírico para aquellos microorganismos de etiología más frecuente de la válvula cardíaca afectada (Figs. 1 y 2) a la espera de los resultados de los cultivos^(3,4). En nuestro paciente se inició tratamiento sobre válvula nativa de inicio agudo (evolución clínica de menos de 1 mes) con ampicilina, cloxacilina y gentamicina.

Tabla I. Criterios modificados de Duke.

CRITERIOS MAYORES

1. Hemocultivos positivos:

- Dos tandas de hemocultivos positivos en muestras separadas, para microorganismos “típicos”:
 - a) *Streptococcus* grupo *viridans*, *S. bovis*, gérmenes del grupo HACEK y *S. aureus*
 - b) *Enterococcus* spp. adquiridos en la comunidad y en ausencia de foco primario
- o
- Hemocultivos persistentemente positivos para microorganismos consistentes con EI procedentes de:
 - Al menos 2 muestras obtenidas con más de 12 horas de diferencia o
 - 3 de 3 o la mayoría de 4 o más hemocultivos separados, con una diferencia de 1 hora al menos entre el primero y el último
- o
- Detección de *Coxiella burnetii* mediante cultivo celular o PCR+ en válvulas o determinación de Ac IgG frente a fase I (IFI) > 1:800 si no se dispone de lo anterior

2. Evidencia de afectación endocárdica:

- Ecocardiografía positiva para EI (la técnica transesofágica es obligatoria en pacientes con endocarditis protésica, en aquellos previamente catalogados como “posibles” y en pacientes con complicaciones intracardiacas)
- Masa intracardiaca oscilante, en la válvula o en la estructura de soporte o en la trayectoria de un jet de regurgitación o en cualquier implante protésico, en ausencia de otra explicación anatómica alternativa
- o
- Absceso intracardiaco o pseudoaneurisma
- Dehiscencia reciente en una válvula protésica
- o
- Nueva regurgitación valvular (no es suficiente el empeoramiento o cambio de soplo previo)

.../...

Tabla I (Cont.). Criterios modificados de Duke.

CRITERIOS MENORES
1. Enfermedad cardíaca predisponente o ADVP activo
2. Fiebre de 38°C o superior
3. Fenómenos vasculares: embolismos arteriales mayores, embolismos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, aumento del factor reumatoide
5. Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos, pero sin reunir los criterios de certeza enunciados previamente* o evidencia serológica de infección activa por un organismo causante de EI (a excepción de Ac en fase I frente a <i>Coxiella burnetii</i> que debe considerarse un criterio mayor)
Se definiría como diagnóstico DEFINITIVO aquellos pacientes que cumplan con: • 2 criterios mayores • 1 criterio mayor + 3 menores • 5 criterios menores
Se definiría como diagnóstico POSIBLE aquellos pacientes que cumplan con: • 1 criterio mayor + 1 menor • 3 criterios menores
<i>EI: endocarditis infecciosa.</i>

Plan

Ante los resultados de serología positiva para citomegalovirus (CMV) y el resultado en los criterios de Duke modificados, se orienta como probable EI por CMV en paciente inmunocompetente. Se suspende el tratamiento antibiótico empírico y se inicia tratamiento dirigido con ganciclovir IV 5 mg/kg/12 horas ajustado según función renal. En el día +7 del ingreso se realiza una biopsia endomiocárdica donde se observa tejido miocárdico con infiltrado inflamatorio intersticial difuso de tipo mixto, con neutrófilos,

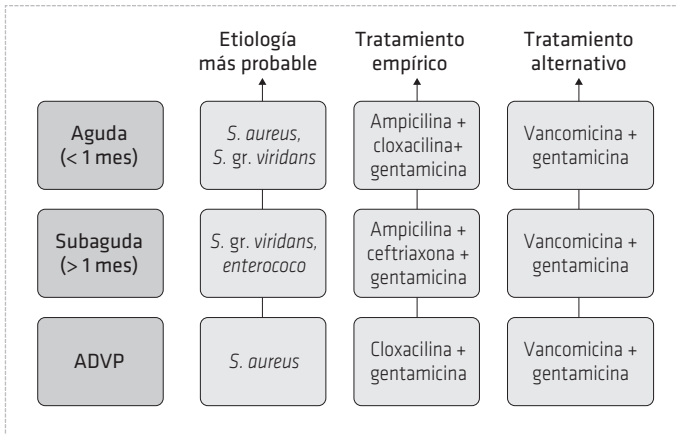


Figura 1. Tratamiento empírico de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa.

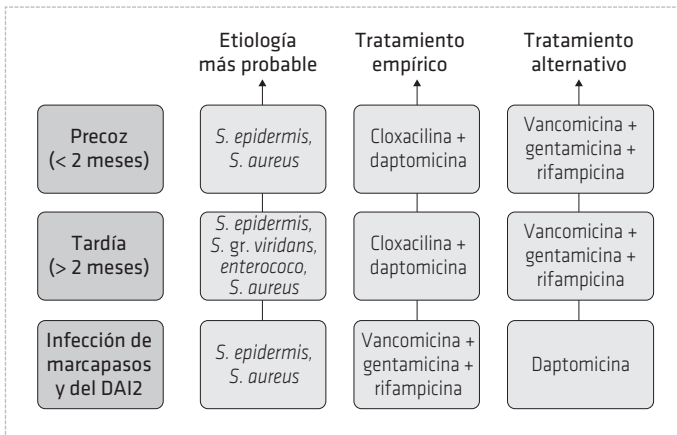


Figura 2. Tratamiento empírico de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica, marcapasos y DAI2.

linfocitos y macrófagos, zonas de degeneración y necrosis de las fibras miocárdicas que confirma el diagnóstico de EI por CMV.

Dos días más tarde, se coloca un Balón de Contrapulsación Intra-aórtico (BCIA) (modalidad de asistencia circulatoria basada en el

apoyo temporal del ventrículo izquierdo, mediante el desplazamiento mecánico controlado del volumen sanguíneo en el interior de la aorta) para mejorar la clínica del paciente. A los dos días, al retirar el BCIA se produce un edema agudo de pulmón como complicación, por lo que el paciente es trasladado al Hospital de Bellvitge.

DISCUSIÓN

Una vez identificado el microorganismo causante de la EI, se desescala el tratamiento antiinfeccioso a un tratamiento dirigido y la duración del tratamiento varía en función del patógeno aislado (Tabla II).

Existen pocos casos descritos en la literatura de EI causados por CMV. Naranjo A y cols. presentan un caso similar de EI en un paciente joven de 28 años y sin antecedentes de cardiopatías previas ni adicciones a fármacos, pero en este caso la EI afecta en la válvula tricúspide. El paciente fue tratado con ganciclovir⁽⁵⁾. Stear TJ y cols. reportan otro caso de EI por CMV en un paciente de 49 años inmunocomprometido por serología positiva por el virus de la inmunodeficiencia humana e historia activa de uso de drogas parenterales. El paciente requirió de doble remplazo valvular (mitral y tricúspide) y fue tratado con ganciclovir 350 mg/12 h en el ingreso y valganciclovir oral 900 mg/24 h de forma ambulatoria⁽⁶⁾.

Ganciclovir es un antiviral que actúa inhibiendo la síntesis del ADN viral. La dosis habitual para el tratamiento de infección por CMV es de 5 mg/kg/12 h durante 14-21 días. En caso de profilaxis, la dosis de inducción es de 5 mg/kg/12 h durante 7-14 días y la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/24 h hasta reducción del riesgo de contraer la enfermedad. En caso de insuficiencia renal se debe ajustar la dosis según los valores de creatinina y en caso de pacientes obesos se ajusta según peso. Se administra por vía parenteral en perfusión intravenosa lenta (1 hora) por riesgo de toxicidad y no debe sobrepasar los 10 mg/ml. Los efectos adversos más frecuentes son hematológicos (neutropenia, anemia, trombocitopenia, hipotensión), neuronales (fatiga, cefalea, insomnio, mareos), respiratorios (tos, disnea) y gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). Ganciclovir puede interaccionar con algunos fár-

Tabla II. Tratamiento antibiótico dirigido para la endocarditis infecciosa.

MICROORGANISMO	ANTIMICROBIANOS	DURACIÓN (DÍAS)
<i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> y <i>S. bovis</i> sensibles a penicilina (cMI < 0,1 mg/L)	Penicilina G Na/ceftriaxona	28
	Penicilina G Na/ceftriaxona + gentamicina	14-28 + 14
	Vancomicina + gentamicina	28 + 14
<i>Streptococcus</i> resistentes a penicilina (cMI > 0,5 mg/L)	Penicilina G Na/ampicilina + gentamicina	28-42 + 14
	Vancomicina + gentamicina	28-42 + 14
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina + ceftriaxona	42 + 42
	Ampicilina + gentamicina	42 + 14
	Vancomicina + gentamicina	42 + 14
	Daptomicina/teicoplanina/linezolid	42
<i>S. aureus</i> y <i>estafilococos</i> coagulasa-negativo en válvula nativa izquierda	Cloxacilina/cefazolina + gentamicina	28-42 + 3-5
	Daptomicina/vancomicina	42
	Cloxacilina/cefazolina + gentamicina	42 + 42
<i>S. aureus</i> y <i>estafilococos</i> coagulasa-negativo en válvula protésica	Cloxacilina + rifampicina ± gentamicina	42-56 ± 7-14
	Daptomicina + rifampicina	42-56
	Vancomicina + rifampicina ± gentamicina	42-56 ± 7-14
.../...		

Tabla II (Cont.). Tratamiento antibiótico dirigido para la endocarditis infecciosa.

MICROORGANISMO	ANTIMICROBIANOS	DURACIÓN (DÍAS)
<i>S. aureus</i> y <i>estafilococos coagulasa-negativo</i> en válvula nativa derecha	Cloxacilina/cefazolina + gentamicina Daptomicina/vancomicina/teicoplanina Dalbavancina Ciprofloxacino + rifampicina	28 + 3-5 28 1-2 dosis 28 + 28
<i>Bacilos</i> gram negativos	Cefotaxima/ceftriaxona/ceftazidima ± amikacina	42 ± 14-28
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina + rifampicina + estreptomicina	90 + 90 + 14
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxiciclina + ciprofloxacino Doxiciclina + hidroxicloroquina	18-24 meses 18-24 meses
<i>Candida</i> spp.	Equinocandina/anfotericina lipídica + 5 FC/ Fluconazol	> 42
<i>Citomegalovirus</i>	Ganciclovir/valganciclovir/foscarnet	Hasta resolución

macos, por ejemplo, en la administración conjunta con imipenem-cilastatina hay mayor riesgo de convulsiones, con amfotericina B o ciclosporina se incrementa el riesgo de nefrotoxicidad y con zidovudina o didanosina se aumenta el riesgo de neutropenia y anemia. Además, probenecid, tenofovir y micofenolato pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ganciclovir.

CONCLUSIÓN

La predisposición de EI se produce por la combinación de dos factores, como son presentar una anomalía del endocardio y la presencia de un microorganismo en el torrente sanguíneo (bacteriemia). En el 85% de las EI el agente causal son los *Streptococcus* o *Staphylococcus*.

Dado que principalmente la EI presenta síntomas inespecíficos, los criterios de Duke pueden ayudar al diagnóstico, ya que combinan criterios clínicos, histopatológicos, microbiológicos y ecocardiográficos, siendo la biopsia la prueba de confirmación.

La EI por CMV es muy poco frecuente y existen pocos casos publicados en la literatura. El tratamiento de elección es ganciclovir 5 mg/kg/12 h (ajustar según función renal).

BIBLIOGRAFÍA

1. Olivera Ovezuelo C, Lubián López S. Endocarditis infecciosa. Tratamiento y profilaxis. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica. [internet]. [Citado el 14/02/2022]. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/24_endocarditis.pdf
2. Armstrong GP, Waitemata Cardiology, Auckland Valvular Disorders. Endocarditis infecciosa [Internet], 2020. [Citado el 17/02/2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-cardiovasculares/endocarditis/endocarditis-infecciosa>
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, del Zotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(1): e1-49.
4. Alarcón González A, Luque R, Martín G, López-Haldón J, Sánchez E, Adsuar A. Guía Prioam. Endocarditis infecciosa. 2017. [internet]. [Citado el 16/02/2022]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/endocarditis-infecciosa/>
5. Naranjo A, Ruiz D, Pérez A. Endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide en paciente no adicto a fármacos y sin cardiopatía previa predisponente. Arch Cardiol Mex. 2018; 88(3): 245-7.
6. Stear TJ, Shersher D, Kim GJ, Smego DR. Valvular cytomegalovirus endocarditis. Ann Thorac Surg. 2016; 102(2): e105-7.

EL RETO DEL SIGLO XXI: LA CRONICIDAD

Carla Codina Jiménez, Ester Valls Sánchez

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Revisores

Alba Martín Val, Adrià Vilariño Seijas

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida de la población mundial ha incrementado considerablemente en los últimos años. Tanto es así que las personas mayores de 65 años han pasado de representar el 6% de la población en 1990 al 9% en 2019 y se prevé que llegue al 16% en el 2050⁽¹⁾. Este hecho ha comportado que exista un gran porcentaje de población envejecida, con patologías crónicas y con un elevado consumo de fármacos⁽²⁾.

En la actualidad, más de la mitad de las muertes en el mundo son debidas a las enfermedades crónicas. España se encuentra entre los países de Europa con mayores tasas de cronicidad, con una clara tendencia al alza. El 20% de la población presenta al menos una enfermedad crónica y en el 91,3% de los casos es la principal causa de mortalidad. En términos económicos, esto supone la primera causa de gasto sanitario^(3,4).

El envejecimiento y la cronicidad suponen un factor de riesgo elevado para sufrir ciertas condiciones agudas, como por ejemplo las fracturas asociadas a la fragilidad y a la enfermedad osteoporótica, siendo estas una causa frecuente de ingreso hospitalario en estos pacientes⁽⁵⁾. A esta circunstancia hay que añadir como factor precipitante la presencia de caídas, frecuentes en ancianos debido a la coexistencia de factores que las favorecen: debilidad muscular, dificultades para la marcha, déficit visual, polimedicación, etc.^(6,7). Las fracturas de cadera son las más fre-

cuentas, representan el 20-35% de las fracturas por fragilidad y son además las de mayor trascendencia en términos de salud pública debido a su elevada morbilidad, su importante impacto en la mortalidad y sus repercusiones socioeconómicas. Suponen la causa más frecuente de ingreso hospitalario en los Servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología⁽⁸⁾.

El manejo de estos pacientes durante las estancias hospitalarias se convierte en un reto. Un elevado porcentaje de ellos presentan polifarmacia (el consumo de 5 o más fármacos), implicando un aumento del riesgo de errores de medicación, como las interacciones farmacológicas, los errores de dosis y de frecuencia, la omisión de fármacos prescritos, medicación inadecuada por el estado clínico actual del paciente, etc., siendo un factor de riesgo de mortalidad y de morbilidad^(9,10).

Esta situación, convierte el envejecimiento y la cronicidad en una prioridad real en la mayoría de los sistemas sanitarios del mundo, especialmente en situación de complejidad y pluripatología. De esta forma, la coordinación de diferentes niveles asistenciales y la creación de equipos multidisciplinares para apostar por un modelo sanitario integral y preventivo centrado en el paciente y no en la enfermedad, se convierte en una necesidad.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente crónica compleja de 87 años que ingresa el 11 de diciembre de 2020 en la planta de Traumatología de nuestro centro para ser intervenida de una fractura de cadera.

Como antecedentes patológicos de interés destacan:

- Síndrome metabólico.
 - Diabetes *mellitus* tipo 2 tratada con repaglinida 0,5 mg/24 h.
 - Dislipemia tratada con atorvastatina de 20 mg/24 h.
 - Hipertensión arterial controlada con amlodipino 5 mg/24 h e hidroclorotiazida 25 mg/24 h.
- Patología cardíaca.
 - Fibrilación auricular anticoagulada con rivaroxaban 15 mg/24 h.

- Insuficiencia cardíaca y angina de pecho inestable controladas con mononitrato de isosorbida 10 mg/12 h, parches de nitroglicerina 10 mg/24 h y bisoprolol 5 mg/24 h.
- Deterioro del sistema urinario.
 - Insuficiencia renal crónica.
 - Incontinencia urinaria.
- Insomnio, por el que toma lorazepam 1 mg/24 h.
- Antecedentes de úlcera péptica, para la que toma omeprazol 20 mg/24 h.

Los **problemas farmacoterapéuticos** identificados son:

1. Manejo pre y postoperatorio del paciente anticoagulado con nuevos anticoagulantes orales.
2. Manejo del síndrome confusional agudo.
3. El abordaje de la osteoporosis.

1. MANEJO PRE Y POSTOPERATORIO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO CON NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Subjetivo

Paciente crónica compleja que es parcialmente dependiente para las actividades de la vida diaria. Acude a Urgencias presentando buen estado general: normocoloreada, normohidratada, eupneica y consciente y orientada en tiempo y espacio.

Objetivo

Paciente con fractura de cadera anticoagulada con rivaroxaban. Se solicita una analítica completa para determinar la viabilidad de realizar la intervención quirúrgica. Se recogen los siguientes parámetros analíticos de interés:

- INR = 2,6.
- Tiempo de protrombina (%): 30.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (ratio): 1,4.
- Glucosa: 222 mg/dl.
- Urea: 94,7 mg/dl.
- Creatinina: 2,23 mg/dl.
- Sodio: 138,8 mmol/L.
- Potasio: 3,3 mmol/L.

Análisis

Se recomienda intervenir a los pacientes con fractura de cadera en las primeras 48 horas del suceso⁽¹¹⁾. Cabe destacar que esta recomendación no es así para los pacientes tratados con antiagregantes o con nuevos anticoagulantes orales. Esta distinción se debe a que la anestesia recomendada para este tipo de intervención es la anestesia neuroaxial, la cual se ha relacionado con un riesgo incrementado de desarrollar hematoma subdural en este grupo de pacientes⁽¹²⁾.

En cuanto al manejo preoperatorio del paciente tratado con anticoagulantes orales directos (ACODs) es conocida la necesidad de suspender el tratamiento con ACODs antes de la intervención, pero actualmente no hay un consenso universal acerca del número de días previos a la intervención que se debe suspender el tratamiento anticoagulante.

En nuestro centro se siguen las recomendaciones del manejo de la anticoagulación de las pautas de armonización del CatSalut, donde se estratifican los pacientes según el ACOD y el riesgo hemorrágico de la intervención, haciendo una recomendación de que el día preintervención se debería suspender el tratamiento anticoagulante⁽¹³⁾.

Referente a la reintroducción postintervención de los ACODs, de forma general se recomienda hacerlo a las 24 horas. Esto no es así si el riesgo hemorrágico del paciente es muy bajo, ya que está contemplada la posibilidad de reintroducir la pauta de anticoagulación en las 6-12 horas postintervención. Por el contrario, si el riesgo hemorrágico es elevado, la reintroducción del anticoagulante se podría demorar hasta las 48-72 horas postintervención^(13,14).

Plan

El día 11 de diciembre la paciente acudió a Urgencias de nuestro centro por dolor intenso de cadera posterior a una caída desde su propia altura. Se le realizó una prueba de imagen donde se confirmó la fractura de cadera.

Siguiendo las recomendaciones preoperatorias del paciente anticoagulado, se decidió suspender el tratamiento con rivaroxaban 15 mg/24 h con la intención de normalizar el INR para poder realizar la intervención quirúrgica de su fractura.

Se inició pauta profiláctica de enoxaparina 40 mg dado el riesgo trombótico de la paciente y sus antecedentes patológicos. Pauta que se recomendó ajustar a 20 mg/24 h por filtrado glomerular inferior a 30 ml/min.

Además, se recomendó la retirada de hidroclorotiazida por la hipopotasemia que evidenció la analítica realizada en el ingreso.

Finalmente, la paciente fue intervenida 4 días post retirada del NACO (INR = 1,03). También se retiró la profilaxis con enoxaparina 12 horas antes de la intervención.

La anticoagulación con rivaroxaban fue reintroducida 3 días postintervención.

2. MANEJO DEL SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

Subjetivo

Paciente ingresada por proceso agudo que ingresó consciente y orientada. En el transcurso de su ingreso inicia episodios de desorientación y agitación psicomotriz.

Objetivo

La paciente se encuentra en un proceso agudo de fractura de cadera, acompañado de alteraciones hidroelectrolíticas y retención aguda de orina. Todas estas condiciones son factores de riesgo para desencadenar un síndrome confusional agudo^(15,16).

Análisis

El síndrome confusional agudo puede afectar a un rango muy dilatado de pacientes hospitalizados con fractura de cadera. Se ha descrito un rango de afectación que abarca del 3 al 65%. Este síndrome se ha relacionado con un incremento de la morbilidad y una menor probabilidad de recuperación completa, pudiendo generar un déficit cognitivo persistente⁽¹⁷⁾.

En cuanto a la prevención farmacológica, existe mucha controversia y limitada evidencia del beneficio que supone dar un tratamiento preventivo con fármacos antipsicóticos como haloperidol, quetiapina o olanzapina^(18,19).

El manejo de este síndrome se puede abordar tanto con medidas farmacológicas como no farmacológicas. El tratamiento

farmacológico está recomendado siempre y cuando el paciente presente agitación, ya que no existe evidencia del beneficio de tratar farmacológicamente un síndrome confusional hipoactivo⁽¹⁷⁾.

Los fármacos recomendados para el manejo farmacológico de este síndrome son los antipsicóticos, tanto los típicos como los atípicos y se recomienda utilizarlos siempre a la menor dosis y durante el menor tiempo posibles⁽¹⁶⁾.

Haloperidol es el fármaco más estudiado, y como consecuencia, el más utilizado en la práctica clínica habitual. Este permite tanto tratamiento oral como subcutáneo y a dosis bajas tiene unos efectos adversos equiparables a los producidos por los antipsicóticos atípicos⁽²⁰⁾.

Plan

El día 14 de diciembre, al tercer día de ingreso, la paciente presentó agitación, angustia y desorientación en tiempo y espacio. Este proceso de agitación psicomotriz se orientó como un síndrome confusional agudo, por lo que se inició una pauta de haloperidol 2,5 mg subcutáneo cada 8 horas si agitación.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

Subjetivo

Paciente frágil y de edad avanzada.

Objetivo

Paciente que ha sufrido una fractura de cadera por caída desde su propia altura. Se realiza un estudio del metabolismo fosfocálcico que recoge los siguientes parámetros:

- Calcio: 9,2 mg/dl.
- Hormona paratiroidea 58,3 pg/ml.
- Vitamina D: 14,6 ng/ml.

Análisis

Las fracturas de cadera representan el 20% de las fracturas por fragilidad. Éstas se relacionan con una mortalidad del 2 al 7% en la fase aguda del proceso, del 6 al 12% en el mes posterior a la

fractura y del 17 al 33% al año. Además, tienen gran impacto en la calidad de vida de los pacientes ya que hasta un 60% de ellos ven afectadas sus actividades diarias tras la fractura. También se relacionan con complicaciones postoperatorias como son el delirio o las infecciones. Además, el factor de riesgo más importante para sufrir una fractura osteoporótica es haber padecido una fractura anteriormente^(21,22).

El abordaje farmacoterapéutico contempla la suplementación con calcio y vitamina D, además del tratamiento farmacológico específico. Los bifosfonatos son considerados la primera línea de tratamiento de la osteoporosis. Otras opciones terapéuticas son el denosumab, la teriparatida, el ranelato de estroncio o el raloxifeno^(23,24).

El abordaje terapéutico de la osteoporosis posterior a una fractura es⁽²⁵⁾:

- Sin antecedentes de tratamiento osteoporótico: iniciar tratamiento con bifosfonatos.
- Con antecedentes de tratamiento osteoporótico de duración inferior a dos años: se debería mantener el tratamiento con bifosfonatos, pudiendo incrementar a un fármaco de la misma familia, pero de más potencia.
- Con antecedentes de tratamiento osteoporótico de duración superior a dos años: se debería cambiar de familia de fármaco, siendo los cambios recomendados los que siguen a continuación:
 - Bifosfonatos → Teriparatida.
 - Denosumab → Teriparatida.
 - Ranelato de estroncio/Raloxifeno → Bifosfonatos.

Además, el abordaje de la osteoporosis contempla la importancia de la prevención de las caídas mediante programas de rehabilitación y ejercicio. Por último, es importante el análisis del plan farmacoterapéutico del paciente para evaluar fármacos relacionados con caídas⁽²⁵⁾.

Plan

Se solicitó estudio del metabolismo fosfocálcico que confirmó la sospecha de osteoporosis. Al alta se inició suplementación de calcio 1.500 mg al día y vitamina D 800 UI al día, además de

tratamiento con ácido zoledrónico 5 mg endovenoso con frecuencia anual.

Además, se suspendió la hidroclorotiazida, por la hipopotasemia detectada durante el ingreso y por ser un fármaco relacionado con caídas, al igual que el lorazepam que también fue suspendido.

DISCUSIÓN

El envejecimiento y la cronicidad han generado la necesidad de crear equipos multidisciplinarios y de implementar programas de atención sanitaria centrada en el paciente, con el objetivo de mejorar su calidad de vida, de reducir el número y la duración de los ingresos hospitalarios, así como disminuir los costes sanitarios asociados.

Tal y como se describe en el caso, el manejo de la medicación en los pacientes crónicos durante una condición aguda es complejo, especialmente en el transcurso de una intervención quirúrgica. Además, varios estudios refieren que un elevado número de pacientes presentan errores de medicación durante su estancia en el hospital, siendo estos más elevados cuando se trata de pacientes crónicos y complejos^(26,27).

El papel del farmacéutico en la adecuación farmacológica, en los programas de conciliación y en el asesoramiento farmacológico ha demostrado una reducción de la morbi-mortalidad de los pacientes, la duración de las estancias hospitalarias y el impacto económico⁽²⁸⁻³⁰⁾.

El caso descrito evidencia, aún más, la necesidad de integrar al farmacéutico dentro de equipos sanitarios multidisciplinarios por presentar un rol fundamental en el manejo de estos pacientes durante la estancia hospitalaria.

CONCLUSIONES

- Las enfermedades crónicas son causantes de una elevada mortalidad y de un elevado coste al sistema sanitario.
- La tendencia al alza de la complejidad y la pluripatología nos hacen apostar por un modelo sanitario preventivo y centrado en el paciente.

- La fractura de cadera implica un gran impacto en el sistema sanitario y en la calidad de vida de los pacientes, ya que pocos recuperan el grado de independencia previo.
- El papel del farmacéutico es clave en el manejo pre y postoperatorio del tratamiento farmacológico de los pacientes crónicos y complejos.
- La adecuación farmacológica es fundamental para la buena evolución, la disminución de la morbi-mortalidad del paciente y la reducción de la estancia hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. United N. World Population Ageing 2019. Economic and Social Affairs, Population Division. 2019. p. 1-111. Disponible en: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7_6
2. Steinman MA, Miao Y, Boscardin WJ, Komaiko KDR, Schwartz JB. Prescribing quality in older veterans: A multifocal approach. *J Gen Intern Med.* 2014; 29(10): 1379-86.
3. Ambrosio L, García-Vivar C. Horizonte 2025 para la atención a la cronicidad. *An Sist Sanit Navarra.* 2020; 43: 5-8.
4. Wagner EH. Organizing care for patients with chronic illness revisited. *Milbank Q.* 2019; 97(3): 659-64.
5. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012; 38(12): 1930-45.
6. de Miguel Artal M, Roca Chacón O, Martínez-Alonso M, Serrano Godoy M, Mas Atance J, García Gutiérrez R. Fractura de cadera en el paciente anciano: factores pronóstico de mortalidad y recuperación funcional al año. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018; 53(5): 247-54.
7. Poly TN, Islam MM, Yang H-C, Li Y-C (Jack). Association between benzodiazepines use and risk of hip fracture in the elderly people: A meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine.* 2020; 87(3): 241-9.
8. Pech-Ciau BA, Lima-Martínez EA, Espinosa-Cruz GA, Pacheco-Aguilar CR, Huchim-Lara O, Alejos-Gómez RA. Hip fracture in the elderly: epidemiology and costs of care. *Acta Ortop Mex.* 2021; 35(4): 341-7.
9. Halli-Tierney AD, Family A, Residency M. Polypharmacy: evaluating risks and prescribing. *Am Fam Physician.* 2019; 100(1): 32-8.
10. Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB, et al. Associations between potentially inappropriate medications and adverse health outcomes in the Elderly: A systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2019; 53(10): 1005-19.
11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16): 1330-93.
12. Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llaú JV. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2011; 58(4): 243-50.

13. Abilleira S, Agusti A, Altirriba J, Aparicio P. Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals per a la prevenció de l'ictus y l'embòla sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular. CatSalut [Internet]. 2018; 1-76.
14. Adell A, Aguirre A, Araiz M, Barral I. Guía de manejo perioperatorio de los pacientes en tratamiento anticoagulante o antiagregante en cirugía programada. Osakidetza. 2019; 1:59.
15. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: A review. *Front Neuro*. 2012; 3: 101.
16. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2017; 377(15): 1456-66.
17. Inouye SK. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med*. 2006; 354(11): 1157-65.
18. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: A randomized, controlled trial. *Psychosomatics*. 2010; 51(5): 409-18.
19. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(7): 515-23.
20. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on post-operative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34(4): 192-214.
21. Krappinger D, Kammerlander C, Hak DJ, Blauth M. Low-energy osteoporotic pelvic fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010; 130(9): 1167-75.
22. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé-Batista A, Gabriel-Escoda P, Zwart M, et al. Incidencia de la fractura de fémur en España (1997-2010). *Med Clin (Barc)*. 2015; 145(11): 465-70.
23. Berry SD, Shi S, Kiel DP. Considering the risks and benefits of Osteoporosis treatment in older adults. *JAMA Intern Med*. 2019; 179(8): 1103.
24. Cancio JM, Alcalde P, Barceló M, Duaso E, García E, Llopis A, et al. Guia d'ortogeriatria. Grup Ortogeriatria SCGiG. 2016; 1-96.
25. Comité Fractura de Cadera. Protocolo de tratamiento multidisciplinar de pacientes con fractura de cadera. *Hosp Univ Donostia*. 2015; 1-88.
26. Alfaro-Lara ER, Santos-Ramos B, González-Méndez AI, Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, et al. Errores de conciliación al ingreso hospitalario en pacientes pluripatológicos mediante metodología estandarizada. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013; 48(3): 103-8.
27. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the medications at transitions and clinical handoffs (match) study: An analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med*. 2010; 25(5): 441-7.
28. Lee H, Ryu K, Sohn Y, Kim J, Suh GY, Kim E. Impact on patient outcomes of pharmacist participation in multidisciplinary critical care teams. *Crit Care Med*. 2019; 47(9): 1243-50.
29. Wang T, Benedict N, Olsen KM, Luan R, Zhu X, Zhou N, et al. Effect of critical care pharmacist's intervention on medication errors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Crit Care*. 2015; 30(5): 1101-6.
30. Parajuli DR, Kourbelis C, Franzon J, Newman P, McKinnon RA, Shakib S, et al. Effectiveness of the pharmacist-involved multidisciplinary management of heart failure to improve hospitalizations and mortality rates in 4630 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2019; 25(9): 744-56.

ANTE LA DUDA, VITAMINAS

María Margalida Mestre Ribot, Rubén González García
Hospital Clínic de Barcelona

Revisora

Montserrat Rodríguez Reyes
Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

El caso que se desarrolla a continuación narra el manejo de las convulsiones neonatales, una urgencia médica que requiere de la búsqueda de su etiología para poder iniciar un tratamiento dirigido. En él, el farmacéutico desarrolla funciones de supervisión de la medicación mediante la validación y búsqueda bibliográfica de la evidencia de los tratamientos empíricos, e interviene en la validación y preparación de la nutrición parenteral pediátrica, la preparación de fórmulas magistrales orales y la monitorización farmacocinética de antiepilépticos.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Ingresa una mujer gestante de 40 semanas y 3 días, derivada del centro de atención primaria por disminución de los movimientos fetales y pérdida del bienestar fetal. La madre tiene 29 años, y esta es la gestación de su tercer hijo. Se trata de una gestación poco controlada, el primer control se realizó a las 22 semanas, y se estima que el recién nacido padecerá crecimiento intrauterino retardado (CIR) tipo I. La madre es grupo Rh positivo, presenta serologías negativas para los virus de la hepatitis B y C, para el virus de la inmunodeficiencia humana y para la sífilis. No está colonizada por *estreptococos* del grupo B. De la historia familiar solamente destaca que los padres son primos hermanos entre sí, aunque previamente tuvieron dos hijos sanos.

Se realiza una cesárea urgente por alteración del registro cardíaco fetal, presenta bradicardia y patrón cardiotocográfico patológico. El peso al nacer es de 3.180 g, por lo que se descarta el CIR. El recién nacido se presenta hipotónico, con frecuencias cardíacas entre 60 y 100 lpm, sin esfuerzo respiratorio y el líquido amniótico presenta restos de meconio. La escala APGAR en el primer momento del nacimiento es de 5, aunque tras la reanimación inicial se consigue aumentar a 7 a los 10 minutos y a 9 a los 15 minutos. En la reanimación se aspiran secreciones y restos de meconio de la tráquea del recién nacido, y se inicia ventilación mecánica no invasiva con presión positiva intermitente, con una saturación de oxígeno máxima del 25% que se puede reducir al 21%. A las dos horas, el recién nacido se estabiliza e ingresa en planta. Sin embargo, a las seis horas sufre nuevamente un deterioro clínico. Se encuentra hipotónico de nuevo, con temperatura corporal baja. Se constata que presenta acidosis, con un pH de 7,16 y un exceso de base de -8, e hipoglucémico con glicemias de 25 mg/dl. Seguidamente el paciente entra en estatus epiléptico y es necesario el ingreso en la Unidad de Vigilancia Intensiva y la intubación orotraqueal.

Se inicia fluidoterapia con una perfusión a 65 ml/kg/día con 6,3 mg/kg/día de glucosa y 1,2 mEq de calcio/kg/día. El paciente se encuentra sedoanalgesiado con fentanilo y midazolam, con soporte vasoactivo (dobutamina), y también se inicia tratamiento anticomicial con fenobarbital 4 mg/kg/día y levetiracetam 20 mg/kg/día. A los dos días de tratamiento con fenobarbital, se determinan sus concentraciones plasmáticas que se monitorizan y resultan en rango terapéutico. A pesar de estar en tratamiento antiepiléptico óptimo, se observa un patrón de trazado brote-supresión y la ecografía transfontanelar muestra un edema cerebral. Se descarta que el paciente sufra accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos y malformaciones cerebrales. Paralelamente se cursan estudios complementarios y analíticos específicos, además de un perfil de vitaminas y nucleótidos en sangre y en líquido cefalorraquídeo, los resultados de los cuales se suelen demorar como mínimo una semana.

En la nutrición parenteral total se restringe el aporte proteico. También se inicia piridoxal fosfato a 50 mg/kg/día por vía oral

mediante una fórmula magistral y piridoxina a 10 mg/kg/día por vía intravenosa. Pero el recién nacido permanece en estatus epiléptico a pesar del tratamiento con vitaminas, y pasados tres días se suspende.

A los cuatro días de ingreso en la Unidad de Vigilancia Intensiva, tras no observar evolución en la patología salvo la estabilización clínica con medidas de soporte, se realiza una resonancia magnética nuclear craneal. Los resultados muestran una afectación importante de la sustancia blanca, un edema masivo y una afectación talámica. También se analiza la enolasa neuronal específica en el líquido cefalorraquídeo, la cual se encuentra elevada y constituye un factor de mal pronóstico. La orientación diagnóstica en este momento es una encefalopatía hipóxico-isquémica y se consensúa la limitación del esfuerzo terapéutico. Finalmente, el día seis de ingreso el paciente fallece.

Una semana más tarde se obtienen los resultados del perfil de aminoácidos, vitaminas y nucleótidos en sangre y líquido cefalorraquídeo. En sangre se observa una hiperaminoacidemia generalizada. En líquido cefalorraquídeo también se muestra el incremento generalizado de aminoácidos siendo la glicina el aminoácido que está más elevado respecto al valor de referencia.

DISCUSIÓN

Las convulsiones neonatales constituyen la forma de expresión más frecuente de patología neurológica en el periodo neonatal (desde el nacimiento hasta los 28 días de vida). La incidencia de convulsiones en el recién nacido a término se estima que es de 1-5/1.000 recién nacidos vivos^(1,2). A menudo las convulsiones neonatales son el reflejo de una disfunción o daño en el cerebro inmaduro y suponen una emergencia neurológica que requiere un diagnóstico y tratamiento urgente, puesto que se asocian a un riesgo elevado de mortalidad neonatal o de pronóstico neurológico adverso. El cerebro del recién nacido posee múltiples diferencias fundamentales en composición celular, función y conectividad en comparación con el cerebro en edad infantil o del adulto^(3,4). El periodo neonatal resulta especialmente vulnerable para el desarrollo de convulsiones⁽³⁾.

Tabla I. Frecuencia de las diferentes etiologías de las convulsiones neonatales⁽⁶⁾.

Encefalopatía hipóxico-isquémica	38%
Infarto arterial isquémico	18%
Hemorragia intracraneal	12%
Encefalopatía epiléptica (origen genético)	6%
Infección	4%
Malformación cerebral	4%
Trastornos metabólicos transitorios (hipoglucemia, trastornos de los electrolitos)	4%
Errores congénitos del metabolismo	3%
Epilepsia neonatal benigna familiar	3%
Otras/desconocida	9%

Ante un paciente con convulsiones neonatales se debe proceder a la estabilización clínica mediante medidas de soporte para mantener las funciones vitales, al mismo tiempo que se realizan toda una serie de exploraciones, pruebas y análisis para determinar cuál es la etiología de las convulsiones neonatales e iniciar así un tratamiento dirigido⁽⁵⁾. La causa más común de las convulsiones neonatales es la encefalopatía hipóxico-isquémica, seguida de accidentes vasculares cerebrales isquémicos y hemorrágicos y, con menor frecuencia, de infecciones del sistema nervioso central, malformaciones congénitas del desarrollo cortical, errores congénitos del metabolismo y síndromes epilépticos de origen genético (Tabla I)^(3,6).

Es interesante analizar la relación entre la etiología de las convulsiones y la aparición de las mismas destacando que la mayoría de crisis que aparecen antes del 5º día de vida suelen obedecer a encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intracraneal, alteraciones

metabólicas o infección del sistema nervioso central. El 90% de las convulsiones que aparecen en el curso de una hipoxia-isquemia lo hacen en las primeras 48 horas de vida. Por el contrario, las crisis a partir de la primera semana de vida están más en relación con trastornos del desarrollo cerebral e infecciones tardías^(3,6).

El tratamiento inicial –a la espera de resultados de analíticas, pruebas y el escaso control de la sintomatología– debe intentar cubrir todo el abanico de posibles causas de las convulsiones en el neonato hasta el control de la sintomatología⁽⁵⁾. Cabe destacar, que dada la complejidad del caso, resulta positiva la intervención de grupos multidisciplinares. A continuación se detallan las intervenciones llevadas a cabo desde farmacia:

- Ante la prescripción de fenobarbital 10 mg/ml; el farmacéutico participó en la elaboración de la fórmula magistral, el control de las concentraciones plasmáticas y la recomendación de dosis.
- Durante el proceso de revisión y validación de la medicación, realizado por el farmacéutico, se detectó una posible interacción entre piridoxal fosfato y levetiracetam que potencialmente podía reducir los niveles de levetiracetam. Se recomendó monitorizar el levetiracetam en caso de que se prolongase el tratamiento con piridoxal fosfato.

Puesto que un 3% de los casos de convulsiones neonatales se deben a errores congénitos del metabolismo, forma parte del tratamiento favorecer una situación de anabolismo que impida la llegada al torrente circulatorio de metabolitos intermedios no deseados, y en evitar una excesiva ingesta proteica que pueda empeorar la situación del niño enfermo^(3,5,6). Ello se consiguió mediante:

- Prescripción de una nutrición parenteral con un aporte proteico de alrededor de 1,4 g/100 kcal, compatible con los mínimos requeridos de N del organismo, y sin peligro de dar lugar a una sobrecarga de aminoácidos. El farmacéutico participó en la validación y elaboración de la nutrición parenteral.
- Prescripción de perfusiones de glucosa al 10% o al 15% con electrolitos para cubrir los requerimientos energéticos. En el caso que nos concierne, durante la validación se detectó que el magnesio estaba sobredosificado y se avisó para su corrección.

Además, algunos errores congénitos del metabolismo se deben a la falta de una vitamina en concreto, por lo que la siguiente medida terapéutica general reside en la administración empírica de una mezcla de vitaminas. Además de sus posibles efectos terapéuticos, puede orientar el diagnóstico etiológico en función de la respuesta obtenida, y no supone peligro para el paciente^(2,5). En concreto, la vitamina B6 y su metabolito activo, el piridoxal 5-fosfato, participan como cofactores en una gran cantidad de enzimas, algunas de ellas implicadas en procesos como metabolismo de aminoácidos y neurotransmisores (síntesis del inhibidor GABA), metabolismo del folato y la síntesis proteica⁽⁵⁾.

- El piridoxal fosfato no se puede administrar por vía intravenosa, solamente existen formulaciones por vía oral, por lo que el farmacéutico participó en la elaboración de un jarabe de piridoxal fosfato como fórmula magistral.

Sin embargo, al final, tras la obtención de los resultados de la resonancia magnética craneal, se orientó el diagnóstico como una encefalopatía hipóxico-isquémica y se limitó el esfuerzo terapéutico. Pero una semana más tarde, en el perfil de aminoácidos, vitaminas y nucleótidos en sangre y líquido cefalorraquídeo se observó una hiperaminoacidemia generalizada. Este hallazgo podría ser simplemente una consecuencia del estado clínico del paciente ya que, por ejemplo, la hipoglucemia en neonatos se relaciona con el incremento de aminoácidos en plasma⁽⁷⁾. En el líquido cefalorraquídeo también se observó el incremento generalizado de aminoácidos, lo que probablemente se debiera a una mera contaminación plasmática. Aún así, a pesar de la contaminación, la glicina era el aminoácido que estaba más elevado respecto al valor de referencia, y se recomendó desde el Servicio de Bioquímica Clínica descartar la hiperglicinemia no cetósica. Para ello, hubiera hecho falta una confirmación mediante pruebas genéticas, lo que ya no era posible porque el paciente ya había fallecido.

Finalmente, el diagnóstico se podría haber orientado como una hiperglicinemia no cetósica. Esta enfermedad es un error congénito del metabolismo en el cual el complejo de glicina carboxilasa

(o GCS por sus siglas en inglés de *glycine cleavage enzyme system*) no es funcional y resulta en la acumulación de glicina en todos los tejidos, incluido el cerebro. El benzoato de sodio puede reducir las cantidades de glicina plasmática, y la dosificación depende de la actividad residual de la GCS que tenga el paciente⁽⁸⁾. Pero, a pesar del tratamiento con benzoato, el pronóstico continúa siendo muy desfavorable, conduciendo a una discapacidad severa, retraso mental, tetraplejia y espasticidad, situación que en muchas ocasiones ha supuesto un importante debate ético en cuanto a la limitación o no del esfuerzo terapéutico de estos pacientes⁽⁹⁾.

CONCLUSIÓN

En la población neonatal, las convulsiones suponen un importante riesgo vital que implica un complejo y delicado manejo. Este tipo de patologías requieren comúnmente un elevado conjunto de fármacos, tanto para tratar el proceso agudo como su etiología. Los anticonvulsivantes son el grupo terapéutico que más destaca para el tratamiento en este tipo de procesos, entre ellos el levetiracetam o el fenobarbital en la población neonatal. Los antiepilépticos son fármacos de estrecho margen terapéutico, los cuales requieren de un mayor control farmacéutico, monitorizar sus concentraciones plasmáticas con el objetivo de alcanzar concentraciones terapéuticas objetivo y evitar toxicidades forma parte de la práctica habitual por parte del farmacéutico.

Además de tratar el aspecto agudo del proceso, también deben llevarse a cabo medidas profilácticas basadas en la posible etiología de la enfermedad. Las nutriciones parenterales individualizadas y fórmulas magistrales deben ser elaboradas o supervisadas por parte del farmacéutico.

En conclusión, la dificultad que supone el manejo de este tipo de patologías y el singular tipo de pacientes que forma la población neonatal, convierten a procesos como la revisión y validación de la medicación, la elaboración de los diferentes preparados, la búsqueda de información bibliográfica y el aporte de conocimientos en funciones de vital importancia, convirtiendo al farmacéutico en un importante miembro del grupo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol*. 1999; 150: 763-9.
2. Plouin P, Kaminska A. Neonatal seizures. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 467-76.
3. Fons-Estupiña MC. Síndromes epilépticos de inicio neonatal. Etiología y proceso diagnóstico. *Rev Neurol*. 2018; 66(Supl. 2): S61-S69.
4. Sanchez RM, Jensen FE. Maturational aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia*. 2001; 42: 577-85.
5. Cornet MC, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: Clinical management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; 3(23): 204-12.
6. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 4(18): 185-91.
7. Mestyán J, Soltész G, Schultz K, Horváth M. Hyperaminoacidemia due to the accumulation of gluconeogenic amino acid precursors in hypoglycemic small-for-gestational age infants. *J Pediatr*. 1975; 87(3): 409-14.
8. Van Hove JLK, Coughlin C, Swanson M, Hennermann JB. Nonketotic Hyperglycinemia. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [Consultado 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/>
9. Boneh A, Allan S, Mendelson D, Spriggs M, Gillam L, Korman SH. Clinical, ethical and legal considerations in the treatment of newborns with non-ketotic hyperglycinaemia. *Mol Genet Metabol*. 2008; 94: 143-7.

UNA PICADURA INOPORTUNA

Paula Castro Salinas, Virginia Charques Trallero

Hospital Universitario de Igualada, Barcelona

Revisora

Alexandra Retamero Delgado

Hospital Universitario de Igualada, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana o VIH es un retrovirus que ataca el sistema inmunitario de la persona infectada. El VIH causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la fase más avanzada de esta infección. El VIH se transmite por contacto con fluidos corporales como la sangre, el semen, el líquido pre-seminal, las secreciones vaginales y rectales o la leche materna. Este virus ataca y destruye los linfocitos CD4+ del sistema inmunitario que combaten las infecciones. La pérdida de linfocitos CD4+ dificulta la lucha del organismo contra las infecciones y ciertos tipos de neoplasias. Sin tratamiento, el VIH puede gradualmente destruir el sistema inmunitario y la infección por el VIH convertirse en SIDA. El SIDA es un conjunto de manifestaciones clínicas que aparecen cuando la inmunodeficiencia es muy acusada. Es la etapa más grave y se caracteriza por la presencia de ciertas enfermedades oportunistas o neoplasias que pueden amenazar la vida de la persona infectada.

No existe una cura definitiva, por lo que el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica. El tratamiento antirretroviral (TAR) impide que el virus se reproduzca, lo que reduce la carga viral (CV). De esta manera, el sistema inmunitario tiene más posibilidades de recuperarse. Además, el tratamiento reduce el riesgo de transmisión del VIH.

La infección por VIH no tratada y la inmunosupresión relacionada con el VIH aumentan significativamente el riesgo de contraer infecciones oportunistas (IO) debidas a bacterias, virus, hongos y protozoos. Estas IO fueron una fuente importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH antes del desarrollo del TAR eficaz y todavía ocurren hoy, principalmente en pacientes que no reciben TAR. Las estrategias para la prevención de las IO incluyen el uso de antimicrobianos, inmunizaciones y medidas de salud pública.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de un varón de 47 años con peso 55 kg y altura 170 cm. Alérgico a trimetoprim-sulfametoxazol (Septin®) (le produjo erupción cutánea). No constan en antecedentes hipertensión, diabetes mellitus o dislipemias. Exfumador de 15 cigarrillos al día. Niega ingesta enólica. Fue adicto a drogas por vía parenteral hasta hace 20 años. Sin embargo, no se encuentra en ningún programa deshabituador. En cuanto a la infección por el VIH, fue diagnosticado hace unos 30 años. Estuvo en seguimiento en la consulta de VIH del hospital hasta 2015, año en el cual abandona el TAR [nevirapina (Viramune®) y abacavir/lamivudina (Kivexa®)] y el seguimiento. No hubo procesos intercurrentes ni eventos infecciosos excepto la aparición de muguet oral. También presenta virus hepatitis C (VHC) positivo sin tratamiento previo.

Actualmente, el paciente vive solo y trabaja en una fábrica de inyección de plástico. Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Como tratamiento habitual toma solo omeprazol sin indicación clínica.

Listado de problemas farmacoterapéuticos:

1. Mal control del VIH.
2. Sintomatología no controlada con empeoramiento generalizado.
3. Síndrome confusional agudo.
4. Persistencia y empeoramiento de lesiones.

1. MAL CONTROL DEL VIH

Subjetivo

- Malestar general y astenia.

Objetivo

- CD4+: 82 células/ μ l.
- CV VIH: 93698 copias/ml.
- CV VHC: 18.687.687 UI/ml.
- FG > 90 ml/min/1,73 m².

Evaluación

El SIDA es la fase final y más grave de la infección por el VIH. Puesto que el virus ha destruido el sistema inmunitario, el cuerpo no puede luchar contra las infecciones oportunistas y las neoplasias. El SIDA se diagnostica cuando hay un recuento de linfocitos CD4+ < 200/mm³, o si se presentan ciertas infecciones oportunistas. Una vez que la persona recibe un diagnóstico de SIDA (también denominado como estadio C), puede tener una carga viral muy alta y transmitir el VIH muy fácilmente. Según el Plan de Expertos de GeSIDA (Grupo de estudio del SIDA), el Plan Nacional sobre el SIDA y el Documento de Consenso de GeSIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH, los objetivos del tratamiento antirretroviral son: conseguir la máxima y duradera supresión de la CV, restablecer y preservar la función inmunológica, reducir la morbilidad asociada a la replicación del VIH y su efecto sobre otras comorbilidades, aumentar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH.

Nuestro paciente, con la analítica comentada anteriormente, cumple todos los requisitos para ser candidato a reiniciar el TAR y así poder conseguir los objetivos anteriores. Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH según GeSIDA consisten en una combinación de dos o tres fármacos. Las pautas triples deben incluir dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN, o a un IP/p. Con la analítica de nuestro paciente y los linfocitos CD4+ < 200 células/ μ l, no está recomendado el inicio de tratamiento con doble terapia. Por lo tanto, se inicia triple terapia.

Plan

- Reiniciar TAR con Biktarvy® 1 comprimido al día que es una combinación de 50 mg de bictegravir(INI), 200 mg de emtricitabina (ITIAN) y tenofovir alafenamida fumarato (ITIAN).
- Realizar atención farmacéutica al paciente con VIH.

2. SINTOMATOLOGÍA NO CONTROLADA CON EMPEORAMIENTO GENERALIZADO

Subjetivo

- Paciente que consulta por pérdida de peso no constatada, piro-sis y malestar gástrico.

Objetivo

- En cavidad oral presenta bultoma de dos meses de evolución y lesión exofítica que ocupa todo el paladar duro.
- Lesiones en: paladar-área gingival superior, médula ósea, úlcera gástrica.
- PCR para Leishmania positiva en aspirado de médula ósea.
- PCR en biopsia de lesiones orales positiva para *L. infantum* y serologías IgG e IgM+.

Evaluación

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa producida por *Leishmania* spp., que es un protozoo intracelular obligado, transmitida por el mosquito *Phlebotomus*. Hay tres tipos de leishmaniasis: visceral (LV), mucosa y cutánea. Los pacientes coinfectados con el VIH tienen más probabilidad de padecer la forma completa de la enfermedad y elevadas tasas de recidiva y mortalidad.

Las manifestaciones más frecuentes en pacientes con VIH son la tríada clínica clásica de fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Hasta un 75% de las personas presentan esta tríada. Las manifestaciones más frecuentes son: fiebre, que se presenta alrededor del 100% de los pacientes, síndrome constitucional con astenia y pérdida de peso (70-90%), esplenomegalia (54-90%), hepatomegalia (34-85%) y anemia, leucopenia y trombocitopenia (50-100%).

El tratamiento de la leishmaniasis, según las guías GeSIDA, incluye fármacos orales como la miltefosina y parenterales como los antimoniales pentavalentes, anfotericina B y pentamidina.

En este paciente, al ser coinfectado con VIH y leishmaniasis visceral, el tratamiento de elección es anfotericina B liposomal por vía intravenosa dosificada a 4 mg/kg días 1-5 y posteriormente días 10, 17, 24, 31 y 38. Es importante destacar que entre los efectos adversos frecuentes de la anfotericina B se encuentra nefrotoxicidad, hipopotasemia, anemia, flebitis, fiebre y reacciones en el sitio de infusión.

Las IO son infecciones que ocurren con más frecuencia o son más graves en personas con debilidad del sistema inmunitario en comparación con quienes tienen un sistema inmunitario sano. El primer grupo de personas incluye a las que tienen el VIH. Estas infecciones son comunes en pacientes que no sabían que estaban infectados por el VIH y que debutan con una IO, enfermos que no reciben TAR, fracaso del TAR o por falta de adherencia al TAR. *Pneumocystis jirovecii* es el principal agente causante de infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en los que tienen VIH. Ante la probabilidad de que nuestro paciente presente una neumonía causada por este hongo, se recomienda la profilaxis primaria frente a *Pneumocystis jirovecii*.

La profilaxis primaria se lleva a cabo cuando los linfocitos CD4+ < 200 células/ μ l, existe candidiasis orofaríngea previa, el porcentaje de linfocitos CD4+ < 14% o hay una enfermedad previa definitoria de SIDA. El tratamiento de elección para la profilaxis es trimetoprim-sulfametoxazol 160-800 mg 1 comprimido/3 días a la semana. Como alternativa, dapsona 100 mg/24 horas. La profilaxis se suspenderá cuando el recuento de linfocitos CD4+ sea > 200 células/ μ l y > 15% en adultos.

Plan

- Comenzar tratamiento con anfotericina B liposomal 4 mg/kg/día 5 días consecutivos + dosis semanal hasta llegar a 10 dosis.
- Iniciar profilaxis primaria para *Pneumocystis jirovecii* con dapsona 100 mg/día, porque recordemos que nuestro paciente es alérgico al trimetoprim-sulfametoxazol.

3. SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

Subjetivo

- Desorientación espacio-temporal.

Objetivo

- Punción lumbar para la obtención de LCR positivo para virus John Cunningham (VJC).
- RMN craneal con contraste, sugestiva de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por VJC.

Evaluación

Acude a Urgencias por síndrome confusional agudo, ingresa en la UCI y se sospecha de posible meningoencefalitis. Se le realiza una punción lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo (LCR) pues constituye el procedimiento diagnóstico más importante en un paciente con sospecha clínica de meningoencefalitis. El estudio citoquímico permite orientar e incluso, establecer el diagnóstico diferencial entre meningoencefalitis viral y bacteriana. El estudio de microbiología por sospecha de meningoencefalitis es positivo para virus JC. También se realiza RMN craneal con contraste, sugestiva de LMP por VJC.

El VJC pertenece al género *Polyomavirus*. Se observa en pacientes jóvenes, portadores de enfermedades inmunosupresoras (infección por VIH en etapas finales, enfermedades linfoproliferativas o en pacientes con tratamientos inmunosupresores).

De esta forma se consideró la posibilidad de una LMP en el contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológico (SIRI). El SIRI es una entidad clínica rara descrita como una inflamación que causa un empeoramiento paradójico de infecciones preexistentes o desenmascara infecciones subclínicas como consecuencia del inicio de la terapia antirretroviral en pacientes con VIH. Además, el SIRI en el VIH muestra un acusado aumento del recuento linfocitario CD4+ y disminución de la carga viral del VIH y se han descrito hallazgos en las RMN indicativos de LMP. Esta patología ocasiona daño a la mielina que cubre y protege los nervios en la sustancia blanca del

cerebro produciendo desmielinización en el sistema nervioso central. Es una complicación frecuente en portadores del VIH y una de las enfermedades definitorias de SIDA. En nuestro paciente, se sospecha que es causado por SIRI tras inicio del TAR.

La Organización Mundial de la Salud ha emitido las siguientes recomendaciones generales como tratamiento:

- Continuar con la terapia antirretroviral.
- Tratar las infecciones oportunistas.
- Recordar que la mayoría de los síntomas del SIRI se resuelven espontáneamente en el transcurso de unas semanas, pero si las reacciones son graves o ponen en peligro la vida, puede requerirse el uso de ciclos cortos con corticosteroides para suprimir las reacciones inflamatorias exageradas.
- Emplear prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día por 5 a 10 días.

Plan

- Iniciar tratamiento sintomático con dexametasona 4 mg/8 horas en pauta descendente cada 4-5 días

4. PERSISTENCIA Y EMPEORAMIENTO DE LESIONES

Subjetivo

- Dolor no controlado en las lesiones existentes.

Objetivo

- PCR *Leishmania* positiva.

Evaluación

Respecto a la profilaxis secundaria de *Leishmania*, se justifica que se pueda iniciar tratamiento en pacientes con inmunosupresión asociada al VIH, particularmente en el contexto de recuentos de CD4+ < 200 células/μl para disminuir el riesgo de recaída de LV. Las recaídas de LV pueden ocurrir incluso con recuentos de CD4+ > 350 células/μl. La anfotericina B liposomal causa sustancialmente menos toxicidad que el desoxicolato de anfotericina B convencional debido a diferencias en la penetración celular,

propiedades farmacocinéticas e interacciones con lipoproteínas y células huésped.

De esta forma, nuestro paciente vuelve a Urgencias por persistencia de lesiones, que se consideran como una recaída de leishmaniasis y reinicia tratamiento con anfotericina B liposomal 4 mg/kg/24 h con misma pauta. Debido a la toxicidad de la anfotericina B presenta hipopotasemia y deterioro de la función renal, unos de los efectos adversos más frecuentes de este tratamiento.

Nos consultan a Farmacia para añadir miltefosina al tratamiento. Este fármaco tiene propiedades antineoplásicas, inmunomoduladoras, antivirales y antiprotozoarias. La miltefosina es particularmente interesante en el tratamiento de la leishmaniosis visceral en la que ocasiona hasta el 98% de curaciones. En adultos se han utilizado dosis de 100 a 150 mg/día durante 28 días, con un porcentaje de curaciones del 98%.

Plan

- Reiniciar anfotericina B liposomal a 4 mg/kg/día con misma pauta.
- Asociar miltefosina al tratamiento para leishmaniasis 100 mg/día durante 28 días realizando la solicitud de medicación extranjera al Ministerio de Sanidad.
- Realizar educación sanitaria de este fármaco al paciente y la importancia de una buena adherencia.
- Al acabar el tratamiento de la anfotericina B, iniciar profilaxis secundaria con anfotericina B liposomal 4 mg/kg cada 3 semanas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este caso describe la importancia de mantener un buen seguimiento del paciente VIH, incluyendo las comorbilidades que puedan ocurrir en pacientes inmunodeprimidos e insistir en una buena adherencia al TAR. El abandono del TAR produce un descenso de linfocitos CD4+ y una elevación de la carga viral plasmática. Así, unos valores de linfocitos CD4+ < 200 células/ μ l incrementan el riesgo de padecer infecciones oportunistas.

Con la aparición del TAR, ha habido una importante disminución de la frecuencia de infecciones oportunistas entre los pacientes con infección por VIH, con lo cual se ha conseguido una reducción significativa en la tasa de mortalidad asociada a estas patologías. Sin embargo, un subgrupo de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral puede presentar deterioro clínico paradójico a pesar de lograr un control satisfactorio sobre la replicación del VIH y un aumento en el número de linfocitos CD4+. De esta forma se hace clara la importancia de identificar los pacientes en riesgo de desarrollar este síndrome inflamatorio para así poder prevenir o minimizar los síntomas asociados a la reconstitución inmune.

El farmacéutico es una figura clave que debe participar activamente en el seguimiento de estos pacientes, insistiendo en la adherencia a los tratamientos, detectando posibles efectos secundarios, analizando interacciones y proporcionando una buena educación sanitaria. Gracias a un trabajo en un equipo multidisciplinar hemos podido abordar este caso tan complejo. La validación de las prescripciones, haciendo una buena conciliación al ingreso y al alta, y la verificación de las preparaciones estériles, con el fin de asegurar un buen control de calidad y seguridad también son tareas importantes de los farmacéuticos. Finalmente, la resolución de consultas, recomendaciones de diferentes opciones de tratamiento, o la gestión de fármacos con procesos especiales, como las solicitudes de medicación extranjera, también forman parte de la necesidad de un farmacéutico en cada episodio asistencial del paciente.

Nuestro paciente actualmente todavía no ha llegado a alcanzar la cifra de linfocitos CD4+ > 200 células/ μ l para poder suspender la profilaxis, por lo que continúa con anfotericina B cada tres semanas y con dapsona diaria. No obstante, tiene controles analíticos programados. Desde que ingresó por primera vez, mantiene una buena adherencia a su tratamiento, incluyendo el TAR.

BIBLIOGRAFÍA

- Libman H, Pollack TM. Initial evaluation of adults with HIV. UptoDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/initial-evaluation-of-adults-with-hiv>
- Abbar B, Veyri M, Solas C, Poizot-Martin I, Spano JP. VIH et cancer: mise au point en 2020. Bull Cancer. 2020; 107(1): 21-9.

- Rodríguez-Muñoz J, Moreno S. Strategies for the cure of HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019; 37(4): 265-73.
- Las fases de la infección por el VIH. NIH.gov. [Recuperado el 28 de febrero de 2021] Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih>.
- Diagnóstico del VIH. Clínic Barcelona. [Recuperado el 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/vih-sida/diagnostico>.
- Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Guía Gesida.
- Bernal-Cano F, Suárez J, Meek E. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en el contexto de un síndrome de reconstitución inmunológica inflamatoria. *Acta Neurol Colomb*. 2009; 25: 257-61.
- Fernández-Martínez RF, Arenas R. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Una revisión para entenderlo. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2008; 36(3): 113-9.

CRITICAL CARE THINKING

Jorge del Estal Jiménez, Alejandro Sanjuán Belda

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Revisora

Erika Esteve Pitarch

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

INTRODUCCIÓN

El paciente crítico es aquel que se encuentra fisiológicamente inestable, que requiere soporte vital avanzado y una evaluación clínica estrecha con ajustes continuos según su evolución. Es un paciente con un elevado nivel de gravedad que precisa de diferentes intervenciones y fármacos. Los cambios fisiológicos derivados de la condición crítica pueden influir en el metabolismo y eliminación de los fármacos. También pueden verse aumentadas las posibilidades de desarrollar efectos adversos, derivados de la disfunción de algunos órganos metabolizadores como el hígado y el riñón. Por lo tanto, la gravedad e inestabilidad del paciente, junto con el grado de complejidad de la medicación, hacen que la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) sea un lugar estratégico para el farmacéutico clínico mejorando la calidad y seguridad del paciente crítico.

Uno de los motivos más frecuentes de ingreso en UCI es el shock. El shock es un estado de hipoxia celular debido a la reducción del suministro de oxígeno, a la utilización inadecuada del mismo o a una combinación de ambos procesos. Ocurre más comúnmente cuando hay insuficiencia circulatoria, que se manifiesta como hipotensión. Es importante reconocerlo y tratar de inmediato para evitar la progresión a una disfunción orgánica irreversible. Existen diferentes tipos de shock: cardiogénico, hipovolémico, distributivo y obstructivo. El shock de causa no filiada es aquel cuya etiología es desconocida.

Un aspecto importante en el manejo del paciente crítico es el control del dolor. El dolor produce una respuesta de estrés que cursa con la activación del sistema simpático y consecuentemente, liberación de factores humorales, taquicardia, aumento del gasto cardiaco, catabolismo proteico, hipercoagulabilidad, etc. En este escenario, la analgesia tiene como objetivo asegurar un óptimo nivel de confort del paciente para reducir la respuesta al estrés y las demandas metabólicas, así como facilitar la adaptación a la ventilación mecánica y procedimientos médicos.

Muchos de los pacientes ingresados, debido a su particular patología, pueden presentar síndrome de malabsorción intestinal. La alteración de la superficie de absorción repercute sobre la asimilación tanto de macro como de micronutrientes y puede estar ocasionada por enfermedades como celiaquía o colitis ulcerosa, o por razones quirúrgicas como una resección intestinal. Centrándonos en esta última, es habitual que el paciente pueda presentar síndrome de intestino corto en el que se manifiesta diarrea crónica y déficit en la absorción de nutrientes. En estos pacientes se recomienda la suplementación de vitaminas y oligoelementos de forma indefinida para evitar el déficit de micronutrientes y prevenir así las patologías asociadas.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Hombre de 64 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, apnea obstructiva del sueño, temblor esencial, obesidad mórbida, coxartrosis derecha por lo que camina con andador, fisuras-abscesos-pólipos anales y síndrome de malabsorción entre otros. Destacar una cirugía bariátrica (gastrectomía tubular y posterior derivación biliopancreática tipo cruce duodenal) entre 2008-2010. Como medicación habitual tomaba: pantoprazol 40 mg/24 h, furosemida 80 mg/24 h, lormetazepam 2 mg/24 h, paracetamol 1 g/8 h, metamizol 575 mg/8 h, etoricoxib 60 mg/24 h, morfina 10 mg/12 h, pancreatina 10.000 UI/24 h, vitamina A + E 50.000 UI/24 h, cianocobalamina 1.000 µg/3 meses, hidroferol 0,266 mg/14 días, calcio carbonato + colecalciferol 500 mg/400 UI/24 h, sulfato ferroso 105 mg/24 h, tamsulosina 6 mg/24 h y solifenacina 0,4 mg/24 h.

El paciente ingresa en julio del 2020 en su centro hospitalario más cercano por insuficiencia respiratoria y renal agudas no filiadas con anasarca, malestar general en los últimos 15 días, alteraciones visuales, ictericia mucocutánea, flapping positivo, oliguria, estado comatoso, debilidad en extremidades inferiores y pérdida en el control de esfínteres. Al inicio se orienta como encefalopatía hepática y se decide ingreso en planta.

Durante su ingreso en planta, el paciente presenta shock no filiado asociado a coagulopatía, plaquetopenia, fallo renal agudo, atelectasia y derrame pleural. Por este motivo se deriva a UCI. El shock fue revertido con fluidoterapia y vasopresores, con el objetivo de mantener la presión arterial media alrededor de 65 mmHg. Se sedoanalgesió con propofol, midazolam y morfina para evitar posibles problemas derivados del estrés como la mala adaptación al respirador, pérdida de catéteres o la auto-extubación y se inició una perfusión continua de isoprenalina, puesto que nuestro paciente debutó con bradicardia.

Los fármacos y las dosis utilizadas para la analgosedación se resumen en la tabla I. Es importante individualizar, evaluar periódicamente, controlar y mantener una sedación ligera. Con este fin, nuestro hospital dispone del protocolo de Control Estricto de la Sedación en Tarragona (CESTA). Además, las bombas medicamentosas se encuentran estandarizadas e incorporadas en el programa informático en colaboración con el Servicio de Farmacia.

Durante el ingreso en la UCI el paciente presentó una desnutrición calórico-proteica evidenciada analíticamente por la disminución de prealbúmina y albúmina, y el incremento de triglicéridos. Esta situación ocasionó anasarca manifestada ya desde el ingreso, que se trató con albúmina y furosemida. El paciente sufría previamente síndrome de malabsorción con diarrea crónica ocasionada por la cirugía bariátrica. Para asegurar un correcto aporte de macro y micronutrientes, se optó por una nutrición parenteral complementaria asociada a la nutrición enteral que ya recibía.

Posteriormente el paciente presentó crisis convulsivas que hicieron necesario descartar una posible encefalopatía metabólica, ictus lacunar, enfermedad priónica o un síndrome paraneoplásico, e implantar el tratamiento para las mismas con levetiracetam,

Tabla I. Fármacos utilizados en analgesedación.

FÁRMACO	DOSIS DE CARGA	DOSIS DE MANTENIMIENTO	COMIENZO MINUTOS	INDICACIONES	PRECAUCIONES
Propofol	-	5 a 50 µg/kg/min	< 1 a 2	Sedación < 72 h Valoración neurológica frecuente Sedación secuencial	Bradicardia
Midazolam	0,01-0,05 mg/kg	0,02-0,1 mg/kg	2 a 5	Sedación > 72 h	Hepatopatía Encefalopatía metabólica
Remifentanilo	0,6 µg/kg	0,5-15 µg/kg/h	1 a 3	Sedación < 72 h si: predominio del dolor	-
Morfina	2-10 mg	2-30 mg/h	5 a 10	De elección en sedación continua	Bradicardia Bloqueo AV Hipotensión
Fentanilo	1-2 µg/kg	0,7-10 µg/kg/h		Si contraindicación a morfina Inestabilidad hemodinámica	Precaución IR

AV: auriculoventricular. IR: insuficiencia renal. (Adaptado de UpToDate 2021).

fenitoína y dosis puntuales de otros anticonvulsivantes como clonazepam o lacosamida. La mala evolución del nivel de conciencia (Glasgow 9), sumado a las crisis tónico-clónicas del hemicuerpo derecho, desviación de la mirada a la izquierda o la ausencia de obediencia a órdenes, junto con los antecedentes quirúrgicos y la clínica presentada por desnutrición calórico-proteica fueron sugestivas de un déficit polivitamínico y de oligoelementos. Esto se hizo patente con las alteraciones visuales, anemia ferropénica, polineuropatía, parestesias, ataxia sensorial, debilidad o disfunción de vejiga, y se demostró en las analíticas con niveles de cobre, zinc y vitamina A por debajo del rango de normalidad. Como consecuencia, se suplementaron tanto vitaminas como oligoelementos (Tabla II).

Debido a la buena evolución del paciente, 34 días después se trasladó a planta y finalmente fue dado de alta a domicilio.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1: DÉFICIT DE VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS

Subjetivo

Astenia, parestesias, alteraciones visuales, polineuropatía, crisis convulsivas, diarrea, ataxia sensorial y pérdida de control de esfínteres.

Objetivo

- Cobre: 28,8 µg/dl (70-140 µg/dl).
- Zinc: 55,8 µg/dl (72-161 µg/dl).
- Vitamina A < 0,4 µmol/L (1,55-2,5 µmol/L).
- Hemoglobina: 7,7 g/dl (13-17 g/dl).
- Hematocrito: 24,6%.

Análisis

La cirugía bariátrica (gastrectomía tubular + derivación bilio-pancreática de tipo cruce duodenal) que se practicó al paciente originó una reducción significativa de la superficie de absorción gastrointestinal. Por este motivo el paciente recibía diferentes suplementos alimenticios que incluían vitaminas y oligoelementos. En el momento de ingreso en UCI y debido a la sintomato-

Tabla II. Vitaminas y oligoelementos utilizados en la suplementación de nuestro paciente.		
FÁRMACO	PRESENTACIÓN	POSOLOGÍA
Vitamina A	Retinol 100.000 UI/2 ml amp Vitamina A 50.000 UI cáps	50.000 UI/24 h IM durante 14 días seguido de 50.000 UI/ 24 h OR
Vitamina B1	Tiamina 100 mg/ml amp	500 mg/8 h IV durante 2 días seguido de 250 mg/24 h IV o IM durante 5 días
Vitamina B6	Piridoxina 300 mg/2 ml amp Piridoxina 300 mg comp	Hasta 600 mg/24 h IV, IM u OR
Vitamina B9	Ácido fólico 5 mg comp	Máximo 2 comp/24 h
Vitamina B12	Cianocobalamina 1.000 µg/2 ml amp	1.000 µg/24 h IM
Vitamina C	Ácido ascórbico 1.000 mg/5 ml amp Ácido ascórbico 1 g sobres	200 mg/24 h IV durante 7 días o 1-2 g/24 h durante 2 días seguido de 500 mg/24 h OR durante 5 días
Cobre	Cobre 0,4 mg/ml (10 ml) vial Cobre 2 mg cáps	2 mg/ 24 h IV durante 6 días (diluir con mínimo 100 ml de SF y administrar en ≥ 2 h) seguido de 2-8 mg/ 24 h OR
Zinc	Concentrado de oligoelementos para perfusión amp: Zinc 5 mg Zinc 10 mg/10 ml vial	5 mg/ 24 h IV en la NP y 10 mg/24 h IV (diluir en 250 ml de SG y administrar en ≥ 6 h)
IV: intravenosa. OR: oral. IM: intramuscular. Cáps: cápsulas, Amp: ampollas. Comp: comprimidos, NP: nutrición parenteral. SF: suero fisiológico. SG: suero glucosado 5%.		

logía del paciente, se realizó un análisis de las concentraciones plasmáticas de diferentes vitaminas y oligoelementos. En dicho análisis se observó que las concentraciones de vitamina A, cobre y zinc se encontraban por debajo del límite inferior. Por este motivo, se comprobó la adherencia del paciente a los suplementos y se observó que no era adecuada.

Plan

- Descartar posibles infecciones bacterianas que afectasen al sistema gastrointestinal y que pudiesen influir en la absorción de nutrientes y en la aparición de diarreas como por ejemplo *Clostridioides difficile*.
- Suplementar vitaminas y oligoelementos (ver tabla II). Es importante señalar que el paciente estaba recibiendo nutrición parenteral complementaria que incluía zinc (5 mg/día) y que niveles elevados de zinc podrían reducir la absorción de cobre. Para evitar dicha competición, por cada 8-15 mg de zinc habría que aportar 1 mg de cobre. Recordemos que el nivel de cobre era especialmente bajo, por lo que el tratamiento intravenoso con cobre era fundamental.
- La vitamina A intramuscular y el cobre intravenoso son medicamentos que no se encuentran comercializados en nuestro país. Por este motivo, se adquirieron a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales del Ministerio de Sanidad. Las recomendaciones de posología y administración se realizaron por parte del farmacéutico clínico del equipo de UCI.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: ELABORACIÓN E INDIVIDUALIZACIÓN DE DOSIS DE ANTIEPILEPTICOS

Subjetivos

Crisis comiciales con movimientos tonicoclónicos del hemicuerpo derecho, pérdida de consciencia, desviación de la mirada a la izquierda y no obediencia a órdenes.

Objetivos

- Glasgow: 9.

Análisis

Las crisis comiciales son un cambio repentino en el comportamiento causado por la hipersincronización eléctrica de las redes neuronales en la corteza cerebral. Las causas son numerosas (ictus, epilepsia, infecciones, etc.). En el caso de nuestro paciente se descartaron posibles causas orgánicas y se atribuyeron las convulsiones a los déficits vitamínicos y de oligoelementos que presentaba. En el paciente crítico, es de elección la administración de un medicamento anticonvulsivo intravenoso que permite un nivel plasmático rápido, con el objetivo de prevenir las convulsiones recurrentes y una mayor estabilización. Los fármacos de elección son levetiracetam, fenitoína y ácido valproico.

Plan

- Iniciar tratamiento intravenoso con levetiracetam 1.500 mg/12 h y añadir fenitoína 2 mg/kg/8 h por mal control.
- La fenitoína es un fármaco peligroso de la lista II del *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) 2020 al considerarse un carcinógeno en humanos según el grupo 2B de la clasificación de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Por todo ello, se preparan jeringas precargadas de fenitoína 150 mg/3 ml con sistema cerrado en el Servicio de Farmacia, que se dispensan a planta, garantizando una administración segura y sin exposición al fármaco para el personal de Enfermería.
- Individualizar la dosis de fenitoína según la concentración plasmática en base a la recomendación posológica del Servicio de Farmacia. Es importante señalar que este paciente tenía niveles bajos de proteínas en sangre y la fenitoína es un fármaco con elevada unión a la albúmina. Por este motivo, es necesario ajustar los niveles de fenitoína según los valores de albúmina sérica siguiendo la ecuación de Sheiner-Tozer.

Discusión

El caso clínico expuesto resulta de especial interés ya que estamos ante un paciente crítico con una desnutrición asociada a sus antecedentes y la aportación del farmacéutico clínico ha sido muy importante para garantizar la individualización y seguridad del tra-

tamiento. Las intervenciones farmacéuticas comienzan desde la búsqueda de información sobre la correcta suplementación de vitaminas y oligoelementos con el objetivo de ofrecer las alternativas más adecuadas para el paciente, así como las recomendaciones posológicas y su adecuada administración. Por otro lado, también es fundamental la gestión que permite el acceso a medicamentos en situaciones especiales, como los extranjeros, necesarios en el caso expuesto. La elaboración, reacondicionamiento y estandarización de medicamentos es una labor propiamente farmacéutica que facilita la administración de los fármacos y su seguridad tanto para el paciente como para el personal de Enfermería. La individualización de dosis de los fármacos y el seguimiento farmacoterapéutico a través de las diferentes transiciones asistenciales y al alta garantiza el óptimo tratamiento del paciente. Por último, el análisis y la formación en adherencia del paciente permite obtener mejores resultados en salud, situando al paciente en el centro de su tratamiento y haciéndole partícipe en las decisiones.

CONCLUSIÓN

La complejidad del paciente crítico señala la importancia del abordaje integral del tratamiento y de un completo seguimiento farmacoterapéutico. La integración del farmacéutico en el equipo clínico multidisciplinar ha demostrado ser de gran utilidad para conseguir el mejor manejo farmacoterapéutico del paciente crítico. Es imprescindible destacar las recomendaciones de dosificación y administración de los fármacos en el entorno de UCI, así como la estandarización de las diferentes bombas medicamentosas. Análogamente, resulta de especial interés la conciliación del tratamiento entre los diferentes niveles asistenciales y al alta. Por otro lado, fomentar la adherencia es una importante labor del farmacéutico, haciendo partícipe al paciente de la repercusión por falta de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Society of Critical Care Medicine. Disponible en: <http://www.mycucare.org>
- García Muñoz S. Atención farmacéutica especializada: urgencias. Paciente crítico. Curso de actualización en procesos transversales. Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria; 2021.

- Schnitzler E, et al. Manual del farmacéutico clínico de UCI. 25º Congreso Argentino de Terapia Intensiva. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva; 2015.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; 45: 486-552.
- Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, Herrera-Gutiérrez ME, Lorente JA, Ruiz-Santana S, et al. Cristaloideos y coloideos en la reanimación del paciente crítico. *Med Intensiva*. 2015; 39(5): 303-15.
- Dalimonte MA, DeGrado JR, Anger KE. Vasoactive agents for adult septic shock: An Update and review. *J Pharm Pract*. 2020; 33(4): 523-32.
- Rodríguez Villar S. Fármacos en urgencias, anestesia, críticos y coronarios. Medicación intravenosa. 3ª ed. Marbán; 2015.
- León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges M, Candel González FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC): Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007; 31(7): 375-87.
- Manual Washintong® de Cuidados Intensivos. 3ª ed.
- Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, et al; MENDS2 Study Investigators. Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis. *N Engl J Med*. 2021. 384: 1424-36.
- Michael C. Sedation and delirium in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2014; 370: 444-54.
- Grupo PK-gen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp*. 2011; 35(6): 326-39.
- Fernández Gonzales MD, García-Unzueta MT. Anemia por déficit de cobre en pacientes con cirugía bariátrica. *Ed Cont Lab Clín*. 2015-2016; 26: 67-80.
- Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery.
- ASPEN Recommendations on appropriate parenteral nutrition dosing for adult patients.
- Hellman NE, Gitlin J D. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr*. 2002; 22: 439-58.

NEUMOLOGÍA: MICOSIS PULMONAR

Inés Ángela García del Valle

Hospital Universitari General de Catalunya. Barcelona

Revisora

Laura Val Prat

Hospital Universitari General de Catalunya. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) consiste en episodios recurrentes de limitación al paso del aire durante el sueño como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior (VAS). Este colapso conlleva descensos en la saturación y microdespertares repetidos, que generan una somnolencia diurna excesiva y repercuten negativamente a nivel respiratorio, metabólico y cardiovascular. La hipersomnia diurna se mide habitualmente de manera subjetiva mediante la Escala de Epworth, compuesta por ocho preguntas que puntúan del 0 al 3 en valor creciente de somnolencia. A pesar de que está validada para población española, no lo está su uso específico en grupos de edad avanzada. A nivel de eventos respiratorios, fundamentalmente se produce:

- Hipopnea: una reducción de entre el 30-90% de la señal de flujo respiratorio de más de diez segundos de duración acompañada de un microdespertar y/o una desaturación igual o superior al 3%.
- Apnea: se define como una ausencia o reducción superior al 90% de la señal de flujo respiratorio durante más de diez segundos, y se clasifican como obstructivas o centrales en función de si implican un esfuerzo respiratorio o no, respectivamente. Existe un tercer tipo de apnea mixta, la cual se inicia sin esfuerzo respiratorio y termina como obstructiva.

La fisiopatología del SAHS es compleja y está influida por distintos factores anatómicos, musculares y neurológicos. El diagnóstico se lleva a cabo mediante polisomnografía y el tratamiento de elección es el uso de CPAP, un dispositivo que actúa ejerciendo una presión positiva continua sobre la vía aérea. Los índices de alteración respiratoria (IAR) y de apneas/hipopneas del sueño (IAH) permiten estratificar la gravedad de la patología. La elevada prevalencia de esta enfermedad, mayor en hombres que en mujeres y en personas de edad avanzada (especialmente a partir de los 70 años), la han convertido en un problema de salud pública a tener en cuenta.

Por otro lado, las bronquiectasias son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios que se manifiestan con cambios macroscópicos e histológicos. No constituyen una entidad patológica propia, sino que son el resultado de otros procesos de etiología variada tales como inmunodeficiencias, enfermedades pulmonares (EPOC, asma), alteraciones del aclaramiento ciliar (fibrosis quística, síndrome de Young, discinesia ciliar primaria), enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémicas), postinfecciosas (virus, micobacterias, neumonías necrotizantes), reacciones de hipersensibilidad (ABPA)...

A nivel sintomático dan lugar a tos crónica, esputo purulento y disnea. El diagnóstico se basa en la anamnesis, la exploración física y el uso de técnicas de diagnóstico por imagen, fundamentalmente la radiografía de tórax y la tomografía computarizada. En el caso de bronquiectasias cilíndricas, es característica la presencia del signo "del anillo del sello", en el que se evidencia una vía aérea engrosada adyacente a una rama de la arteria pulmonar. Estos pacientes pueden presentar como complicación hemoptisis por neovascularización frágil de arterias bronquiales y son más susceptibles a sufrir infecciones, dando lugar a un daño pulmonar adicional.

EXPOSICIÓN DEL CASO

El caso trata de una mujer de 79 años sin hábitos tóxicos, con múltiples antecedentes patológicos y comorbilidades, de entre los que destacan fibrilación auricular (portadora de un marcapasos), valvulopatía mitroaórtica (doble recambio), accidente isquémico

transitorio en 2016, hipertensión, osteoporosis, trastorno mixto ansioso-depresivo, neuralgia crónica, cataratas, bronquiectasias bilaterales y síndrome de apneas e hipoapneas del sueño (SAHS) leve a nivel respiratorio, para lo que está en tratamiento crónico con corticoides inhalados. Presenta funciones superiores conservadas y es autónoma para las actividades de la vida diaria.

Sus antecedentes han condicionado que a lo largo de los años haya acudido en varias ocasiones a nuestro centro por infecciones respiratorias de repetición, la última en noviembre de 2019 por coinfección por *Enterobacter cloacae* y *Scedosporium apiospermum* que requirió tratamiento con piperacilina/tazobactam y voriconazol por vía oral, manteniendo este último durante seis meses.

El 10 de agosto de 2020, acude a Urgencias con tos, disnea y saturación del 95%, motivo por el cual es ingresada. Se realiza un cultivo de esputo, del que se aísla *Scedosporium apiospermum* de nuevo, y se reinicia la terapia con voriconazol oral a dosis de 200 mg cada 12 horas tras realizar una dosis de carga de 400 mg /12 horas el primer día.

Paralelamente y dada la persistencia de la infección y los antecedentes de la paciente, el Servicio de Neumología solicita a Farmacia la adición al tratamiento de un antifúngico por vía inhalatoria. A la espera del antifungigrama, se realiza una búsqueda bibliográfica de las posibles opciones terapéuticas a seguir por su viabilidad clínica y galénica. Una vez conocida la sensibilidad y tras constatar la probable tolerancia de la paciente, se prepara una solución de voriconazol para nebulizar como mezcla estéril en el Servicio de Farmacia optando por una dosis de 40 mg/24 horas. Para la preparación, se reconstituye la presentación comercial Vfend® (estable con API y SF) hasta una concentración de 6,25 mg/ml que, según la bibliografía, presenta una osmolalidad de 293,2 mOsm/kg, DMMA 2,98 μ m y pH 6,4-6,8. La estabilidad limitante en este caso es la microbiológica frente a la fisicoquímica, de manera que se asigna un periodo de validez de 30 horas a temperatura ambiente o de 9 días entre 2-8°C por ser una preparación de riesgo medio según la matriz de riesgo. Se inicia la biterapia el 18 de agosto.

Tabla I. Antifungigrama de *Scedosporium apiospermum* en cultivo de esputo.

ANTIFÚNGICO	CMI (µg/ml)	INTERPRETACIÓN
Amfotericina B	> 32	Resistente
Voriconazol	0,125	Sensible
Isavuconazol	> 32	Resistente
Itraconazol	> 32	Resistente
Posaconazol	3	Resistente
Caspofungina	> 32	Resistente
Anidulafungina	> 32	Resistente
Micafungina	0,032	Sensible

Además, en vista de la progresión clínica, se decide optimizar el tratamiento con voriconazol oral, por lo que se solicitan niveles plasmáticos de fármaco. Estos resultan ser subterapéuticos y objetivan la necesidad de un ajuste posológico, por lo que se modifica la dosis previa a 300 mg/12 horas y se vuelven a pedir para confirmar que quedan en rango. La paciente es dada de alta el 3 de septiembre con voriconazol oral, se decide no mantener la terapia inhalada por posibles problemas de adherencia y mejoría clínica. Finalmente, los cultivos realizados desde las consultas externas del Servicio de Neumología del centro son negativos en octubre de ese mismo año.

DISCUSIÓN

La administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria está indicada en el tratamiento de traqueobronquitis y neumonías en pacientes con ventilación mecánica, y en la prevención o el tratamiento de infecciones en pacientes con fibrosis quística, con bronquiectasias no secundarias a fibrosis quística y/o casos

de inmunosupresión. A pesar de permitir alcanzar concentraciones elevadas de fármaco a nivel pulmonar con menos efectos adversos sistémicos, se trata de una vía de administración controvertida. La falta de presentaciones comerciales formuladas para ser administradas por esta vía, el temor a crear resistencias, la incomodidad de la administración o la posología e indicación poco claras, son algunas de las razones que limitan su uso.

A la hora de plantear la administración de un antiinfeccioso por vía inhalatoria, hay que tener en cuenta que la eficacia y la tolerancia estarán condicionadas por una serie de factores: el principio activo, el pH, la osmolaridad, el volumen final de la preparación, los excipientes, el tamaño de partícula, la densidad y una correcta técnica de administración son algunos de ellos. En caso de no disponer de un medicamento comercial para ser administrado por dicha vía, se puede partir de materia prima o de la presentación comercial para vía intravenosa reconstituida con suero fisiológico 0,9% (SF) o con agua para inyectables (API) en función de la estabilidad fisicoquímica del principio activo, el pH y la osmolalidad del preparado. Idealmente, se buscarán pH próximos a $7 \pm 0,5$ (2,6-10) y osmolalidades del orden de 300 - 400 mOsm/kg (150-500 mOsm/kg). Valores extremos muy alejados de los fisiológicos, como por ejemplo osmolalidades < 100 o > 1.200 mOsm/kg pueden dar lugar a tos y broncoconstricción. Además, es preferible que el volumen final de la preparación se encuentre entre 4 y 5 ml, ya que volúmenes menores pueden dificultar la administración por viscosidad excesiva y volúmenes mayores alargan la nebulización sin mejorar el rendimiento, pudiendo afectar a la adherencia. Se recomienda también evitar excipientes como EDTA, cloruro de benzalconio, fenoles y sulfitos por irritación bronquial y mala tolerabilidad. El tamaño y la forma de las partículas condicionarán el lugar de depósito en el pulmón. El tamaño se expresa como diámetro de la masa media aerodinámica (DMMA) y debe estar entre 1 y 5 μm para que las partículas puedan acceder y permanecer en el lugar de acción. Tamaños menores suelen ser expulsados durante la exhalación y mayores quedan depositados en el tracto respiratorio superior. Una densidad similar a la del agua facilita la adecuada nebulización de las partículas.

Tabla II. Relación entre el tamaño de partícula y su depósito en el tracto respiratorio.

TAMAÑO DE PARTÍCULA	LOCALIZACIÓN DEPÓSITO	EFICACIA
0,5-1 µm	–	Expulsadas durante exhalación
1-5 µm	Tráquea/Bronquios	Objetivo
> 5 µm	Faringe/Laringe	Absorción gastrointestinal Aclaramiento mucociliar

Scedosporium apiospermum y *Scedosporium proliferans* son hongos filamentosos con hifas hialinas septadas que habitualmente causan infecciones invasivas en pacientes inmunodeprimidos (neoplasia hematológica, TPH alogénico, trasplante de órgano sólido, uso crónico de corticoides) o pacientes inmunocompetentes, especialmente tras cirugía o heridas penetrantes. La terapia frente a ambos es compleja, por la variabilidad en la respuesta a los antifúngicos de *S. apiospermum* y las resistencias de *S. proliferans*. En este caso, a pesar de disponer de bibliografía sobre la preparación de micafungina para nebulizar, se prefirió el voriconazol por haber más experiencia y casos clínicos sobre su uso frente a este microorganismo.

En relación con la optimización de la terapia oral con voriconazol, es destacable que de entre las diferentes familias de antifúngicos, los azoles son un grupo susceptible de ser monitorizado por varios motivos. La ausencia de relación lineal entre las dosis administradas y las concentraciones plasmáticas alcanzadas, el elevado número de interacciones con otros fármacos a nivel metabólico (inhibidor enzimático), las irregularidades en la absorción (debidas a la interacción con alimentos y a la saturación de los sistemas de transporte) o la dependencia entre la concentración alcanzada y la eficacia, son algunos de ellos. El CYP2C19 es el principal citocromo encargado de metabolizar este antifúngico

(a pesar de participar también el CYP3A4 y en menor medida el CYP2C9) y sus polimorfismos son responsables de la variabilidad en el metabolismo y, en última instancia, de los niveles plasmáticos.

El intervalo terapéutico se encuentra entre 1 y 5,5 µg/ml en casos de tratamiento y de > 0,5 µg/ml para profilaxis. La extracción de muestra se realiza una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario tras la primera semana de tratamiento, o a las 48-72 horas en caso de haber administrado dosis de carga. Los motivos que justifican el seguimiento farmacocinético son casos de ausencia de respuesta, cambios en la vía de administración, insuficiencia hepática, pacientes pediátricos e interacciones farmacológicas.

De entre las aportaciones que realizó el Servicio de Farmacia al caso, destacan la búsqueda bibliográfica, la validación farmacéutica, la preparación de mezclas estériles y la monitorización farmacocinética del voriconazol.

CONCLUSIÓN

El SAHS es una enfermedad de elevada prevalencia, especialmente a partir de los 70 años. Las bronquiectasias son el resultado de patologías con un mecanismo fisiopatológico común. Las especies del género *Scedosporium* presentan resistencias o respuestas muy variables a la mayoría de antifúngicos disponibles para su tratamiento. En la preparación de antiinfecciosos para nebulización se deben tener en cuenta varios factores tales como: principio activo, pH, osmolalidad, densidad, conservantes y tamaño de partícula, entre otros. El voriconazol es un antifúngico susceptible de ser monitorizado, que presenta una cinética no lineal por saturación de su metabolismo hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Eguía VM, Cascante JA. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño: Concepto, diagnóstico y tratamiento médico. Anales Sis San Navarra. 2007; 30(1): 53-74.
- Martínez-García MA, Durán-Cantolla J. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas. Arch Bronconeumol. 2010; 46(9): 479-88.
- Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. Arch Bronconeumol. 2018; 54(2): 88-98.

- Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(11): 629-40.
- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farm Hosp* 2007; 31: 112-9.
- Gómez-Ganda L, Terradas-Campanario S, Campany-Herrero D. Caracterización físico-química de micafungina y anidulafungina para su administración mediante nebulización. *Farm Hosp*. 2019; 43(5): 163-5.
- Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(8): 842-54.
- Grau S, Luque S. Antifungal therapeutic drug monitoring: when, how, and why. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(5): 295-7.
- Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum*--case report and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(4): 400-2.
- Tolman JA, Nelson NA, Son YJ, Bosselmann S, Wiederhold NP, Peters JI, et al. Characterization and pharmacokinetic analysis of aerosolized aqueous voriconazole solution. 3rd ed. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 72(1): 199-205.
- Tolman JA, Wiederhold NP, McConville JT, Najvar LK, Bocanegra R, Peters JI, et al. Inhaled voriconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis. 3rd ed. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(6): 2613-5.

ECULIZUMAB EN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA AL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PEDIATRÍA

Laura Gómez Ganda, Ariadna Gracia Moya
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Revisora

Aurora Fernández Polo
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica asociada al trasplante (*transplant-associated thrombotic microangiopathy*, TA-TMA) es una complicación grave tras el trasplante de progenitores hematopoéticos (TPH) con una elevada morbilidad y mortalidad.

Se trata de una entidad caracterizada por un daño endotelial multifactorial, pudiendo actuar simultáneamente diferentes factores como desencadenantes entre los que destacan: quimioterapia, irradiación corporal total, incompatibilidad de antígenos leucocitarios humanos, inhibidores de la calcineurina (CNIs), enfermedad de injerto contra huésped (EICH) e infecciones víricas y fúngicas. El mecanismo fisiopatológico de la TA-TMA es una desregulación del sistema del complemento. Por este motivo, aquellos pacientes con variantes o polimorfismos en los genes implicados en la regulación del complemento parecen presentar mayor susceptibilidad de desarrollar TA-TMA.

El diagnóstico precoz de la TA-TMA es fundamental; sin embargo, es complejo debido a la inespecificidad de signos y síntomas y las características clínicas y analíticas de los pacientes post-trasplantados. Actualmente, los criterios diagnósticos de TA-TMA de alto riesgo (*high-risk TA-TMA*, hrTA-TMA) más empleados en

Tabla I. Criterios diagnósticos de hrTA-TMA propuestos por Jodele y cols.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Microangiopatía trombótica confirmada en biopsia tisular

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ANALÍTICO

(5 de los 7 marcadores presentes, incluyendo marcadores 6 y 7)

1. Elevación de LDH por encima del límite superior normal para la edad
2. Presencia de esquistocitos en sangre periférica
3. Trombocitopenia de novo o aumento de los requerimientos transfusionales
4. Anemia de novo anemia o aumento de los requerimientos transfusionales
5. Hipertensión > 99% para pacientes <18 años
6. Proteinuria ($\geq 30\text{mg/dL} \times 2$ o determinación de proteína en orina/creatinina $\geq 2\text{mg/mg}$)
7. Concentración plasmática de sC5b-9 por encima del límite superior normal (244 ng/ml)

TA-TMA CON SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (SDMO)

5 de los 7 marcadores de alto riesgo, incluyendo marcadores 6 o 7

Evidencia de síndrome de disfunción multiorgánica

LDH: lactato deshidrogenasa; sC5b-9: complejo soluble de ataque de membrana; SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica; TA-TMA: transplant-associated thrombotic microangiopathy.

pediatría son los propuestos por Jodele y cols. (Tabla I). Aunque el daño endotelial puede tener afectación sistémica, el primer órgano afectado suele ser el riñón, manifestándose como insuficiencia renal aguda (IRA), hipertensión arterial (HTA) y proteinuria.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente varón de 13 meses de edad que como antecedente patológico de interés presentaba leucemia mieloide aguda (LMA) de alto riesgo para la cual recibió tratamiento quimioterápico según protocolo LAM-SHOP 2007, consiguiendo respuesta clínica completa.

Posteriormente, el paciente recibió un TPH alogénico de donante no emparentado empleando sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores. El esquema de acondicionamiento se realizó con tiotepa 5 mg/kg (días -7 y -6), busulfán 4,8 mg/kg (días -5 a -3), fludarabina 50 mg/m² (días -5 a -3) y timoglobulina 2 mg/kg (días -4 a -2). Al mes (día +36) presentó fallo del implante primario, siendo necesario un segundo TPH. En este caso, se realizó un TPH haploidéntico de médula ósea y acondicionamiento previo con ciclofosfamida 45 mg/kg (días -3 y -2), fludarabina 30 mg/m² (día -5 a -2) y timoglobulina 2,5 mg/kg (días -5 a -2). Tras el TPH, se inició tratamiento profiláctico endovenoso frente a EICH con ciclosporina 1,5 mg/kg/12 h (ajuste según niveles plasmáticos), micofenolato de mofetilo (MMF) 15 mg/kg/12 h y metotrexato 15 mg/m² (día +1) y 10 mg/m² (días +3, +6 y +11).

PROBLEMA TERAPÉUTICO 1: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA hrTA-TMA

Subjetivo

No procede.

Objetivo

El paciente presentó HTA tras ambos TPH con inadecuado control a pesar de tratamiento antihipertensivo con amlodipino (0,25 mg/kg/12 h), furosemida (1,8 mg/kg/día) y rescates de hidralazina. El día +8 (tras el segundo TPH) se modificó el tratamiento antihipertensivo, aumentándose la dosis de amlodipino (0,35 mg/kg/12 h) y asociando enalapril (0,17 mg/kg/día) y doxazosina (0,08 mg/kg/12 h).

El día +22 se detectó en una analítica urinaria proteinuria en rango nefrótico (12,4 mg proteína/mg creatinina) junto con IRA

[creatinina 1,05 mg/dl, filtrado glomerular estimado (FGe) según fórmula de Schwartz 35 ml/min]. Además, el paciente presentaba anemia hemolítica no inmune y plaquetopenia con aumento de requerimientos transfusionales; e incremento de lactato deshidrogenasa (LDH). También presentaba esquistocitos en sangre periférica y elevación de la concentración plasmática de sC5b-9 (7.590 ng/ml; valores de referencia: sC5b9 127-303 ng/ml).

Tras valorar el riesgo/beneficio, se decidió realizar una biopsia renal que mostró resultados compatibles con microangiopatía trombótica. Además, se cursó estudio bioquímico, inmunológico y genético del complemento que mostró que el paciente era portador de una mutación en el factor H.

Análisis

Con las manifestaciones clínicas y los parámetros analíticos del paciente, se estableció el diagnóstico de hrTA-TMA según los criterios propuestos por Jodele y cols. Asimismo, el diagnóstico se confirmó mediante biopsia renal. A pesar de que el paciente no presentaba una alteración del sistema del complemento que justificase el desarrollo de la hrTA-TMA, la mutación en el factor H podría hacerle más susceptible de desarrollar la patología ante la presencia de otros factores de riesgo.

El tratamiento de la TA-TMA debe ser individualizado según la gravedad de la patología y el estado clínico del paciente. En primer lugar, deben minimizarse los factores desencadenantes; por ejemplo, mediante la reducción de dosis o la retirada de los CNIs, valorando el riesgo/beneficio de EICH.

Las opciones terapéuticas convencionales en pacientes que no respondían a la retirada de los factores desencadenantes eran plasmaféresis, rituximab o defibrotide, pero se basaban en series de casos o estudios retrospectivos con baja tasa de respuesta y elevada mortalidad.

El papel de la desregulación del sistema del complemento en la patología ha situado a los fármacos inhibidores del complemento como primera línea de tratamiento. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la formación del complejo de ataque de membrana (sC5b-9) mediante su unión a la proteína

C5, evitando así el daño tisular. Aunque eculizumab ha supuesto un significativo cambio en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con hrTA-TMA, su experiencia de uso es limitada. Además, para conseguir una adecuada respuesta parece ser esencial un inicio temprano del tratamiento.

Plan

A los nueve meses del diagnóstico y tras la disminución de dosis y posterior retirada de ciclosporina, el paciente continuaba con signos y síntomas de hrTA-TMA, por lo que se decidió iniciar tratamiento con eculizumab. Al tratarse una indicación no autorizada, se solicitó su aprobación a la comisión de evaluación de tratamientos en situaciones especiales de uso del hospital, presentando para ello un informe de soporte elaborado por el Servicio de Farmacia.

PROBLEMA TERAPÉUTICO 2: DOSIFICACIÓN DE ECULIZUMAB EN hrTA-TMA

Subjetivo

No procede.

Objetivo

Peso del paciente: 13,6 kg.

Análisis

La dosificación inicial de eculizumab en hrTA-TMA más ampliamente empleada se basa en las recomendaciones pediátricas de ficha técnica en síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (Tabla II). En cambio, estudios publicados por Jodele y cols. concluyeron que los pacientes pediátricos con hrTA-TMA pueden requerir mayores dosis de eculizumab.

Plan

Según protocolo del hospital el paciente inició tratamiento con eculizumab siguiendo las recomendaciones posológicas en SHUa (600 mg/semana durante una semana; 300 mg la segunda semana y posteriormente 300 mg cada dos semanas) y se reco-

Tabla II. Dosificación de eculizumab en síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) en población pediátrica.

PESO (kg)	FASE DE INICIO	FASE MANTENIMIENTO
De 5 kg a < 10 kg	300 mg/semana durante una semana	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada tres semanas
De 10 kg a < 20 kg	600 mg/semana durante una semana	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada dos semanas
De 20 kg a < 30 kg	600 mg/semana durante dos semanas	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada dos semanas
De 30 kg a < 40 kg	600 mg/semana durante dos semanas	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada dos semanas
> 40 kg	900 mg/semana durante cuatro semanas	1200 mg la 5ª semana; después 1.200 mg cada dos semanas

menzó monitorización de la respuesta al tratamiento. Antes de iniciar eculizumab, el paciente recibió vacunación frente a *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* serotipo b según recomendaciones de ficha técnica por mayor riesgo de infecciones por microorganismos encapsulados. Además, el paciente inició tratamiento profiláctico con amoxicilina oral 20 mg/kg/día según protocolo del centro pues en estos pacientes se ha visto una menor respuesta vacunal.

**PROBLEMA TERAPÉUTICO 3: MONITORIZACIÓN
DEL TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB**

Subjetivo

No procede.

Objetivo

La experiencia de uso de eculizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de hrTA-TMA es limitada y su dosificación según las recomendaciones en SHUa puede no resultar adecuada.

Análisis

Algunos centros de expertos recomiendan realizar un estudio farmacocinético individualizado mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas de eculizumab. Sin embargo, la técnica para su determinación no está disponible en todos los centros y los resultados no son inmediatos. Por ello, se ha propuesto la determinación de marcadores de bloqueo del complemento más accesibles y rápidos: sC5b-9 (complejo de ataque de membrana soluble) y CH50 (actividad del complemento hemolítico total).

Plan

La respuesta clínica y analítica se evaluó mediante el seguimiento de la HTA, la creatinina, la proteinuria, los requerimientos transfusionales por anemia y plaquetopenia y el valor de LDH. Para evaluar el bloqueo del complemento durante el tratamiento se monitorizaron los marcadores sC5b-9 y CH50 (Fig. 1).

Tras 65 semanas de tratamiento (34 dosis de eculizumab) el paciente presentaba resolución clínica y analítica de la TA-TMA con mejoría de la HTA, permitiendo la retirada del tratamiento antihipertensivo, y de la función renal (creatinina 0,69 mg/dl, FGe 60 ml/min). Además, la proteinuria se encontraba en rango no nefrótico (0,64 mg proteína/mg creatinina), no requería transfusiones por valores de hemoglobina y plaquetas adecuados y la LDH se había normalizado. Desde el inicio de eculizumab los marcadores sC5b-9 y CH50 disminuyeron y se mantuvieron en valores adecuados a lo largo del tratamiento.

PROBLEMA TERAPÉUTICO 4: RETIRADA DE ECULIZUMAB TRAS ALCANZAR RESPUESTA TERAPÉUTICA

Subjetivo

No procede.

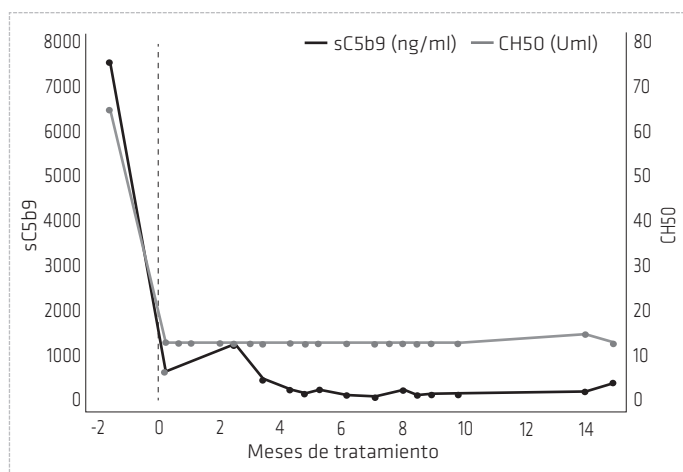


Figura 1. Evolución de los marcados de bloqueo del sistema del complemento durante el tratamiento con eculizumab. Valores de referencia: sC5b9 127-303 ng/ml; CH50 34-71 U/ml. El mes 0 representa el inicio de eculizumab.

Objetivo

A las 65 semanas de iniciarse eculizumab el paciente presentaba una adecuada respuesta al tratamiento con resolución clínica y analítica de la hrTA-TMA.

Análisis

Los factores de riesgo asociados con el TPH disminuyen con el tiempo y el daño tisular responsable de la hrTA-TMA se reduce a medida que se restablece la actividad normal del complemento. Por ello, en pacientes con adecuada respuesta al tratamiento y resolución clínica de la TA-TMA, puede valorarse la retirada de eculizumab.

Plan

Para valorar si la retirada de eculizumab fue segura, se realizó seguimiento clínico y analítico del paciente tras suspender el tratamiento. Al año de retirar eculizumab, el paciente continuaba sin signos de TA-TMA activa. Presentaba valores de creatinina

estables (FGe 60-65 ml/min), adecuado control de la HTA en monoterapia, proteinuria mínima (0,44 mg proteína/mg creatinina) y adecuados valores de LDH. Además, la hemoglobina y las plaquetas se mantenían en rango sin necesidad de transfusiones.

DISCUSIÓN

El papel del farmacéutico en la utilización de fármacos con experiencia de uso limitada o fuera de indicación autorizada en pacientes pediátricos es esencial al tratarse una población especialmente vulnerable. Debe participar en la evaluación y aprobación del tratamiento, garantizar un adecuado uso del fármaco (indicación, dosificación, duración, interacciones...) y evaluar la respuesta al tratamiento. En este caso, las aportaciones farmacéuticas específicas a destacar fueron:

- Valoración de las alternativas farmacológicas disponibles para el tratamiento de la TA-TMA en el paciente pediátrico.
- Revisión bibliográfica de la experiencia de uso de eculizumab en hrTA-TMA en pediatría.
- Participación en la evaluación y aprobación de tratamiento con eculizumab.
- Comprobación de una adecuada profilaxis antibiótica frente a microorganismos encapsulados.
- Verificación de una correcta dosificación de eculizumab durante las fases de inducción y de mantenimiento.
- Preparación de eculizumab en condiciones estériles en el Servicio de Farmacia.
- Seguimiento de la respuesta clínica y analítica durante el tratamiento.
- Evaluación de la eficacia y la seguridad de la retirada de eculizumab.

CONCLUSIONES

El tratamiento con eculizumab de la hrTA-TMA parece ser eficaz y seguro en pacientes con afectación renal. El diagnóstico y el inicio precoz del tratamiento son esenciales en la respuesta clínica y analítica. Una vez obtenida resolución de la TA-TMA puede valorarse la retirada del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(4): 518-25.
- Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2015; 29(3): 191-204.
- Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G, et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* 2016; 54(2): 181-90.
- Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, Vinks AA, Laskin BL, Goebel J, et al. Variable eculizumab clearance requires pharmacodynamic monitoring to optimize therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(2): 307-15.
- Elsalabi O, Bhatt VR, Dhakal P, Foster KW, Tendulkar KK. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22(1): 12-20.
- Dhakal P, Bhatt VR. Is complement blockade an acceptable therapeutic strategy for hematopoietic cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(3): 352-6.
- de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, Huynh A, Faguer S, Nguyen S, et al. Use of eculizumab in patients with allogeneic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: a study from the SFGM-TC. *Transplantation.* 2015; 99(9): 1953-9.
- Gavrilaki E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Brodsky RA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(10): 1355-60.
- Dandoy CE, Rotz S, Badia Alonso P, Klunk A, Desmond C, Huber J, et al. A pragmatic multi-institutional approach to understanding transplant-associated thrombotic microangiopathy after stem cell transplant. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 1-11.
- Schoettler M, Lehmann LE, Margossian S, Lee M, Kean LS, et al. Risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy and mortality in a pediatric cohort. *Blood Adv.* 2020; 4 (11): 2536-47.
- Jodele S, Zhang K, Zou F, Laskin B, Dandoy CE, Myers KC, et al. The genetic fingerprint of susceptibility for transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood.* 2016; 127(8): 989-96.
- Ficha técnica de Soliris® 300 mg concentrado para solución para infusión (Alexion Europe). Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado en febrero 2022] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf
- Protocolo de profilaxis antiinfecciosa frente a microorganismos encapsulados en pacientes pediátricos con Síndrome Hemolítico Urémico atípico en tratamiento con eculizumab. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias pediátricas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. 2017. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.upiip.com/es/docencia/protocolos-de-infectolog%C3%ADa-avanzada>
- Jodele S, Dandoy CE, Lane A, Laskin BL, Teusink-Cross A, Myers KC, et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood.* 2020; 135(13): 1049-57.



L'Acadèmia

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



COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

AstraZeneca 