

Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2018-2019
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores:

Gemma Puig Comas
Carla Alonso Martínez
Jorge del Estal Jiménez
Laura Borràs Trias



Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA

HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2018-2019
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores

Gemma Puig Comas

Vocal de residentes de la SCFC (2017-2019)

Carla Alonso Martínez

Vocal de residentes de la SCFC (2018-2020)

Jorge del Estal Jiménez

Vocal de residentes de la SCFC (2019-2021)

Laura Borràs Trias

Vocal de la SCFC



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

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

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

ISBN: 978-84-18576-00-3
Depósito Legal: M-343-2021

PRÓLOGO

La Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC) sigue apostando por la formación continuada y un año más tenemos la oportunidad de presentar este libro de casos clínicos, que son un reflejo de las sesiones presentadas por los residentes de Farmacia Hospitalaria en el *Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia 2019-2020*. Este curso se corresponde con el programa de formación continuada de nuestra sociedad, celebrado en la *Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears*, y que desde el curso pasado está acreditado por la *Fundació Institut Interuniversitari InterAc Salut*.

Esta edición es la octava del libro de casos clínicos de los residentes de Farmacia Hospitalaria, y nos alegra enormemente el poder mantener esta iniciativa que en estos años se ha ido consolidando, gracias al esfuerzo de los vocales de residentes de la Junta de la Sociedad y de los compañeros que participan en la coordinación del curso. Me gustaría agradecer de forma especial a Laura Borràs su dedicación en este proyecto y a AstraZeneca su compromiso con la SCFC desde la primera edición y su apoyo para hacer posible que un año más este libro esté ahora en nuestras manos.

En las profesiones sanitarias la formación continuada es una actividad fundamental y necesaria para poder proporcionar un servicio de calidad a los ciudadanos, y permite que los profesionales puedan mantener las competencias requeridas para el desarrollo de sus actividades. En el ámbito sanitario vivimos cambios continuos y rápidos, se incorporan novedades que obligan a la actualización de conocimientos, habilidades y actitudes, y que además requieren una evaluación crítica de la evidencia disponible. Esto siempre ha sido así, pero sin duda en los últimos meses, en el contexto de la crisis provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, su importancia ha sido aún más relevante.

En esta línea, la SCFC tiene como uno de sus objetivos prioritarios el fomentar y facilitar la formación de los farmacéuticos que desarrollan actividades clínicas, de forma que puedan tener la preparación que exige el trabajar en equipos multidisciplinares de atención a pacientes. La formación postgrado debe enfocarse en la asimilación de los conocimientos adquiridos previamente y en la incorporación de conocimientos especializados, pero también en el aprendizaje de habilidades y el desarrollo de actitudes, que junto con los conocimientos son los tres elementos clave de las competencias. El estudio, el desarrollo y la presentación de casos clínicos constituyen una herramienta fundamental para el proceso formativo de los profesionales sanitarios y en nuestro caso facilita el estudio de la farmacoterapia y el aprendizaje sobre la monitorización de los tratamientos y el abordaje de los problemas farmacoterapéuticos que se puedan presentar con pacientes reales.

El estudio y la lectura de un caso clínico favorecen la comprensión de la práctica clínica, el razonamiento y el análisis para el manejo de la incertidumbre. Permiten la comprensión del diagnóstico y presentan una magnífica oportunidad para discutir sobre los tratamientos empleados, las distintas opciones farmacoterapéuticas, la resolución de problemas y las opciones de seguimiento y monitorización. Estimulan además el carácter docente e investigador de los profesionales que participan y sirven como punto de partida para consensuar y coordinar actuaciones en base a la evidencia disponible y con rigor científico.

Como podrán comprobar los lectores, el estudio y resolución de casos prácticos ayuda a ampliar conocimientos y a mejorar las habilidades clínicas. Esto es especialmente interesante para los farmacéuticos en periodo de formación especializada (residentes FIR), pero también para el resto de profesionales que cada día 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 compañeros de distintos hospitales docentes catalanes, y están planteados con un enfoque práctico. Reflejan situaciones

habituales de distinta complejidad y que pueden presentarse en diversos ámbitos asistenciales. Para seleccionar los temas de los casos clínicos a desarrollar durante el curso se decidió hace algunos años incluir los grandes bloques de farmacoterapia que el *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) plantea en sus programas de formación. De esta forma hemos conseguido garantizar la variedad en los temas y también que los asistentes puedan revisar a lo largo del curso distintas patologías y la farmacoterapia relacionada. Los 12 temas que se asignan previamente a los participantes son: Aparato Digestivo, Reumatología, Nefrología, Enfermedades Infecciosas, Onco-hematología, Neurología, Pediatría, Aparato Respiratorio, Cardiología, Paciente Crítico, Paciente Crónico y Nutrición.

Los casos sirven como herramienta de actualización en distintos aspectos del tratamiento farmacológico y reflejan el trabajo y aportación del farmacéutico clínico en los equipos multidisciplinares de atención a los pacientes. Ahora los lectores, gracias al esfuerzo de los autores, revisores y coordinadores de este proyecto, tendrán la oportunidad de disfrutar de esta colección de capítulos. Pueden servir como fuente de estudio y de consulta y en cualquier caso tendrán el inestimable valor de un trabajo hecho con esfuerzo, dedicación y compromiso por la formación.

Me gustaría agradecer sinceramente a todos los autores de los casos clínicos su compromiso por mantener vivo el programa de formación continuada de la SCFC y el esfuerzo que han realizado para adaptar sus trabajos al formato de este libro. También quisiera agradecer la colaboración desinteresada de sus tutores en la revisión de los textos y la dedicación de todos los compañeros que han participado como profesores en las sesiones de casos clínicos del *Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia 2019-2020*. El salto al programa InterAc Salut ha supuesto un salto cualitativo para nuestro programa formativo y lo consolida como una referencia para los residentes de la especialidad de Farmacia Hospitalaria. Por otro lado debemos reconocer la oportunidad que supone para alumnos y profesores, que pueden contar con un punto de encuentro (presencial o virtual) entre

colegas de distintos centros, y que facilita la creación de redes profesionales que pueden ser de gran utilidad.

Los tres pilares de nuestras actividades como profesionales sanitarios son la asistencia, la docencia y la investigación, y la formación continuada debe facilitar el desarrollo de todas ellas. La formación es un elemento clave de la misión de la SCFC y su programa formativo pretende contribuir al desarrollo profesional de los farmacéuticos mediante el desarrollo de competencias clínicas. Este resumen de casos es un reflejo del compromiso de nuestra Sociedad con la formación y deseo que aprendan y disfruten con su lectura.

Eduarne Fdez de Gamarra Martínez

Presidenta de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica

SUMARIO

Caso clínico 1

ACTUALIZACIÓN EN MELANOMA Y TOXICIDADES INMUNOMEDIADAS	1
Marta Prat Dot, Judit Roura Turet	

Caso clínico 2

ARTRITIS REUMATOIDE: LOS DOLORES DE DOLORES	13
María Ángeles Pérez Quirós	

Caso clínico 3

DE MUMBAI A BARCELONA	21
Lidia Carabias Ané, Adrián Vilarinho Seijas	

Caso clínico 4

IAMSEST EN PACIENTE CON HISTORIA DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR HIPERTENSIVA	31
Patricia García Ortega, Sonia García García	

Caso clínico 5

ENVEJECIENDO SEROPOSITIVAMENTE	41
Alba Pérez Contel, Paula Miralles Albors	

Caso clínico 6

ENFERMEDAD DE CROHN REFRACTARIA EN EL PACIENTE JOVEN	51
Anna de Dios López, Jorge del Estal Jiménez	

Caso clínico 7

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA	61
Laia Pérez Cerdón, Sergio Marín Rubio	

Caso clínico 8

LAS MALAS ONDAS: ESTATUS EPILÉPTICO REFRACTARIO
Y SÍNDROME DE INFUSIÓN DE PROPOFOL 73

Gemma Puig Comas, Sandra Fernández Molina

Caso clínico 9

NÚTREME DESPACIO QUE TENGO PRISA. CASO CLÍNICO
DE NUTRICIÓN 85

Sara Gallardo Borge, Gemma Garreta Fontelles

Caso clínico 10

NUEVA MÉDULA, NUEVOS RETOS 93

Laura Gras Martín, Laia López Vinardell

ACTUALIZACIÓN EN MELANOMA Y TOXICIDADES INMUNOMEDIADAS

Marta Prat Dot, Judit Roura Turet
Hospital Clínic de Barcelona

Revisora

Gisela Riu Viladoms
Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos, las células productoras de melanina. Se manifiesta principalmente en la piel, aunque también puede aparecer en mucosas, uñas o úvea. Es el cáncer de piel más agresivo y con más capacidad metastásica por volumen tumoral.

Los subtipos histológicos de melanoma son los siguientes: melanoma de extensión superficial (70%, presenta un crecimiento horizontal), melanoma nodular (15%, presenta un crecimiento vertical y es más agresivo), lentigo maligno, lentigo acral, melanoma de las mucosas y melanoma ocular.

Es el decimotercero tipo de cáncer más frecuente, y su incidencia va en aumento. La prevalencia presenta una gran variación entre países, debido a las diferencias fenotípicas y de exposición solar. La edad media de diagnóstico es de 57 años, afectando a una proporción de mujeres más jóvenes que a los hombres.

El principal factor de riesgo es la genética. Las mutaciones somáticas asociadas más frecuentes son: BRAF V600E (40-50%), N-RAS (15-30%) y NF-1 (10-15%). Por otro lado, se conocen otros factores de riesgo derivados del propio paciente (fototipo cutáneo con piel blanca, pelo claro y ojos claros, presencia de lesiones precursoras como nevus atípicos e inmunosupresión) o ambientales (exposición intensa e intermitente a luz ultravioletada y latitud geográfica próxima al ecuador).

Es importante realizar una detección precoz, examinando la piel para detectar posibles cambios en los nevus. La presencia de asimetría (A), bordes irregulares (B), coloración irregular (C), diámetro > 6 mm (D) y la evolución de la lesión (E) son signos típicos asociados al melanoma. Cuando la patología es localizada y el tumor es < 1 mm, la supervivencia de este tipo de cáncer es superior al 90%.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, siendo curativa en la mayoría de los casos. En esta es importante definir los márgenes alrededor de la lesión, que suelen ser entre 1-2 cm.

La terapia farmacológica se utiliza en estadios avanzados. Los fármacos de inmunoterapia aprobados para el tratamiento del melanoma son: interferón alfa, inhibidores de las vías de regulación (anti-CTLA-4 y anti-PD-1) y la terapia dirigida a la mutación (inhibidores de BRAF y de MEK):

- El fármaco anti-CTLA-4 (antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos) es el ipilimumab. CTLA-4 es un receptor de linfocitos T que se activa por una célula presentadora de antígenos que inhibe la acción de estos linfocitos para evitar respuestas autoinmunitarias contra los propios antígenos. Ipilimumab bloquea la señal inhibidora, incrementando los linfocitos T efectores que se dirigen contra el tumor.
- Los fármacos anti-PD-1 (proteína de muerte celular programada 1) son nivolumab y pembrolizumab. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se une a sus ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados por las células presentadoras de antígenos o tumorales. La inhibición de PD-1 mediante estos anticuerpos monoclonales bloquea la interacción ligando-receptor, permitiendo la activación de los linfocitos T que actúan contra el tumor.
- Los inhibidores de BRAF (quinasa B-Raf) son dabrafenib, vemurafenib y encorafenib. En caso de presentar una mutación en B-Raf (presente en aproximadamente un 50% de los melanomas), se altera la vía intracelular de las MAP quinasas, produciéndose un incremento de la proliferación celular. En consecuencia, la inhibición de la quinasa B-Raf disminuirá potencialmente el desarrollo tumoral.

- Los inhibidores de MEK (quinasa MEK) son trametinib, cobi-metinib y binimetinib. Permiten inhibir el siguiente escalón de la vía de las MAP quinasas, evitando también el incremento de proliferación celular.

La inmunoterapia potencia el sistema inmunitario del paciente para luchar contra enfermedades, en este caso tumores. Debido a un aumento de la actividad del sistema inmunitario, estos fármacos se asocian a efectos adversos de tipo inflamatorio: las toxicidades inmunomediadas. Aunque cualquier sistema u órgano puede estar afectado, los que más involucrados están son el tracto gastrointestinal, glándulas endocrinas, piel e hígado. La reciente aparición de estos fármacos junto con la variedad y complejidad de sus toxicidades requieren un manejo con equipos multidisciplinarios.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Caso 1. Paciente mujer de 32 años sin antecedentes patológicos ni alergias medicamentosas conocidas.

En octubre de 2017 fue diagnosticada de melanoma estadio IIIB (T3aN2a). Se realizó tratamiento quirúrgico con ampliación de márgenes y biopsia selectiva del ganglio centinela. Posteriormente, en enero de 2018 inició tratamiento con inmunoterapia: nivolumab 240 mg cada 2 semanas + ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

A los 2 meses de haber iniciado la inmunoterapia, presentó dos episodios de disnea junto con un rash cutáneo, que resolvieron en Urgencias con tratamiento sintomático. En julio de 2018 acudió al hospital con un cuadro clínico de diarreas, rectorragia y dolor articular, orientado como colitis y oligoartritis que conllevó un ingreso hospitalario. Durante el ingreso, destacar la presencia de visión borrosa y escotomas.

Caso 2. Paciente mujer de 34 años, fumadora. Como antecedentes patológicos presentaba diabetes gestacional, sin tratamiento en el momento actual. Sin alergias medicamentosas conocidas.

En julio de 2016 observó la aparición de un nuevo nevus en crecimiento, diagnosticándose en marzo de 2017 un melanoma estadio IIIB (T3aN2a). Se realizó tratamiento quirúrgico con

ampliación de márgenes, biopsia selectiva del ganglio centinela y linfadenectomía inguinal. En julio de 2017 inició inmunoterapia con nivolumab 480 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento presentó fatiga, artralgias y desarrolló hipotiroidismo. En abril de 2018 ingresó en nuestro hospital por diarreas, vómitos y dolor abdominal.

MANEJO DE LAS TOXICIDADES

TOXICIDAD CUTÁNEA

La toxicidad inmunomediada a nivel cutáneo es la más frecuente que se observa en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales que inhiben las vías de regulación CTLA4 (ipilimumab, aproximadamente un 45% de los pacientes), o PD-1 (nivolumab y pembrolizumab, aproximadamente un 34%). Estos efectos adversos tienden a desarrollarse en las primeras semanas del tratamiento. Las manifestaciones más comunes son: rash, prurito y vitiligo. El último solo aparece en pacientes tratados con fármacos anti-PD-1 para el melanoma, no en cáncer renal ni cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Para estratificar la severidad de la toxicidad cutánea, habitualmente se utiliza la clasificación CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Se define como grado 1 (G1) cuando la aparición de máculas/pápulas ocupa < 10% de la superficie corporal (SC) y puede o no acompañarse de síntomas como prurito. Es de grado 2 cuando la superficie afectada se encuentra entre un 10 y 30% de la SC y de grado 3 cuando ocupa > 30% de la SC. En el momento en el que la afectación cutánea es > 30% de la SC, es estratificada como grado 4 y se asocia a sobreinfecciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente, como el síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa. En la tabla I se encuentran resumidos las medidas y tratamientos a iniciar en caso de toxicidad cutánea en función del grado de severidad.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

La toxicidad gastrointestinal es uno de los efectos adversos más frecuentes y graves (G3 o G4) que se asocia a los anti-CTLA4.

De hecho, habitualmente es el primer efecto adverso que implica la discontinuación de la inmunoterapia. Las manifestaciones clínicas más importantes son: diarrea con una incidencia entre el 27-54% de los pacientes, colitis entre el 8-22% y perforación colónica entre el 1-1,5%. Otras manifestaciones que aparecen con menos frecuencia son: dolor abdominal, hematoquecia, pérdida de peso y fiebre, entre otros. La incidencia de diarrea y colitis (G3 o G4) en pacientes tratados con fármacos anti-PD-1 se encuentra entre un 1-2% de los casos.

Al ser la diarrea la principal manifestación clínica de la enterocolitis inducida por estos fármacos es importante realizar un diagnóstico diferencial, con un análisis de heces para determinar la negatividad de la toxina de *Clostridium difficile*. Además, esta enterocolitis debería ser confirmada mediante una sigmoidoscopia o colonoscopia con biopsias.

La evaluación de la severidad se basa en la clasificación CTCAE. La diarrea grave hace referencia a los G3 o G4 (presentación de más de siete deposiciones líquidas por día o que supone un riesgo para la vida del paciente) o también a pacientes con G1 (hasta cuatro deposiciones/día) o G2 (de 4 a 6 deposiciones/día) que presentan deshidratación, fiebre, taquicardia o hematoquecia.

Las medidas a adoptar y los tratamientos para el manejo de la toxicidad gastrointestinal se encuentran resumidos en la tabla 1.

TOXICIDAD ENDOCRINA

Una de las manifestaciones de la toxicidad endocrina son las alteraciones de la glándula tiroidea, tanto el hipo como el hipertiroidismo. Las disfunciones tiroideas son más frecuentes en los pacientes tratados con fármacos anti-PD-1 (entre el 5-10%) que con los tratados con fármacos anti-CTLA4 (1-5%). La severidad de estos efectos adversos raramente es > G2; de hecho, en muchos casos, la disfunción tiroidea se encuentra con análisis sanguíneos de rutina. El hipotiroidismo es más común que el hipertiroidismo.

Para el tratamiento del hipotiroidismo, aunque sea subclínico, debe considerarse iniciar tratamiento con tiroxina 0,5-1,5 mcg/kg si hay manifestación de síntomas como fatiga. En caso de tiroiditis, se debe tratar con prednisona 0,5 mg/kg. En el hipertiroidismo

mo sintomático, el tratamiento se realiza con un betabloqueante (propranolol o atenolol). Raramente se precisa de tratamiento con carbimazol o corticosteroides, pero si hay presencia de anticuerpos antirreceptor-TSH, deberán iniciarse. El tratamiento con los fármacos responsables de la toxicidad endocrina debe suspenderse hasta la recuperación de la sintomatología.

Otra manifestación de toxicidad endocrina es la hipofisitis. Anteriormente a la introducción de los fármacos anti-CTLA4, la hipofisitis, inflamación del lóbulo anterior de la glándula pituitaria, era una entidad que se presentaba muy raramente. La incidencia de hipofisitis en pacientes tratados con anti-CTLA4 o la combinación de anti-CTLA4 y anti-PD-1, se encuentra entre un 1-8%.

Las manifestaciones clínicas asociadas son: dolor de cabeza, alteraciones visuales, fatiga, anorexia, entre otros. Habitualmente, alteraciones analíticas como niveles bajos de TSH, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante del folículo (FSH) y/o hormona luteinizante (LH), señalan a una posible hipofisitis.

Cuando se confirma la hipofisitis y el paciente está sintomático hay que suspender la inmunoterapia e iniciar tratamiento con corticoides. Si la severidad es moderada, 0,5-1 mg/kg de prednisona vo y si es grave, 1 mg/kg metilprednisolona iv. Será necesaria una evaluación del eje hipofisario e iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con el fármaco que sea adecuado: hidrocortisona 20-10-10 mg si ACTH alterada o tiroxina 0,5-1,5 μ g/kg vo si TSH alterada.

TOXICIDAD HEPÁTICA

La hepatitis es la principal manifestación de toxicidad hepática. La incidencia es del 5-10% en los pacientes tratados con un fármaco anti-PD-1 o anti-CTLA4 y llega al 25-30% a los que llevan la combinación de ambos.

En la mayoría de los casos, la hepatitis es asintomática y se detecta mediante las analíticas de rutina, donde se observan alteraciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Antes del diagnóstico de hepatitis inmunomediada, es necesario realizar un diagnóstico diferencial para

descartar patología asociada como infecciones virales de hepatitis, o fármacos que se administren de forma concomitante, entre otros.

Para la estratificación de la severidad, se utilizan las concentraciones plasmáticas de AST y ALT. Se define como G1 cuando ALT o AST > límite superior a la normalidad (ULN) – 3/ULN; es G2 cuando ALT o AST 3-5/ ULN; G3 cuando ALT o AST 5-20/ULN y G4 cuando ALT o AST > 20/ULN.

El tratamiento es adoptar las recomendaciones a seguir que se encuentran resumidas en la tabla I.

TOXICIDAD PULMONAR

La neumonitis, asociada a los inhibidores de las vías de regulación como los anti-PD-1 y anti-CTLA4, es una de las posibles toxicidades pulmonares y presenta una clínica y momento de aparición variable. La incidencia de neumonitis es más alta, posiblemente el doble, para los pacientes tratados con un anti-PD-1 que los tratados con un anti-CTLA4. Pero cuando se administra la combinación de ambos, la incidencia se incrementa hasta tres veces más. A parte de la neumonitis, otras manifestaciones de toxicidad pulmonar son tos y disnea (20-40% de los pacientes).

La estratificación de la severidad se basa en la sintomatología del paciente. Se define como G1 cuando el paciente está asintomático y solo se observan cambios a nivel radiográfico. En el momento en el que el paciente presenta síntomas como disnea, tos, dolor torácico de carácter leve/moderado, se considera G2. Se estadifica como G3 y G4 cuando estos síntomas son graves, hay aparición o empeoramiento de hipoxia, se presenta un síndrome de distrés respiratorio y/o la vida del paciente está en riesgo.

En el momento en que hay una neumonitis inmunomediada documentada o con alta sospecha, se debe iniciar tratamiento inmunosupresor. Las medidas a adoptar y los tratamientos a instaurar se encuentran resumidos en la tabla I.

OTRAS TOXICIDADES

Las toxicidades descritas anteriormente son las más frecuentes. A parte de estas, también se han descrito casos de toxicidad

Tabla I.

TOXICIDAD	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Cutánea	No es necesario suspender el tratamiento con inmunoterapia: • Evitar irritantes y exposición solar • Aplicar emolientes tópicos, cremas con corticoides tópicos c/24 h ± antihistamínicos vía oral (vo)	Continuar con el tratamiento con control semanal. Si no mejora, suspender tratamiento: • Mismas recomendaciones que G1 • Cremas con corticoides tópicos c/12 h ± antihistamínicos orales o tópicos	Interrupción del tratamiento hasta que se considere de G1: • Mismo tratamiento tópico que G2 • Leve/moderado: 0.5-1 mg/kg prednisona c/24 h por 3 días + pauta descendente • Grave: 0.5-1 mg/kg metilprednisolona intravenosa (iv) y cambio a vo	Interrupción del tratamiento e ingreso hospitalario urgente para revisión por dermatología: • Inicio 1-2 mg/kg metilprednisolona iv y cambio a vo con pauta descendente cuando la toxicidad se resuelva
Gastrointestinal	No es necesario suspender el tratamiento: • Iniciar tratamiento sintomático de reposición de fluidos, loperamida (dosis máxima 16 mg/día) • Evitar dietas ricas en fibra o lactosa Si G1 persiste > 14 días o G2 persiste > 3 días: iniciar 0.5-1mg/kg prednisona c/24h vo o budesonida 9mg c/24h vo, si no hay diarreas hemorrágicas.	Suspender el tratamiento si el paciente no mejora una vez iniciado el tratamiento sintomático: • Mismas recomendaciones que G1	Interrupción del tratamiento y requiere hospitalización y aislamiento hasta que una posible infección por <i>Clostridium difficile</i> quede descartada: • Iniciar 1-2 mg/kg metilprednisolona iv. Si en 72 h no hay mejoría: • Iniciar infliximab 5 mg/kg iv (tras descartar perforación, sepsis, tuberculosis, hepatitis) con posibilidad de repetir a las 2 semanas. Si infliximab no resulta efectivo • Iniciar vedolizumab 300 mg iv • Alternativas: micofenolato de mofetilo (MMF) 500-1000 mg c/12 h o tacrolimus	

Tabla I. Continuación

TOXICIDAD	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Hepática	Continuar con el tratamiento: • Repetir analítica cada semana para controlar el perfil hepático	Interrupción temporal del tratamiento: • Repetir analíticas 2 veces/semana. Si se mantienen elevadas ALT/AST, tratamiento con 1 mg/kg prednisona vo c/24 h • Si persistencia o empeoramiento, cambio a metilprednisolona iv	Interrupción del tratamiento hasta resolución: • ALT/AST < 400 y bilirrubina, INR, albúmina normales: iniciar 1 mg/kg prednisona vo • Si no mejora, iniciar MMF 500-1000 mg c/12 h • ALT/AST > 400 o bilirrubina, INR, albúmina alteradas: iniciar 2 mg/kg metilprednisolona iv	Interrupción permanente del tratamiento: • Iniciar 2 mg/kg metilprednisolona iv • Si no mejora, iniciar MMF 500-1000 mg c/12 h • Si no mejora, añadir tacrolimus • Alternativa: inmunoglobulina anti-timocítica
Pulmonar	Considerar retrasar el tratamiento: • Monitorizar los síntomas c/2-3 días. Si empeoramiento, iniciar el mismo tratamiento que G2, G3 o G4	Interrupción temporal del tratamiento: • Si sospecha de infección (fiebre, neutrofilia, incremento PCR): iniciar tratamiento antibiótico (Atb) • Si no evidencia de infección, o sin mejoría tras inicio Atb: iniciar 1mg/kg prednisona vo c/24 h • En función de la clínica del paciente, considerar profilaxis para <i>Pneumocystis</i>	Discontinuación del tratamiento: • Iniciar tratamiento con 2-4 mg/kg metilprednisolona iv c/24 h • Iniciar tratamiento con Atb de forma empírica y considerar profilaxis para <i>Pneumocystis</i> • Si no presenta mejoría a las 48 h o empeoramiento: iniciar infliximab 5 mg/kg o MMF 500-1000 mg c/12 h si hay toxicidad hepática de forma concomitante • Alternativas: inicio de ciclofosfamida iv	

dad neurológica manifestándose con encefalitis, polineuropatía, miastenia gravis (MG) o síndrome de Guillain-Barré (GB). Si la presentación es de carácter moderado-grave es necesario suspender el tratamiento con los fármacos anti-CTLA4 y anti-PD-1 e iniciar prednisona vo o metilprednisolona iv. En los pacientes que manifestarán MG o GB, está indicado realizar plasmaféresis y tratamiento con inmunoglobulinas.

La toxicidad cardíaca presenta una incidencia < 1%, pero las manifestaciones pueden ser muy variables, como miocarditis, pericarditis, cardiomiopatía o arritmias. El tratamiento se basa en la administración de metilprednisolona iv y, en caso de poca respuesta, se puede valorar escalar a una terapia inmunosupresora con infliximab iv, micofenolato de mofetilo o inmunoglobulina anti-timocítica.

Finalmente, la toxicidad reumatológica, presentada con mialgias y artralgias, ocurre en un 2-12% de los pacientes y es más común en los pacientes tratados con fármacos anti-PD-1. El tratamiento consiste en controlar los síntomas con paracetamol o AINEs. Si no fuera suficiente, puede escalarse la analgesia e iniciar tratamiento con inmunosupresores (corticoides y agentes anti-TNF alfa).

DISCUSIÓN DE LOS CASOS

Caso 1. A los 2 meses de iniciar la inmunoterapia la paciente empezó con un cuadro de disnea junto con prurito y un rash cutáneo que se resolvió con corticoides tópicos y antihistamínicos por vía oral. A los 6 meses debutó con un cuadro de diarreas, rectorragias y dolor articular que se orientó como colitis y oligoartritis. La colitis requirió un ingreso hospitalario e iniciar tratamiento con corticoides por vía oral e intravenosa, además de nutrición por vía parenteral. El cuadro no se resolvió, por lo que se trató con infliximab a 5 mg/kg que se intensificó hasta 10 mg/kg. Tras la escasa respuesta, se inició tratamiento con vedolizumab 300 mg. La oligoartritis se resolvió bajo tratamiento con paracetamol y AINEs.

Caso 2. A los 3 meses de iniciar el tratamiento presentó fatiga y artralgias que se resolvieron con AINEs. Además, desarrolló

hipotiroidismo por lo que tuvo que iniciar tratamiento sustitutivo con levotiroxina. A los 9 meses del inicio del tratamiento ingresó al hospital con un cuadro de diarreas, vómitos y dolor abdominal que se orientó como colitis. Requirió el mismo tratamiento que la paciente del caso 1: nutrición parenteral, corticoides, infliximab y finalmente, vedolizumab.

CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico para el melanoma en estadios avanzados ha evolucionado en la última década. Los fármacos aprobados potencian el sistema inmunitario del paciente, permiten mejorar la respuesta contra el tumor pero no están exentos de efectos adversos. Las toxicidades inmunomediadas se presentan con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal, glándulas endocrinas, piel e hígado. El farmacéutico hospitalario debe conocer el manejo de estos efectos adversos para formar parte de los equipos multidisciplinares que se requieren para tratarlos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Supl. 4): iv119–iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
2. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy. *International Journal of Oncology*. 2018;52(4):1071–1080. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>
3. Postow MA, Sidlow R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1703481>
4. The European Medicines Agency - EMA. (n.d.-a). Ficha técnica cobimetinib. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
5. The European Medicines Agency - EMA. (n.d.-b). Ficha técnica dabrafenib. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
6. The European Medicines Agency - EMA. (n.d.-c). Ficha técnica nivolumab. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
7. The European Medicines Agency - EMA. (n.d.-d). Ficha técnica pembrolizumab. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
8. The European Medicines Agency - EMA. (n.d.-e). Ficha técnica trametinib. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
9. The European Medicines Agency - EMA. (n.d.-f). Ficha técnica vemurafenib. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>

10. The European Medicines Agency - EMA. (2006). Ficha técnica ipilimumab (pp. 1-33). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
11. Walko CM (n.d.). Melanoma and nonmelanoma skin cancers. Board of Pharmacy Specialties. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92802-9_17
12. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2691-2697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6750>

ARTRITIS REUMATOIDE: LOS DOLORES DE DOLORES

María Ángeles Pérez Quirós
Hospital General de Granollers, Barcelona

Revisor
Carlos Seguí Solanes
Hospital General de Granollers, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inmunomediada sistémica grave que afecta principalmente a las articulaciones, aunque puede cursar también con manifestaciones extraarticulares.

En España hay unos 250.000 afectados y su diagnóstico es más frecuente en mujeres entre 40 y 60 años. Es una enfermedad incapacitante con comorbilidades asociadas, así como un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y altos costes sanitarios tanto directos como indirectos.

Desde el punto de vista inmunológico, hay una serie de alteraciones que dan lugar a un aumento de la inflamación sistémica con afectación predominante de las articulaciones. El mecanismo parece ser la generación inapropiada de células B autorreactivas y autoanticuerpos (factor reumatoide, anticuerpos antipéptidos citrulinados). La acumulación de estas células inmunitarias provoca un daño progresivo en la articulación.

La AR se presenta con un patrón de afectación poliarticular y simétrico. Se manifiesta en forma de brotes con inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones, rigidez, dificultad para el movimiento, hinchazón y dolor viéndose afectadas inicialmente las articulaciones periféricas (de manos y pies) y a medida que progresa la enfermedad otras más proximales (rodillas, muñecas y tobillos). En zonas de roce de la piel pueden aparecer los lla-

mados nódulos reumatoides. También pueden verse afectados distintos órganos tales como corazón, pulmón, riñón, piel y ojos. En algunos casos, la afectación puede ser severa y resistente a distintos tratamientos.

En AR no controlada, la inflamación articular puede evolucionar hasta provocar la pérdida de la membrana sinovial con destrucción progresiva e irreparable de las articulaciones, erosión de cartílago y hueso, y deformidades articulares. Esto lleva a una deformidad y reducción casi total de la movilidad y finalmente a una discapacidad que afecta a la vida diaria.

Las manifestaciones extraarticulares son variadas. Pueden presentar anorexia, serositis, vasculitis o uveítis principalmente. La AR es, además, una enfermedad que puede afectar psicológicamente a los pacientes y que puede derivar en cuadros de depresión y/o ansiedad.

La causa principal de desarrollo de la AR se desconoce; no obstante, se conocen posibles factores que contribuyen a la enfermedad tanto genéticos como ambientales. Se han encontrado alteraciones en alelos del antígeno de histocompatibilidad de clase II que predisponen a un mayor riesgo de desarrollar AR. La detección de las alteraciones genéticas es muy importante ya que pueden actuar como marcadores de la enfermedad. Otros posibles factores de riesgo son la exposición previa a ciertas infecciones y a contaminantes como el tabaco. Así, los pacientes fumadores podrían tener menor respuesta al tratamiento.

La enfermedad es crónica y no existe tratamiento curativo. Las medidas no farmacológicas y farmacológicas ayudan a controlar la actividad inflamatoria, disminuir los síntomas como el dolor articular y otras manifestaciones, y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Algunas medidas no farmacológicas importantes son evitar el ejercicio físico intenso, respetar el sueño, tener una dieta equilibrada y no fumar.

Se debe individualizar el tratamiento farmacológico a cada paciente. El objetivo principal del tratamiento es conseguir un bajo nivel de actividad clínica (BNAC) a través de una estrategia dirigida de tratamiento para lograr cuanto antes una remisión de la enfermedad *treat to target*.

La valoración clínica debe realizarse a través de índices que determinan el grado de actividad de la AR, como son el Disease Activity Score (DAS), el Simplified Disease Activity Index (SDAI) o el Clinical Disease Activity Index (CDAI).

El tratamiento se debe comenzar lo antes posible tal y como indican las guías y consensos nacionales e internacionales. Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) se han convertido en la principal línea para realizar un correcto abordaje terapéutico.

Los FAME se clasifican en convencionales (FAMEc), biológicos (FAMEb) y dirigidos (FAMEd). Las recomendaciones actuales posicionan a los FAMEc como tratamiento inicial de la AR. Uno de los principales FAMEc es el metotrexato (MTX), indicado como primera línea de tratamiento de la AR. Aunque ha demostrado una alta efectividad, varios autores han cuestionado su uso debido a la frecuente presencia de eventos adversos y la consiguiente falta de adherencia al tratamiento.

Los FAMEd y los FAMEb se presentan como una alternativa efectiva para los pacientes refractarios a los tratamientos convencionales.

Aún con la gran variedad de tratamientos, la remisión de la actividad clínica no se alcanza en más de la mitad de los pacientes. Esto es debido en gran medida a la mala adherencia a los tratamientos, derivada de varios factores como los efectos adversos y la ineficacia de los fármacos, y/o la resistencia al tratamiento por la generación de anticuerpos contra las moléculas del fármaco.

La adherencia a MTX es altamente variable y está influida por múltiples factores. Cada paciente tiene diferente capacidad para seguir de manera óptima el tratamiento y diferentes barreras (la edad, las comorbilidades previas, los regímenes terapéuticos complejos, entre otros) que pueden comprometer el seguimiento del mismo. Es importante identificarlas e individualizar las intervenciones para reforzar al máximo la adherencia en cada caso. Hay diferentes herramientas para evaluar la adherencia: entrevistas, cuestionarios, encuestas, diarios para el paciente, etc.

EXPOSICIÓN DEL CASO

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Se trata de una mujer de 75 años, 70 kg y 160 cm de altura, sin alergias medicamentosas conocidas que es derivada a Urgencias desde el Centro de Atención Primaria (CAP) por clínica de astenia, malestar general, mareo, náuseas, mucositis y diarreas persistentes.

Como antecedentes patológicos de interés destacan: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DMII), dislipemia (DLP), fibrilación auricular (FA), osteoporosis, prótesis de rodilla, neoplasia de mama ya resuelta y AR seropositiva (con presencia de factor reumatoide) con afectación de múltiples articulaciones.

En la exploración física la paciente se encuentra pálida, nauseosa y mareada. No tiene fiebre, está hipotensa y presenta frecuencia cardíaca normal.

En la analítica se observa una disminución de las principales líneas sanguíneas celulares: anemia (hemoglobina: 10,9 g/dl), leucopenia (400 leucocitos/ μ l, linfocitos del 47,5 %) y plaquetopenia (35.000 plaquetas).

La medicación habitual de la paciente es: enalapril/hidroclorotiazida (20/12,5 mg) 1 comprimido cada 24 horas, gliclazida 30 mg 1 comprimido cada 24 horas, atorvastatina 40 mg 1 comprimido cada 24 horas, calcio con vitamina D 500 mg/800 UI 1 cada 24 horas y alendronato sódico 70 mg cada 7 días. Como tratamiento de su AR la paciente teóricamente se administra MTX 15 mg subcutáneo semanal y metilprednisolona 4 mg cada 24 horas.

No queda claro si la paciente está tomando folinato cálcico 15 mg un día post-MTX o no. En la entrevista la paciente tiene muchas dudas de qué medicamentos está tomando, aunque consta como dispensado en su receta electrónica.

Así, tampoco queda claro si la administración de MTX está siendo correcta y ajustada a la pauta posológica prescrita por su médico especialista.

Por todo lo anterior hay una sospecha de intoxicación por MTX.

PLAN FARMACOTERAPÉUTICO Y TRATAMIENTO

Como primera medida se suspende el tratamiento con MTX.

La paciente recibe filgrastim subcutáneo a dosis de 300 µg cada 24 horas, 15 mg diarios de folinato cálcico endovenoso, concentrados de hematíes con monitorización de la hemoglobina en sangre y hierro endovenoso complementario como tratamiento reversor de la pancitopenia secundaria al tratamiento con MTX.

La paciente persiste con diarreas en el ingreso y por ello se deja en dieta absoluta con sueroterapia de soporte. Se realiza un estudio de *Clostridium difficile* y coprocultivo.

La paciente padece de mucositis durante el ingreso y para tratar la misma se recomienda una fórmula magistral de lidocaína, enjuagues de nistatina y se administra metilprednisolona 40 mg por vía endovenosa cada 24 horas.

Por mala ingesta secundaria a la mucositis se recomiendan suplementos nutricionales.

Tras la suspensión del MTX, la paciente tiene un empeoramiento de los síntomas de su AR de base, como dolor articular por lo que se inicia tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos endovenosos ajustados a la función renal y hepática de la paciente, junto con la correspondiente gastroprotección. También se inició tratamiento con corticoides: metilprednisolona 8 mg cada 12 horas endovenosos y posteriormente tratamiento oral con prednisona 8 mg cada 24 horas.

Durante el transcurso del ingreso la paciente debuta con una fibrilación auricular paroxística por lo que se inicia digoxina 250 µg endovenoso y bisoprolol 5 mg oral cada día.

EVOLUCIÓN

La paciente evoluciona favorablemente y la pancitopenia secundaria a MTX queda resuelta.

El estudio de *Clostridium difficile* y el coprocultivo resultan negativos y la fibrocolonoscopia es normal. La diarrea se resuelve progresivamente.

El tratamiento de la mucositis resulta efectivo.

Tras el debut de la fibrilación auricular paroxística se decide iniciar acenocumarol como tratamiento al alta.

En resumen, hay una mejoría progresiva de todo el cuadro tras la suspensión del tratamiento con MTX hasta resolución total.

La paciente sufre un empeoramiento de su AR durante el ingreso. El dolor articular es controlado con analgesia y antiinflamatorios y al alta la paciente es derivada a Consultas Externas con pautas de rehabilitación y revisión de su tratamiento de base. En la consulta de reumatología, se decidió un cambio de tratamiento de MTX a hidroxicloroquina por dudas de adherencia correcta al tratamiento y alto riesgo de una nueva intoxicación y se aumentó la dosis de corticoides con pauta posterior descendente. Se citó a la paciente para nuevo control en 3 meses.

DISCUSIÓN

El MTX es uno de los FAMEc que existen como tratamiento a largo plazo, siendo el fármaco de elección en la mayoría de casos. Es un antagonista del ácido fólico, cuyo mecanismo de acción es la inhibición competitiva de dihidrofolato reductasa (inhibiendo así la síntesis de ADN).

Las reacciones adversas que presenta la paciente están descritas en la ficha técnica y se presentan de manera frecuente en el tratamiento con MTX, como son los trastornos gastrointestinales (náuseas, pérdida del apetito, diarreas y mucositis) y los trastornos hematológicos y del sistema linfático (leucopenia, anemia y trombocitopenia). Se recomienda la toma de ácido fólico 24 horas post administración del MTX como prevención de efectos adversos y en el interrogatorio de la paciente no queda claro si está cumpliendo correctamente este tratamiento.

La elección correcta del tratamiento desde el inicio es básica para asegurar un buen cumplimiento del tratamiento. Hay una gran variabilidad de fármacos, y muchos de ellos tienen secuelas a largo plazo. Además, algunos pacientes no responden a los tratamientos convencionales, por lo que es importante realizar un correcto seguimiento para valorar la adherencia y respuesta terapéutica. En algunos pacientes pueden incluso llegar a agotarse las alternativas farmacológicas sin conseguir un correcto control de la enfermedad.

En las guías clínicas de AR se recomienda utilizar la mínima dosis eficaz de tratamiento para tener la enfermedad controlada y disminuir el riesgo de efectos adversos. Este ajuste de dosis se debe realizar de manera individualizada ya que depende mucho de la respuesta de cada paciente.

En el caso del MTX se ha observado un riesgo elevado de efectos adversos graves si no se cumple el tratamiento de la manera adecuada. También se ha demostrado un elevado balance beneficio-riesgo si el tratamiento se realiza de manera precoz y controlada por el reumatólogo y el farmacéutico hospitalario de manera conjunta. En este caso, la dosis de la paciente de 15 mg semanales había sido ajustada previamente (se inició el tratamiento con la dosis mínima de 7,5 mg y se fue aumentando hasta conseguir respuesta).

Los diversos problemas de adherencia como posología errónea, falta de tratamiento preventivo de efectos adversos o dosis mayor de la recomendada pueden aumentar el riesgo de intoxicación. Estos problemas de adherencia al tratamiento se presentan con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, pluripatológicos y polimedicados. Especialmente en estos pacientes se debe realizar una visita de inicio en la que se explique de forma clara las ventajas e inconvenientes de cada tratamiento y en la que se adapte el tratamiento al paciente en función de la predicción de cumplimiento del mismo y de los posibles efectos adversos. Las distintas vías de administración y la periodicidad de tratamiento deben tenerse en cuenta también a la hora de elegir el tratamiento. Asimismo es muy importante realizar una buena atención farmacéutica para reforzar la adherencia y aclarar cualquier duda acerca del tratamiento.

Las consecuencias de la mala adherencia son recaídas de la enfermedad más intensas, posible aumento del daño articular, aumento de la discapacidad y riesgo de aumento de resistencias farmacológicas y de efectos adversos.

El ácido fólico o folínico puede reducir el riesgo de intoxicaciones por MTX. En este caso, la adherencia del ácido fólico pudo verse reducida. Tampoco quedó claro si el MTX estaba siendo administrado adecuadamente.

CONCLUSIONES

Cada paciente y cada tratamiento para la AR es diferente. Es importante elegir adecuadamente el tratamiento desde el diagnóstico para evitar posibles complicaciones y conseguir un correcto control de la enfermedad, así como trabajar y revisar la adherencia periódicamente. Hay una alta posibilidad de efectos adversos graves, sobre todo en pacientes pluripatológicos y polimedicados y por ello es importante tener un buen seguimiento del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.
2. Rheumatoid arthritis in adults: management (NG100). National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline. July 2018.
3. Guía clínica de artritis reumatoide Fistera. Octubre 2017.
4. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Baricitinib i tofacitinib per al tractament de l'artritis reumatoide de moderada a greu en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia ha estat inadequada. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.
5. Sevillano Gutierrez JM et al. Tolerancia, sobrevida y adherencia al tratamiento con metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea. Revista Argentina de Reumatología. 2019; 30(2): 13-17.
6. Ficha técnica de metotrexato de la Agencia Española del Medicamento. Consultado febrero 2019.

DE MUMBAI A BARCELONA

Lidia Carabias Ané, Adrián Vilariño Seijas

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Revisora

Marlene Álvarez Martins

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

INTRODUCCIÓN DEL CASO

La introducción de los antibióticos en la práctica clínica ha supuesto uno de los mayores avances en medicina y ha permitido salvar millones de vidas. Sin embargo, en los últimos años, el creciente aumento de las resistencias bacterianas a estos fármacos amenaza su eficacia. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en un informe realizado en el año 2014, alertaba de la gravedad mediante la siguiente estimación: en el año 2050 las infecciones por bacterias multirresistentes serán causantes de más de 10 millones de muertes al año, superando así a patologías como el cáncer. El desarrollo de resistencias a los antibióticos es una cualidad consustancial a las bacterias, pero sin duda, su uso inadecuado y extensivo tanto en humanos como en animales ha acelerado este proceso. Desde hace unos años organizaciones internacionales, gobiernos, sociedades médicas y profesionales sanitarios desarrollan activamente estrategias para promover el uso racional de los antibióticos y lograr así ganar la batalla a las llamadas “superbacterias”. Algunos de estos ejemplos son el *Global action plan on antimicrobial resistance* de la Organización Mundial de la Salud, o el *Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN)* del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España.

Se presenta el caso de un varón de 47 años, natural de la India, sin alergias medicamentosas conocidas, no fumador y ex con-

sumidor de alcohol. Como antecedentes patológicos de interés destacan:

- Hipertensión arterial (HTA) mal controlada.
- Diabetes mellitus tipo 2 (DMII) insulín dependiente.
- Cardiopatía isquémica: portador de by-pass coronario y marcapasos (MCP).
- Enfermedad renal crónica estadio V secundaria a estenosis renal y DMII, en curso de sesiones de hemodiálisis (HD) por catéter yugular tunelizado.
- Múltiples lesiones exudativas.

Asimismo, constan en su historial clínico múltiples ingresos por complicaciones infecciosas, en los que el paciente ha recibido cursos prolongados de múltiples antibióticos. En el ingreso previo, el paciente presentó fiebre post-HD con supuración del catéter de diálisis. Se cursaron hemocultivos (HC) de sangre periférica y de punta de catéter en los que se aisló *Streptococcus agalactiae*. Se orientó el caso como infección de foco endovascular y se trató con ampicilina según antibiograma. Además se realizó un recambio del catéter de diálisis. Tras una semana de tratamiento antibiótico con mejoría clínica, fue dado de alta en nuestro centro.

Tan solo unas horas después del alta, el paciente acude de nuevo a Urgencias por fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, sangrado de punta de catéter y malestar general.

EXPOSICIÓN DEL CASO

SOAP 1

Subjetivo

- Sangrado de la punta del catéter.
- Malestar general.

Objetivo

- Fiebre de $38,4^{\circ}\text{C}$.
- Tendencia a la hipertensión (90/150 mmHg).
- Proteína C reactiva (PCR) ligeramente elevada (PCR= 15 mg/L).
- Sin leucocitosis.

- Aislamientos en cultivos previos: *S. agalactiae* multisensible en hemocultivo en el ingreso previo. Se hacen constar también los siguientes aislamientos de diferentes ingresos de los últimos 6 meses: *Pseudomonas aeruginosa* multisensible en herida de esternotomía y *Serratia marcescens* resistente a ampicilina en una herida en la zona subcostal, relacionada con la colocación de MCP.

Análisis y plan

Ante dichos hallazgos, se orienta como fiebre de posible origen endovascular y se decide ingreso en planta de Nefrología para control evolutivo y tratamiento antibiótico con ampicilina, según HC del ingreso previo. Se revisan los cultivos de los últimos 6 meses, de las múltiples lesiones exudativas, y se realiza ecografía transtorácica que no permite descartar endocarditis.

Teniendo en cuenta que la herida subcostal es supurativa y la fiebre persiste a pesar de la antibioticoterapia se plantea la necesidad de cubrir este foco. De acuerdo con el histórico de cultivos anteriormente mencionado se añade tobramicina al tratamiento. Además, se amplía el estudio con TAC toracoabdominal, radiografía del pie diabético y pruebas para descartar tuberculosis.

SOAP 2

Dos días más tarde, durante una sesión de hemodiálisis, el paciente presenta clínica de bacteriemia.

Subjetivo

- Escalofríos.
- Vómitos.

Objetivo

- Fiebre 38,5°C.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Frotis rectal: *Citrobacter koseri* carbapenemasa tipo B NDM.
- Hemocultivo: *Klebsiella pneumoniae* BLEE multirresistente (Tabla I).

Tabla I. *Klebsiella pneumoniae* BLEE en hemocultivo

	CMI/D	INTERPRETACIÓN
Ampicilina	≥ 32	Resistente
Amoxicilina/ácido clavulánico	8	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	≥ 128	Resistente
Cefuroxima	≥ 64	Resistente
Cefotaxima	≥ 64	Resistente
Cefepima	≥ 64	Resistente
Meropenem	≤ 0,25	Sensible
Ertapenem	4	Resistente
Amikacina	≥ 64	Resistente
Ciprofloxacino	≥ 4	Resistente
Trimetoprim/Sulfametoxazol	160	Resistente

Análisis y plan

Ante los resultados del hemocultivo se decide cambiar cobertura antibiótica para cubrir *Klebsiella* BLEE con meropenem 1 g/24 h (los días de HD administrados post-HD) según antibiograma. En cuanto al aislamiento de *Citrobacter koseri* en frotis rectal, se consideró un caso de colonización y por tanto, no tributario de tratamiento.

El informe de la TAC toracoabdominal realizada sugiere la presencia de infección en el cableado del MCP con osteomielitis esternal, por lo que se procede al recambio del MCP y se cursan cultivos intraoperatorios. En dichos cultivos se aísla *Klebsiella pneumoniae* betalactamasa de espectro extendido (BLEE) con carbapenemasa tipo D OXA181 (Tabla II).

Según el antibiograma, *Klebsiella pneumoniae* muestra sensibilidad únicamente a ceftazidima/avibactam. Este antibiótico combina una cefalosporina de tercera generación con actividad bactericida con un inhibidor no betalactámico capaz de generar

Tabla II. *Klebsiella pneumoniae* BLEE OXA 181 en cultivo intraoperatorio

	CMi/D	INTERPRETACIÓN
Ceftazidima-Avibactam	2	Sensible
Piperacilina/Tazobactam	≥ 128	Resistente
Cefotaxima	≥ 64	Resistente
Cefepima	≥ 64	Resistente
Meropenem	≥ 16	Resistente
Gentamicina	≥ 16	Resistente
Amikacina	≥ 64	Resistente
Tobramicina	≥ 16	Resistente
Ciprofloxacina	≥ 4	Resistente
Trimetroprim/Sulfametoxazole	≥ 320	Resistente
Fosfomicina	128	Resistente
Colistina	0,5	Sensible
Tigeciclina	4	Resistente

un enlace covalente muy resistente a la hidrólisis. Es activo frente a betalactamasas de clase A, C y D, pero no frente a las de clase B o metalobetalactamasas (Tabla III).

Se decide iniciar tratamiento, ajustado a función renal, con ceftazidima/avibactam 0,75 g/0,1875 g tras hemodiálisis. Al validar la prescripción se advirtió que la dosis prescrita era ceftazidima/avibactam 0,9375 g, ya que el prescriptor pautó según la nomenclatura en la que se suman gramos de ceftazidima + gramos de avibactam. Este es un error de prescripción muy común, tanto es así que varias agencias reguladoras han emitido alertas recomendando prescribir ceftazidima/avibactam indicando la dosis de betalactámico únicamente.

Tabla III. Adaptación Clinical Microbiology Reviews. 2018;31(2)

ENZIMAS	CLASE	SUSTRATOS	SENSIBILIDAD AVIBACTAM
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Penicilinas, cefalosporinas 1º y 2º generación	Sí
TEM-3, SHV-2 CTX-M-14	A	Cefalosporinas 3º y 4º, monobactam	Sí
KPC-2, KPC-3	A	Amplio espectro, incluido carbapenem	Sí
IMP-1, NM-1, VIM-1	B	Amplio espectro incluido carbapenem, pero no monobactam	No
AmpC	C	Cefalosporinas	Sí
OXA-48	D	Carbapenem	Sí

Tras 10 días de terapia antibiótica el paciente presenta estabilidad hemodinámica, buen estado general y normalización de los parámetros analíticos, por lo que se decide cesar el tratamiento y alta a domicilio.

DISCUSIÓN

La resistencia a betalactámicos se puede producir por varios mecanismos. El más importante de ellos por su frecuencia y eficacia es la producción de betalactamasas. Actualmente se conocen más de 890 tipos distintos. En cuanto a su clasificación, la más utilizada es la de Ambler, que en 1980 propuso una clasificación en función de los mecanismos de interacción enzima-sustrato y la secuencia de aminoácidos. Según esto se distinguen cuatro clases de enzimas designadas como A, B, C y D (Fig. 1).

Las primeras betalactamasas descritas, TEM-1, TEM-2 o SHV1 (clase A) confieren resistencia a ampicilina y amoxicilina, pero son sensibles a inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulá-

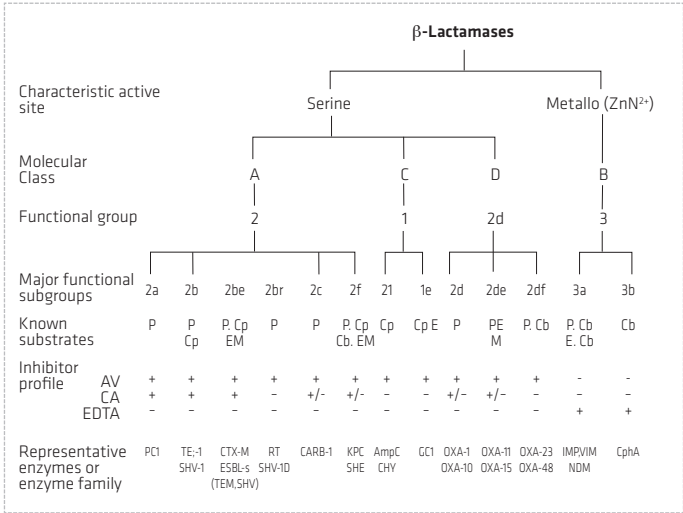


Figura 1. Clasificación de Ambler (Busch K. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 24:62-72).

nico, tazobactam y sulbactam. Las IRT (clase A) o las OXA (clase D) son además insensibles a la acción de los inhibidores. Las betalactamasas de la clase C de Ambler, llamadas AMPc, hidrolizan cefalosporinas 1ª y 2ª y, en menor medida, las de 3ª generación, mientras que generalmente son muy poco eficaces hidrolizando las cefalosporinas de 4ª generación y los carbapenem.

Las betalactamasas de espectro extendido o BLEEs, son en su mayoría de la clase A de Ambler. Confieren resistencia a penicilinas y cefalosporinas, pero no a los carbapenem, que constituyen una de las alternativas eficaces para tratar enterobacterias productoras de BLEEs.

El incremento de BLEEs ha conllevado un aumento del uso de carbapenem, que a su vez ha favorecido la aparición de las carbapenemasas. Reciben este nombre por ser un grupo específico de betalactamasas con una alta eficiencia catalítica para la hidrólisis de carbapenem, aunque no se limitan a este grupo e inhiben casi todos los betalactámicos. Según la clasificación de Ambler tenemos:

1. **Carbapenemasas de clase A:** destaca en este grupo la carbapenemasa de *K.pneumoniae* o KPC, por ser la de mayor importancia en la práctica clínica. Son sensibles a los inhibidores avibactam y vaborbactam.
2. **Carbapenemasas de clase B o metalobetalactamasas (MBL):** estas enzimas (IMP, VIM o NDM) tienen una o dos moléculas de zinc en su zona activa, son metaloenzimas, y son inhibidas por agentes quelantes como el EDTA. Son insensibles a los inhibidores e hidrolizan todos los antibióticos betalactámicos excepto aztreonam.
3. **Carbapenemasas de clase D:** llamadas betalactamasas OXA, difieren en su espectro de hidrólisis frente a betalactámicos. Las de mayor potencial hidrolítico, como OXA-181, son sensibles a avibactam.

En cuanto a su tratamiento hay que tener en cuenta que los mecanismos de resistencia suelen ser múltiples: frecuentemente las bacterias productoras de carbapenemasas también pueden producir otro tipo de betalactamasas como BLEEs o AMPc. Esto limita y dificulta la elección del antibiótico. Por ello es especialmente interesante poder identificar el tipo de betalactamasa además de contar con el antibiograma. Se ha demostrado que el tratamiento combinado con más de un antibiótico puede ser beneficioso principalmente en pacientes con un alto riesgo de mortalidad. Los antibióticos recomendados son:

- Carbapenem: por paradójico que parezca, algunas enterobacterias productoras de carbapenemasas son susceptibles a carbapenem a dosis altas, especialmente KPC y cuando la CMI es inferior a 4 mg/L. La combinación de dos carbapenem, en que uno de ellos actuaría como “fármaco suicida”, podría ser eficaz.
- Aminoglucósidos: gran parte de las productoras de carbapenemasas son susceptibles a los aminoglucósidos, excepto aquellas que expresan 16S-rRNA metiltransferasas (más frecuentes en productoras de NDM).
- Colistina: la mayoría de carbapenemasas son sensibles a colistina, pero como inconveniente destaca su nefrotoxicidad. Se recomienda no utilizar nunca en monoterapia.
- Aztreonam: activo frente a MBL (clase B).

- Avibactam y varbobactam: inhiben la acción de KPC, y de OXA en el caso de avibactam. No son activas frente a MBL.

En nuestro caso, si recordamos, se realizó una TAC toracoabdominal que mostraba signos de infección. La primera medida fue realizar el control del foco de la infección mediante una intervención quirúrgica en la que se hizo recambio del MCP. En los cultivos intraoperatorios se aisló *Klebsiella pneumoniae* BLEE con carbapenemasa tipo D OXA181. Las betalactamasas tipo BLEE confieren a la bacteria resistencia a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. La carbapenemasa OXA181 le confiere resistencia a carbapenem, tal y como muestra el antibiograma.

El único antibiótico que se mostraba sensible fue ceftazidima/avibactam. Este nuevo inhibidor de betalactamasas activo frente a carbapenemasas como KPC y OXA es una de las escasas alternativas para tratar este tipo de bacterias multirresistentes. A pesar de su reciente introducción en la práctica clínica ya se han reportado casos de resistencia a ceftazidima/avibactam (*Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(10): 6605–07).

En las últimas décadas las novedades terapéuticas, en lo que respecta a fármacos antiinfecciosos, han sido escasas. El auge de las resistencias y las superbacterias ha vuelto a suscitar el interés de la industria por los antibióticos, especialmente respecto a la necesidad de disponer de tratamientos efectivos frente a bacterias productoras de carbapenemasas. Algunas de las moléculas de las que probablemente dispondremos en breve en nuestro país son las siguientes:

- Eravaciclina: tetraciclina activa frente a BLEE, KPC y MBL (ya aprobada por la FDA).
- Cefiderocol: cefalosporina activa frente a KPC y MBL (ya aprobado por la FDA).
- Relebactam: inhibidor de betalactamasas activo frente a BLEE y KPC (ya aprobada por la FDA en combinación con imipenemcilastatina).
- Vaborbactam: inhibidor de betalactamasas activo frente a KPC (ya aprobado por la FDA en combinación con meropenem).
- Plazomicina: aminoglicósido activo frente a BLEEs, AMPc y KPC (ya aprobado por la FDA).

Estos nuevos fármacos podrían constituir una alternativa para tratar bacterias productoras de MBL que a día de hoy son las más difíciles de tratar, especialmente las NDM.

CONCLUSIONES

España es uno de los países europeos con mayor número de aislamientos de carbapenemasas, las cuales ya no se asocian únicamente a infecciones nosocomiales. Además, la coexistencia de mecanismos de resistencia dificulta el tratamiento de estas infecciones, siendo las MBL las carbapenemasas con menos alternativas terapéuticas.

Se deben seguir implementando estrategias de optimización del uso de antibióticos, así como investigando en nuevas terapias ya que la resistencia antibiótica es un problema global que requiere medidas globales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oteo J, Calbo E, Rodríguez J et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(10):666-670.
2. Navarro F, Calvo J, Cantón R et al. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(7):524-534.
3. Rodríguez J, Gutiérrez B, Machuca I et al. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase, AmpC, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 2018; 14:31(2).
4. Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25(2):89-99.
5. Shields RK, Nguyen MH, Chen L. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr 26;62(5).
6. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agent Chemother* 2018;62(10):1-20
7. Petty LA, Henig O, Patel TS et al. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist*. 2018; 11:1461-72.

IAMSEST EN PACIENTE CON HISTORIA DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR HIPERTENSIVA

Patricia García Ortega, Sonia García García
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Revisor

José Bruno Montoro Ronsano
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo coronario⁽¹⁾. Una vez establecida la enfermedad coronaria, la hipertensión constituye un agravante de las manifestaciones clínicas y un factor de mal pronóstico en el paciente con infarto agudo de miocardio. Cuando al diagnóstico se adiciona una hemorragia intraventricular (secundaria a una HTA mal controlada) y una fibrilación auricular, arritmia cardíaca crónica que aumenta el riesgo trombótico, el paciente requerirá una evaluación compleja del beneficio-riesgo de adicionar o no tratamiento anticoagulante, además de un estricto control de HTA.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente (mujer, 82 años) que acude a Urgencias por presentar en domicilio (18:30h de la tarde, situación de reposo) un episodio de dolor torácico bipectoral, opresivo, sin irradiación y de intensidad EVA 10/10.

Antecedentes patológicos: Hipertensión arterial esencial (malos controles tensionales habituales), diabetes mellitus

tipo 2, obesidad, cardiopatía isquémica (requiere colocación de stent y en la actualidad función ventricular conservada), fibrilación auricular (FA) permanente (en tratamiento con edoxaban, requiere sustitución de antivitamina K [acenocumarol] por mal control de INR)*, hemorragia intraventricular lateral izquierda en contexto de HTA mal controlada y tratamiento anticoagulante (edoxaban).

**Actualmente sin tratamiento anticoagulante desde hace 5 meses, tras episodio de hemorragia intracraneal.*

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS SEGÚN MÉTODO SOAP

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1.

MANEJO FARMACOLÓGICO PACIENTE CON IAMSEST KILLIP I Y RIESGO HEMORRÁGICO ALTO

Subjetivo

Dolor torácico bipectoral, opresivo, sin irradiación, de intensidad EVA 10/10, asociado a náuseas y vómitos que ha cedido de forma progresiva tras instauración de nitroglicerina endovenosa.

Objetivo

- Exploración física: PA de 155/63 mmHg (bajo perfusión con NTC a 8 ml/h), FC de 63 lpm, afebril, eupneica, saturando a 99%.
- Pruebas complementarias:
 - El electrocardiograma muestra FA 70 lpm (similar a estudios previos).
 - Ecocardiografía cardíaca transtorácica (ETT): ventrículo izquierdo con hipertrofia ligera y función sistólica conservada (FEVI 61%).
 - Coronariografía: arterias coronarias con irregularidades no significativas. Stent permeable y sin reestenosis significativa.

Análisis

Acude a Urgencias por SCASEST (Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación de ST), oclusión de arteria coronaria incompleta que

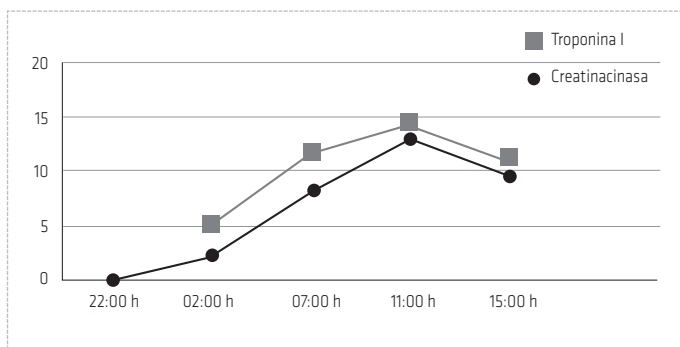


Figura 1. Evolución de marcadores cardíacos durante las primeras 17 h tras ingreso. Troponina I (ng/ml); creatinacinasas (ng/ml).

no produce elevación de ST, caracterizado por dolor anginoso de más de 20 minutos asociado o no a cambios del ECG compatibles con isquemia miocárdica aguda.

Este término incluye: angina inestable (AI) e infarto de miocardio sin elevación persistente del segmento ST (IAMSEST), cuya distinción radica en la capacidad de producir necrosis miocárdica con elevación de los marcadores de daño cardíaco.

Durante las primeras 17 h, en la analítica urgente se puede observar una elevación de CK de 14,3 ng/ml que indica daño miocárdico (marcador precoz pero inespecífico). A continuación, se observa un aumento tardío de troponinas (marcador específico). Por lo tanto, estamos ante un infarto agudo de miocardio sin elevación de ST (IAMSEST).

La realización del cateterismo permitirá descartar la obstrucción del stent de la paciente por estar sin tratamiento antiagregante ni anticoagulante tras la hemorragia, y detectar que no haya habido otra arteria afectada ni obstruida. La coronariografía confirma una enfermedad de pequeño vaso asociada a vasoespasmo producida por una situación de estrés o por un aumento de la tensión arterial.

El tratamiento inicial en la fase aguda es la nitroglicerina sublingual, spray o, en casos graves, en perfusión intravenosa continua. Tras resolución del momento agudo el tratamiento recomendado es una terapia con fármacos antiagregantes. Recordar que

por diagnóstico previo de FA la paciente estaba anticoagulada, tratamiento suspendido tras el episodio de hemorragia intraventricular.

Día 1. TA 155/63 mmHg, FC 63 lpm:

- Medicación hospitalaria pautada al ingreso: omeprazol 20 mg/24 h, insulina Aspart Novorapid unidades (UI) según glicemias (mg/dL), insulina Glargina Lantus 12 UI a la cena, nitroglicerina parche 10 mg de 9 a 21 horas, doxazosina 4 mg/24 h, losartan 50 mg/12 h, amlodipino 5 mg/24 h, ácido fólico: 5 mg/24 h.
- Ácido fólico: estudios recientes lo posicionan como un fármaco fundamental para la prevención de accidentes cardiovasculares⁽²⁾.
- Niveles de glucosa dentro de rango y hemoglobina glicosilada entre 6 y 7,0% (control adecuado de la glicemia). Se consensua con el cardiólogo sustituir la pauta insulínica rápida y lenta, por su medicación domiciliaria $\Rightarrow$ Metformina 425 mg/mañana, gliclazida 30 mg/mañana.
- Se añade paracetamol 1000 mg/8 h si precisa por dolor y mirazapina 15 mg al dormir, por episodios de desorientación nocturna.
- Inicio de nitroglicerina (NTG) PVC 10 ml/h por elevación de marcadores de daño miocárdico (CK, troponinas).

Día 2: TA 185/80 mmHg. FC 62 lpm.

Se inicia retirada de la perfusión de nitroglicerina. Se recomienda disminuir 1 ml/h hasta llegar a 4 ml/h, iniciar en ese momento el parche de NTG 15 mg 9 h a 21 h. Continuar con la reducción de la perfusión -1 ml/h, hasta suspender.

Día 5. Nuevo episodio de dolor torácico. TA sistólica 111 mmHg, FC 82 lpm.

Se administra 1-2 puff de nitroglicerina sublingual de 0,4 a 0,8 mg. Se repite cada 3- 5 min hasta que cede el dolor. Se inicia NTG PVC a 5 ml/h.

En este momento, ¿es preciso reiniciar la pauta anticoagulante y antiagregante en paciente de alto riesgo trombotico (nuevo episodio de dolor torácico) pero elevado riesgo hemorrágico (episodio reciente de hemorragia intracraneal [HIC])?

Tabla I. Escala CHA2DS2-VASc SCORE (riesgo de ACV en los próximos 12 meses)

<i>FACTORES DE RIESGO</i>	<i>PUNTUACIÓN PACIENTE</i>	
Edad entre 65-74 años	1	1
Edad $\geq$ 75 años	2	0
Insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular	1	0
Hipertensión arterial (> 140/90 mmHg)	1	1
Sexo femenino	1	1
ACV/AIT o evento embólico previos	2	2
Enfermedad vascular	1	1
Diabetes	1	1
Puntuación total CHA2DS2-VASc		7
Riesgo accidente vascular cerebral en los próximos 12 meses		9,6%

La evidencia es muy limitada. Estudios observacionales, generalmente retrospectivos y con fármacos AVK⁽³⁾, han relacionado el reinicio del tratamiento anticoagulante oral después de una hemorragia mayor con un descenso de los eventos tromboembólicos y de la mortalidad, pero con un aumento del riesgo de recurrencia de hemorragia. Las pautas de armonización sobre el uso de anticoagulantes orales en la FA especifican que en las HIC secundarias a una HTA no controlada, no estaría indicado reiniciar el tratamiento anticoagulante si no se controla esta hipertensión⁽⁴⁾.

Las escalas de valoración de riesgo podrían ayudar a la toma de decisión. La escala CHA2DS2-VASc (Tabla I) para el riesgo trombótico y la Has-Bled (Tabla II) para el riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados para la FA.

La escala CHA2DS2-VASc permite estimar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular en los

Tabla II. Escala HAS-BLED Score (riesgo de hemorragia en anticoagulación para FA)

<i>FACTORES DE RIESGO</i>	<i>PUNTUACIÓN PACIENTE</i>	
Función renal o hepática alterada	1	0
Edad ≥ 65 años	1	1
Hipertensión arterial sistólica (>160 mmHg)	1	1
Alcoholismo	1	0
ACV previos	1	1
Hemorragia importante previa o predisposición	1	1
INR lábil ($< 60\%$ del tiempo en rango terapéutico)	1	1
Medicación predisponente (antiagregante, AINES)	1	1
Puntuación total HAS-BLED		6
Riesgo de sangrado en anticoagulación para FA		4,9%-19.6%

siguientes 12 meses. El resultado (Tabla I) indicaría riesgo moderado-alto, por lo que sería candidata de recibir anticoagulación.

La escala HAS-BLED permite evaluar el riesgo a un año de hemorragia mayor en pacientes con FA. El resultado (Tabla II) indica riesgo alto, por lo que tendría una probabilidad alta de sangrado en un año (no contraindica la anticoagulación sino que indica la necesidad de realizar un control más riguroso).

El momento adecuado para reinstaurar el tratamiento constituye un tema en controversia. Las guías americanas (*AHA/ASA Guideline: Guidelines for the management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage*) sugieren un período de suspensión de anticoagulantes de 3-4 semanas y antiplaquetarios durante 2 semanas⁽⁵⁾.

Las guías europeas (*EHRA Practical Guide: European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anti-*

coagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation) apelan a los 10-14 días, si el riesgo cardioembólico o hemorrágico es bajo, y si el riesgo hemorrágico es elevado, se debería reconsiderar la reintroducción o no. Pero en la práctica hay que individualizar⁽⁶⁾. Se considera (consenso de expertos) que se podría hacer durante la primera semana en las hemorragias extracraneales, especialmente si es gastrointestinal, y después de 4-8 semanas en las intracraneales^(7,8).

Finalmente, considerando el riesgo trombótico y hemorrágico de la paciente, y pasados 5 meses del episodio hemorrágico, se consensúa que la paciente es tributaria de inicio de tratamiento anticoagulante y antiagregante.

Atendiendo al tratamiento previo de la paciente, edoxaban estaría contraindicado en aquellos casos en los que la tensión arterial resulta mal controlada. Las opciones terapéuticas planteadas fueron dabigatran, apixaban o rivaroxaban como anticoagulantes orales directos (ACOD). Se decide dabigatran, ajustado según edad de la paciente (> 80 años) a 110 mg/12 h porque se dispone de agente reversor específico, idarucizumab, en caso de hemorragia mayor.

En cuanto al tratamiento del SCASEST, se recomienda una doble antiagregación con AAS y clopidogrel durante 12 meses según datos clínicos, pero en pacientes con sangrado activo o riesgo hemorrágico muy alto no se aconseja doble antiagregación salvo que sea absolutamente necesario. Prasugrel y ticagrelor estarían contraindicados en pacientes con hemorragia activa, ictus o AIT previo y pacientes con alto riesgo hemorrágico, por lo que se consideró de elección clopidogrel en monoterapia.

Día 7. Se inició clopidogrel, dosis única de carga de 300 mg y mantenimiento 75 mg/día, y dabigatran a dosis ajustadas de 110 mg/12 h.

Plan

- Inicio de terapia antiagregante y anticoagulante: clopidogrel durante 12 meses y dabigatran de manera indefinida⁽⁸⁾.
- Los ACOD no requieren controles analíticos sistemáticos para monitorizar el grado de anticoagulación. Como contrapartida

existe el desconocimiento del nivel de anticoagulación y de la adherencia.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: OPTIMIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE UNA HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA

Subjetivo

No procede.

Objetivo

Buen estado general, consciente y orientada, normoperfundida, normohidratada y normocoloreada, manteniendo PA de 155/63 mmHg.

Análisis:

En el momento actual del ingreso está en tratamiento con 3 fármacos antihipertensivos (amlodipino, losartan y doxazosina).

Día 1: TA 155/63 mmHg. Se concilia su tratamiento hipertensivo habitual: doxazosina 4 mg/24 h $\Rightarrow$ 4 mg/12 h.

La HTA se define como refractaria al tratamiento antihipertensivo cuando no se obtiene un adecuado control de la presión arterial por debajo de 140/90 mmHg o cifras inferiores ($< 130/80$ mmHg), mediante un tratamiento antihipertensivo con tres o más fármacos, incluido un diurético, a dosis plenas. Es necesario descartar la falta de cumplimiento del tratamiento, así como la existencia de una hipertensión aislada, mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)⁽⁹⁾.

La paciente presenta una HTA ya conocida y descontrolada, que obligó a monitorizarse de manera ambulatoria durante 24 h, llegando a máximos de TAS de 208.

Las guías actuales publicadas en 2018 (ESC/ESH *Guidelines for the management of arterial hypertension European Society of Cardiology*) se centran en el enfoque de ajuste del tratamiento escalonado, inicio con un solo fármaco e ir agregando otros medicamentos de forma secuencial hasta control de la PA, sin llegar a las dosis plenas de ningún fármaco (nivel de evidencia Ib)⁽⁹⁾.

Día 2. TA 185/80 mmHg. FC62 lpm. Mantiene TAS elevadas. Ajuste de tratamiento antihipertensivo:

- Amlodipina 5 mg/día $\Rightarrow$ 10 mg/día.
- + Hidralazina 25 mg/8 h (si mantiene TAS > 140 mmHg).

Día 4. TA 128/63 mmHg. FC 66 lpm. Tensionas más estables, misma pauta.

Día 5. Desarrolla nuevo episodio de dolor torácico. Se pauta tratamiento antianginoso (NTG PVC a 5 ml/h), y se añade bisoprolol 2,5 mg/24 h.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y metaanálisis recogidos en la *Guidelines for the management of arterial hypertension European Society of Cardiology* demuestran que los bloqueadores beta reducen significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares importantes en pacientes hipertensos (favorecen el remodelado ventricular al disminuir la demanda miocárdica de oxígeno).

Día 7. Alta a domicilio, medicación: omeprazol 20 mg 24 h, metformina 425 mg/24 h, gliclazida retard 30 mg/24 h, nitroglicerina parche 10 mg de 9 a 21 h, doxazosina 4 mg/24 h, losartan 50 mg/12 h, amlodipino 10 mg/24 h, hidralazina 25 mg/8 h, bisoprolol 2,5 mg/24 h, ácido fólico 5 mg/24 h, mirtazapina 15 mg/24 h, copidogrel 75 mg/24 h (durante 12 meses), AAS 100 mg/24 h (durante 1 mes), dabigatran 110 mg/12 h (indefinido).

Plan

Conciliar medicación al alta. Preparación de hoja de administración de la medicación, con educación sanitaria y escucha activa para reforzar el cumplimiento terapéutico. Objetivo: mantener un estricto control tensional de manera crónica para reducir al mínimo el riesgo de nuevo sangrado.

RESOLUCIÓN DEL CASO Y APORTACIÓN FARMACÉUTICA

Tras hacer una valoración del beneficio/riesgo de iniciar tratamiento anticoagulante y antiagregante, finalmente se considera que dado que se trató de una hemorragia en contexto de un pico hipertensivo y que han pasado 5 meses, no existe contraindica-

ción para iniciar el tratamiento. Finalmente se consigue un control óptimo de la tensión arterial (TA) tras ajuste de tratamiento antihipertensivo (4 fármacos). Dada la buena evolución se decide alta, con indicación de control estricto de la TA.

La intervención farmacéutica en colaboración con el equipo de cardiología tiene como intención conseguir el mejor manejo farmacoterapéutico del paciente para asegurar un control tensional estricto (evitar reaparición de nuevas complicaciones hipertensivas), y la valoración del beneficio-riesgo de la reintroducción del tratamiento antitrombótico y antiagregante ante la situación clínica actual (IAMSEST) y el riesgo hemorrágico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobrino J, Doménech M, Coca A. El paciente hipertenso con cardiopatía isquémica. *Medicina Integral*. 2000;36 (4):121-154
2. Huo Y1 et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(13):1325-35.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. 2016.
4. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
5. Morgensetern L, Hemphill J, Anderson C, Becker K, Broderick J, Connolly S, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2108-29
6. Tomaselli GF et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042-67.
7. Halvorsen S et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: Expert consensus paper of the European Society of cardiology working group on thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455- 62.
8. Cannon CP, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-1524.
9. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Society of cardiology. Eur Heart J*. 2018. 39;3021-3104.

ENVEJECIENDO SEROPOSITIVAMENTE

Alba Pérez Contel, Paula Miralles Albors
Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell (Barcelona)

Revisora

Belén López García
Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas, como consecuencia de la eficacia y accesibilidad del tratamiento antirretroviral (TAR), la esperanza y calidad de vida de los pacientes VIH ha aumentado de forma considerable. Actualmente la infección por VIH se considera una enfermedad crónica.

Estos pacientes, a pesar de alcanzar un buen control de la carga viral (CV) y del recuento de linfocitos CD4, experimentan cambios inmunológicos similares a los que provoca el envejecimiento pero de forma precoz. Para esta población se define edad avanzada tener 50 años o más, frente a los 65 años establecidos en la población general. En la actualidad cerca del 50% de los pacientes infectados por VIH tienen más de 50 años y se calcula que esta cifra será de un 70% en el año 2030.

La prevalencia de comorbilidades es superior a la de la población general y estas se pueden presentar hasta 10 años antes. Destacan las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia renal, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, las fracturas óseas, los trastornos neuropsiquiátricos y las neoplasias. Este envejecimiento prematuro se debe a un estado basal de activación inmune e inflamación persistente, resultado de la replicación viral en reservorios, las coinfecciones con otros virus y la translocación bacteriana por alteración de la barrera intestinal.

La polifarmacia es cada vez más frecuente por eso su optimización y el control de las prescripciones potencialmente inapropiadas han pasado a ser una prioridad también para este grupo poblacional.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Hombre de 62 años, SIDA diagnosticado en 1993 por sarcoma de Kaposi. Recibió diversos tratamientos quimioterápicos entre 1993 y 1997 presentando mejoría sintomatológica y remisión parcial de las lesiones cutáneas e inguinales. Inició TAR con zidovudina que fue en 1987 el primer antirretroviral aprobado.

Su historial farmacoterapéutico es reflejo de la evolución de la terapia antirretroviral. A lo largo de estos años ha recibido las siguientes combinaciones:

- Zidovudina (1993).
- Zidovudina + zalcitabina (1996).
- Zidovudina + zalcitabina + saquinavir (1996).
- Estavudina + lamivudina + nevirapina (1997).
- Estavudina + lamivudina + indinavir (1998).
- Zidovudina + lamivudina + abacavir + efavirenz (2000).
- Tenofovir disoproxil + zidovudina ritonavir (2005).
- Lamivudina (2006).
- Tenofovir disoproxil + tipranavir + enfuvirtide (2007).
- Darunavir + lamivudina + ritonavir (2008).
- Darunavir + lamivudina + raltegravir (2008).
- Darunavir + ritonavir + raltegravir (2009).
- Tenofovir disoproxil + emtricitabina + darunavir + raltegravir + ritonavir (2011).
- Tenofovir disoproxil + emtricitabina + darunavir + raltegravir + etravirina (2012).
- Lamivudina + dolutegravir (2015).

Salvo en ocasiones puntuales en las que fracasó al régimen elegido, presentó un buen control de la CV y del recuento de CD4. La mayoría de cambios de tratamiento fueron por efectos adversos.

Fue diagnosticado en agosto de 2005 de un carcinoma escamoso del canal anal pT1N0M0 e intervenido para resección del

Tabla I.

ANTIHIPERTENSIVOS Y PROFILAXIS SECUNDARIA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA		ANTIDIABÉTICOS E HIPOLIPEMIANTES:	
Enalapril 20 mg	1-0-0	Metformina 850 mg	1-0-1
Hidroclorotiazida 25 mg	1/2-0-0	Sitagliptina 50 mg	1-0-0
Bisoprolol 2,5 mg	1-0-0	Insulina glargina	22 UI cena
AAS 100 mg	0-1-0	Atorvastatina 40 mg	0-0-1
SUPLEMENTOS		TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANSIOSO DEPRESIVO	
Calcifediol 0,266 mg	c/15 días	Clorazepato dipotásico 5 mg	0-0-1
Hierro sulfato 100 mg	1-0-0		
ANALGESIA		TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	
Lidocaína/ prilocaína crema antes de las curas		Bictegravir/tenofovir alafenamida/emtri- citabina 200/25/200 mg	1-0-0
Paracetamol 1 g	1-1-1		
Metamizol 575 mg	1-1-1		
Oxicodona 10 mg lib. prol.	1-0-1		
Naproxeno 550 mg	1-0-1		

mismo. Dado que los márgenes de resección fueron positivos, recibió 25 sesiones de radioterapia y dos ciclos de quimioterapia.

En 2015 sufrió un IAMCEST anterior Killip I por el cual se le realizó un cateterismo y requirió de una triple derivación coronaria.

En enero de 2018 el carcinoma anal recidivó. Se rescató quirúrgicamente mediante una amputación de Milles vía laparoscópica

y consecuencia de ello el paciente es portador de una colostomía terminal. En 2019 ha sufrido diversas complicaciones relacionadas con dehiscencias de sutura.

En la actualidad entre sus diagnósticos constan también: hipertensión, diabetes mellitus tipo II, dislipemia, insuficiencia renal crónica (IRC) y síndrome depresivo ansioso. Todos en tratamiento farmacológico (Tabla I).

Se han alcanzado todos los objetivos terapéuticos:

- Tensión arterial controlada.
- Hemoglobina glicosilada 6%.
- Colesterol total 135 mg/dL; HDL: 31,9 mg/dL; triglicéridos 148 mg/dL.
- Hemoglobina, ferritina e índice de saturación de transferrina normales en el último control.
- Vitamina D dentro de los valores de referencia.
- El dolor y el síndrome depresivo ansioso también están controlados.
- Ca, P, K, Na, Mg normales; FG 42 mL/min. IRC grado 3b.
- Linfocitos CD4 > 500 y CV indetectable.

En marzo de 2019 se solicita a Farmacia el cambio de TAR a bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina. Antes de la primera dispensación en la Unidad de atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) se diseña un plan personalizado para el paciente.

ANÁLISIS

Nos encontramos frente a un paciente crónico y VIH, de edad avanzada, que puede beneficiarse de una atención farmacéutica personalizada como la propuesta en el *Modelo CMO de atención farmacéutica en farmacia hospitalaria*:

- Dicho modelo tiene en cuenta variables:
 - Demográficas y sociosanitarias.
 - Clínicas y de utilización de servicios sanitarios.
 - Relacionadas con la medicación.
- Estratifica los pacientes en cuatro niveles:
 - Nivel 1, pacientes con elevado riesgo global.

- Nivel 2a, pacientes con riesgo de medicación.
- Nivel 2b, pacientes con riesgo sociosanitario.
- Nivel 3, todos los pacientes crónicos.
- Propone actuaciones personalizadas para:
 - El seguimiento de la farmacoterapia.
 - La coordinación entre equipos y niveles asistenciales.

Antes de la primera entrevista, el paciente fue clasificado en el **nivel 2a “Pacientes con riesgo de medicación”**, a los que se recomienda entrevistar y revisar el plan farmacoterapéutico anualmente y tras cada transición asistencial.

El Plan de atención farmacéutica también se basó en el documento de consenso *Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH* elaborado en octubre de 2018 por GeSIDA, SEIMC y SEFH. En este se recomienda:

1. Realizar una **valoración geriátrica integral**: proceso diagnóstico multidisciplinar utilizado en geriatría para la detección y cuantificación de problemas, necesidades y capacidades del paciente anciano, en las esferas clínica, funcional, cognitiva y social.

A través de esta, se detectan los **síndromes geriátricos**, problemas de salud no catalogados como enfermedades pero que su aparición puede ser indicativa de enfermedades subyacentes. Entre ellos se encuentra la **politerapia**, que se define como el uso simultáneo de múltiples medicamentos. El número es variable en la literatura, se sitúa entre 5 y 10 principios activos (PA). En el documento de consenso se considera ≥ 6 PA, que es el punto de corte que se utilizó en el estudio POINT de la SEFH. En el mencionado estudio se observó que el 32,4% de los encuestados tenían polifarmacia y el 5,5% **polifarmacia extrema (> 11 PA)**.

El paciente presentaba una dependencia funcional ligera (índice de Barthel 95%). Precisaba de curas domiciliarias por las complicaciones de la dehiscencia de sutura, pero era autónomo para las actividades básicas de la vida diaria, tenía la función cognitiva preservada y era el encargado de gestionar su medicación.

A pesar de que la polifarmacia puede estar justificada, su uso se asocia con un mayor riesgo de interacciones, reacciones

adversas, disminución de la adherencia, cascadas terapéuticas y una mayor carga anticolinérgica. Como consecuencia de todo ello, aumenta el riesgo de hospitalización, de caídas y la morbimortalidad. *Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH* publicado en *AIDS care* en 2015, de Moore y cols., fue el primer estudio que demostró que la polimedicación es un factor de riesgo independiente para la ocurrencia de muerte.

2. Cálculo de la complejidad farmacoterapéutica. La complejidad es un factor modificador de la adherencia y se calcula teniendo en cuenta:

- Número de fármacos.
- Frecuencia de administración.
- Número de unidades por toma.
- Restricciones alimentarias.
- Si la toma del medicamento requiere instrucciones adicionales para la correcta administración.

MRCI= Índice de Complejidad del Régimen de Medicación. Es la herramienta validada más utilizada.

Si se detecta un alto grado de complejidad, las intervenciones deben ir dirigidas a: simplificar el tratamiento, desprescribir, y prestar seguimiento y soporte personalizados.

3. Revisión de las interacciones. Existen múltiples bases de datos para chequear interacciones. Se recomienda utilizar las específicas de VIH (<http://interaccionesvih.com/> o <https://hiv-druginteractions.org/checker>).

Cabe destacar que las características propias de los ARV, la polifarmacia y los cambios metabólicos de la edad avanzada conllevan un mayor riesgo de interacciones. En la literatura se describe la presencia de un elevado número de interacciones, detectándose estas en el 53-65% de los pacientes.

4. Reconocer la toxicidad causada por el TAR. A pesar de que los antirretrovirales actuales tienen un mejor perfil de seguridad que los primeros, no están exentos de riesgos. Y además, las alteraciones farmacocinéticas propias de la edad avanzada propician una mayor incidencia de efectos adversos.

No debemos olvidar la toxicidad acumulada y la toxicidad a largo plazo ya que el tiempo medio desde diagnóstico de esta población es de 17 años. Las alteraciones metabólicas, el aumento del riesgo cardiovascular, la toxicidad renal y la osteoporosis son las más prevalentes.

5. Detectar prescripciones potencialmente inadecuadas, adecuarlas y, si procede, desprescribir.

PLAN

El paciente acudió a tres visitas con cadencia mensual a la UFPE y se realizaron las siguientes intervenciones:

- Explicación del nuevo TAR de forma oral y escrita.
- Registro del plan farmacoterapéutico del paciente. Se detectó polifarmacia ($\Sigma=20$ fármacos). Además de los fármacos prescritos, el paciente refirió tomar ocasionalmente almagato por pirosis.
- Cálculo del MRCI con el objetivo de disminuir la complejidad farmacoterapéutica. Se agruparon diversos principios activos en la misma forma farmacéutica: metformina/sitagliptina, enalapril/hidroclorotiazida y se simplificó la posología del TAR (de tres comprimidos al día, a uno).
- Revisión de interacciones. Se detectaron entre:
 - Almagato-bictegravir y hierro sulfato-bictegravir.
 - La absorción de bictegravir se ve reducida por la formación de complejos con los cationes polivalentes. Para evitarlo, se recomendó tomar TAR 2 horas antes del Fe, o tomar los dos juntos con alimentos.
 - Metformina-bictegravir.
 - Bictegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE1, mediante los que se elimina metformina. Se monitorizó la función renal. Por su IRC existía mayor riesgo de acidosis láctica.
- Recomendación de gastroprotección con omeprazol y retirada de almagato. Es un paciente de edad avanzada, en tratamiento crónico con AAS y en las últimas semanas había precisado diariamente naproxeno.
- Detección de una prescripción potencialmente inadecuada (prescripción crónica de una benzodiazepina de acción prolon-

gada). Se recomendó la desprescripción de forma paulatina, siguiendo las recomendaciones del documento *Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH. Gesida 2018*.

- Planificación de visitas anuales en la UFPE con el fin de reevaluar el plan terapéutico, comprobar la adherencia y detectar posibles efectos adversos del TAR.

DISCUSIÓN

Las comorbilidades que presenta el paciente son el reflejo del envejecimiento precoz, la mayor prevalencia de algunas enfermedades de la población VIH y la toxicidad acumulada por los tratamientos recibidos, antirretrovirales y antineoplásicos.

Los pacientes crónicos VIH ≥ 50 años son una población que se beneficia de que un farmacéutico hospitalario revise periódicamente su plan farmacoterapéutico tal y como se realiza con los pacientes crónicos del centro sociosanitario del hospital. Como la dispensación del TAR se realiza en la UFPE, permite entrevistar a los pacientes.

La herramienta de estratificación de pacientes puede resultar muy útil para focalizar la atención farmacéutica sobre aquellos pacientes que presenten un riesgo elevado de medicación y de este modo optimizar los recursos.

CONCLUSIONES

Las personas con infección VIH constituyen un grupo prioritario al que prestar atención farmacéutica.

Puesto que los pacientes son dinámicos, la revisión del plan farmacoterapéutico debería hacerse de forma periódica y en cada transición asistencial.

Las intervenciones deben realizarse en base a recomendaciones específicas para esta población.

Se necesitan más estudios que evalúen los resultados de estas intervenciones y adaptar y validar las herramientas existentes a la población VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morillo Verdugo R, Villarreal Arevalo AL, Alvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortes ML. Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model. *Farm Hosp.* 2016 Nov 1;40(n06):544-68.
2. Documento de consenso GeSIDA, SEIMC y SEFH: Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH. Octubre 2018. Disponible en: <http://gesida-seimc.org>
3. Morillo Verdugo R, Robustillo Cortés M, Gimeno Gracia M, Sánchez-Rubio Ferrández J, Guzmán Ramos M. Prevalencia, factores asociados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH+ en España. Estudio POINT. En: 62 Congreso SEFH. Madrid, 2017.
4. Moore HN, Mao L, Oramasionwu CU. Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH. *AIDS care.* 2015;27(12):1443-8.

ENFERMEDAD DE CROHN REFRACTARIA EN EL PACIENTE JOVEN

Anna de Dios López, Jorge del Estal Jiménez
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona

Revisora

Pilar Ana López Broseta
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal se compone principalmente de dos patologías: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa. Ambas patologías se caracterizan por tener una evolución crónica caracterizada por la aparición de brotes inflamatorios recurrentes. Su etiología es desconocida aunque se cree que muchos factores podrían estar asociados con su aparición. Las principales diferencias entre ambas entidades son que en el caso de la colitis ulcerosa, la afectación intestinal se limita al colon y suele afectar a la capa mucosa del tubo digestivo. En cambio, en la EC, cualquier tramo del tubo digestivo puede verse afectado desde la boca hasta la zona perianal y esta afectación suele ser transmural (afecta a todas las capas del tubo digestivo).

La elección del tratamiento en la EC varía en función de muchos factores: la localización anatómica, la severidad o el objetivo del tratamiento (inducir o mantener la remisión).

El caso expuesto resulta de interés por tratarse de una paciente con una EC severa diagnosticada durante la infancia, que a lo largo del curso de la enfermedad ha ido recibiendo muchos tratamientos distintos con una eficacia muy limitada, siendo la paciente considerada refractaria a la mayoría de estos tratamientos.

EXPOSICIÓN DEL CASO Y EVOLUCIÓN

Paciente mujer diagnosticada de EC desde los 9 años con afectación de íleon y colon, y afectación extradigestiva a nivel cutáneo (eritema nodoso) y a nivel articular (artritis periférica). Inicialmente fue tratada con corticoterapia para los brotes agudos de la EC. Tras desarrollar corticorresistencia, empezó tratamiento con azatioprina vía oral, con pérdida de eficacia pasados dos años desde el inicio del tratamiento con el inmunosupresor.

Posteriormente, se decide iniciar tratamiento con infliximab intravenoso (iv) a dosis de 5 mg/kg realizando dosis de inducción y de mantenimiento. Cuando recibe la quinta dosis del fármaco, la paciente experimenta disnea y opresión precordial. Por este motivo, para las siguientes administraciones se decide recomendar premedicación con un antitérmico, un antihistamínico y un corticoide, y además, se decide reducir el ritmo de administración de la infusión. Pasado un tiempo, la paciente vuelve a experimentar disnea, palpitaciones y dolor precordial, y se decide suspender la administración de infliximab y cambiarlo por otro anti-TNF de administración subcutánea: adalimumab. La paciente inicia tratamiento con adalimumab, realizando primero la inducción y, posteriormente, el mantenimiento cada 2 semanas. La paciente mantiene este tratamiento durante un año hasta que es diagnosticada de linfoma de Hodgkin y es trasladada a otro centro para realizar tratamiento estándar según el esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina). Durante el tratamiento hematológico, la paciente recibe mantenimiento con azatioprina para su EC.

Una vez resuelto el linfoma, se plantea cambiar el tratamiento para la EC a metotrexato vía subcutánea, siendo este suspendido cuando la paciente expresa deseo gestacional. Durante el embarazo, la paciente está sin tratamiento. Finalmente, nace un niño sano.

Pasado un tiempo, la paciente vuelve a presentar clínica que resulta refractaria al tratamiento y al observarse en la endoscopia que se trata de una lesión localizada, se decide realizar a la paciente una intervención quirúrgica donde se le extirpa una parte del intestino delgado realizándose una anastomosis de los extremos sanos.

Después de la intervención quirúrgica, se decide volver al tratamiento con adalimumab, pero este no evita que la paciente siga teniendo brotes. Como en ese momento (2015) no había otros fármacos biológicos disponibles para el tratamiento, se plantea la opción de administrar adalimumab vía intralesional y se solicita a farmacia la preparación del mismo.

El tratamiento no resulta muy efectivo, haciendo necesario someter a la paciente a varias resecciones quirúrgicas.

Finalmente, tras la comercialización de vedolizumab, se decide iniciar tratamiento con este fármaco, el cual resulta efectivo durante un año. Pasado este tiempo, la paciente muestra empeoramiento de la clínica y es cambiada a ustekinumab, fármaco con el que de momento ha mantenido eficacia hasta la actualidad.

PLAN FARMACOTERAPÉUTICO

Al tratarse de una enfermedad muy agresiva, nuestra paciente ha recibido múltiples tratamientos, aparte de diversas intervenciones quirúrgicas. A continuación, se detallan los tratamientos farmacológicos recibidos por orden cronológico:

Azatioprina

Fármaco inmunomodulador de inicio de acción lento. La dosis recomendada es de 2,5 mg/kg/día. Suele reservarse en aquellos pacientes con enfermedad moderada-severa que se han hecho resistentes a corticoides, como es el caso de nuestra paciente. Presenta múltiples efectos adversos que hacen necesaria una monitorización estrecha de los pacientes que realizan tratamiento con este fármaco. Estos efectos adversos son: hepatotoxicidad, pancreatitis, aplasia medular, epigastralgia, fiebre, exantema y náuseas, entre otros.

El uso de azatioprina (y las tiopurinas en general) en la enfermedad inflamatoria intestinal se ha visto asociado a riesgo de desarrollar linfoma. Es por ello que, en el caso de nuestra paciente, resulta muy curioso que cuando es diagnosticada de linfoma de Hodgkin y realiza el tratamiento quimioterápico en otro centro, se decida suspender el tratamiento con fármacos biológicos (que también se han asociado con un riesgo superior de neoplasias) y realizar tratamiento de mantenimiento con azatioprina.

Infliximab

Anticuerpo monoclonal anti-TNF α que se dosifica en función del peso del paciente. La posología inicial es de 5 mg/kg aunque ante fracasos de tratamiento (no relacionados con la generación de anticuerpos) podemos llegar a aumentar la dosis hasta 10 mg/kg. La administración del fármaco se realiza en dos fases: inducción (semanas 0, 2 y 6) y mantenimiento (cada 8 semanas). En función de la respuesta al fármaco, habrá pacientes que pueden beneficiarse de acortar o alargar el intervalo posológico.

Antes de iniciar un tratamiento con fármacos biológicos, es importante que previamente al inicio del tratamiento se realice un screening de aquellas patologías que pueden estar latentes o asintomáticas en nuestro organismo, pero que, ante una bajada de defensas (como podría ser el tratamiento con un fármaco inmunomodulador) podrían reactivarse. Estas patologías son: VHB, VHC, VIH y tuberculosis. En caso de que alguna de las serologías salga positiva, deberemos hacer el tratamiento adecuado. Además, antes de iniciar un tratamiento con fármacos biológicos, deberemos asegurarnos de que el paciente tenga el calendario vacunal actualizado y, en caso negativo, administrar las vacunas pertinentes. Y, debido a las contraindicaciones y efectos secundarios de estos fármacos, también deberemos descartar: enfermedad oncohematológica, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante u otra comorbilidad relevante.

Infliximab es un fármaco muy potente con una elevada experiencia clínica de uso. Una de sus desventajas es que es de administración endovenosa, lo que hace necesario que el paciente deba acudir a Hospital de Día para su administración. Esta desventaja, puede sernos útil cuando sospechamos que un paciente no vaya a ser adherente a un tratamiento ya que, si se salta alguna administración, será rápidamente detectado.

Infliximab es un anticuerpo de tipo quimérico murino, lo que hace que sea frecuente la generación de anticuerpos frente al fármaco. Estos anticuerpos pueden ser responsables de la pérdida de la respuesta (por lo que resulta muy interesante la monitorización farmacocinética de los niveles tanto de fármaco como de anticuerpo) y de la aparición de reacciones infusionales.

En el caso de nuestra paciente, con las administraciones repetidas, la paciente experimentó disnea y opresión precordial. Por lo que se recomendó, en las siguientes administraciones, premedicar a la paciente con paracetamol + prednisona + dexclorfeniramina así como reducir el ritmo de infusión. Gracias a estas medidas, la paciente pudo recibir más dosis, pero finalmente, pese a la administración de premedicación, la paciente experimentó otro episodio de disnea, palpitaciones y dolor precordial, y se decidió, por su seguridad, interrumpir la administración del fármaco.

Adalimumab

Anticuerpo monoclonal anti-TNF α de administración subcutánea. En este caso, también se realiza una fase de inducción seguida de una fase de mantenimiento. La fase de inducción consta de tres dosis: 160 mg (semana 0), 80 mg (semana 2), 40 mg (semana 4). El mantenimiento se realiza con la administración de una dosis de 40 mg cada 2 semanas.

Se trata de un fármaco de dispensación hospitalaria que no requiere su administración en un centro hospitalario ni es necesario que sea administrado por personal de enfermería.

Las precauciones que hay que tener en cuenta con adalimumab antes de iniciar el tratamiento son las mismas que para infliximab. Se repetirá el screening de las serologías en función del tiempo que haya pasado desde la realización del último screening.

Metotrexato

Fármaco inmunomodulador. Se utiliza por vía subcutánea a dosis de 25 mg/semana (puede reducirse a 15 mg si esta dosis permite mantener una respuesta adecuada). Su uso está limitado a pacientes dependientes de corticosteroides o para mantener la remisión de la respuesta. Los pacientes sometidos a este tratamiento deben recibir una estrecha monitorización, especialmente a nivel hepático, renal y a nivel del sistema respiratorio e inmunológico. Debido al riesgo demostrado de teratogenicidad del fármaco, debemos confirmar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento, y remarcar la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y

durante al menos los seis meses posteriores a la suspensión del fármaco. En nuestro caso, la paciente durante el tratamiento con metotrexato recibió concomitantemente terapia con anticonceptivos orales. Cuando la paciente mostró deseo gestacional, se interrumpió el tratamiento con metotrexato y se recomendó al equipo médico mantener el tratamiento anticonceptivo durante seis meses más.

Adalimumab intralesional

Este tratamiento consiste en la administración de 80 mg de adalimumab diluidos en 5 ml de suero fisiológico administrados directamente en la zona afectada del aparato digestivo. Previamente a la inyección de adalimumab, deben administrarse 5 ml de lidocaína al 1% y 3 ml de bicarbonato al 8,4%. Este tratamiento no es muy utilizado, pero en el contexto de nuestra paciente, debido a la tórpida evolución de su enfermedad y de los pocos tratamientos para enfermedad moderada-grave que había disponibles para EC en ese momento, se decidió intentar este tratamiento del que hay varios casos descritos en la literatura.

Vedolizumab

Anticuerpo monoclonal antagonista selectivo de la integrina $\alpha 4\beta 7$, integrina responsable de la migración selectiva de los linfocitos hacia el tubo digestivo. Vedolizumab es un fármaco de administración intravenosa que también se administra realizando una primera fase de inducción y posteriormente, un mantenimiento. La dosis de vedolizumab es fija (no depende del peso del paciente). Durante la fase de inducción se administran 300 mg las semanas 0, 2 y 6, y durante la fase de mantenimiento se administran 300 mg cada 8 semanas. Con vedolizumab, al tratarse de un fármaco biológico como los anteriores, también se debe descartar la presencia de infecciones activas y realizar un screening para descartar la infección por VHC, VHC, VIH y tuberculosis. La diferencia entre vedolizumab y otros anticuerpos monoclonales es que no se ha relacionado con efectos adversos a nivel de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar intersticial, aparición de citopenias o enfermedad desmielinizante. Es por ello que todo

y que se recomienda precaución, *a priori* no está contraindicado en pacientes que tengan estas enfermedades de base.

Ustekinumab

Anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23. El tratamiento con este fármaco se inicia con una dosis intravenosa única ajustada al peso de la paciente para posteriormente realizar administraciones de ustekinumab 90 mg por vía subcutánea cada 8 semanas, que la paciente viene a recoger a la farmacia ambulatoria del hospital. Al tratarse de un fármaco biológico, deberemos seguir las mismas recomendaciones que hemos comentado anteriormente. En nuestro caso, como hacía poco que se había hecho el screening de la paciente, no se volvió a repetir en el momento del inicio del fármaco.

INTERVENCIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

Intervención 1: premedicación infliximab

Se recomendó iniciar una hora antes de la administración de infliximab la premedicación con paracetamol, prednisona a dosis bajas y dexclorfeniramina para intentar reducir las reacciones de infusión. También se recomendó disminuir la velocidad de infusión.

Intervención 2: metotrexato y embarazo

En el momento de suspender metotrexato por el deseo gestacional de la paciente, se planteó la duda de hasta cuándo mantener el tratamiento anticonceptivo. Los resultados de estudios publicados varían en el tiempo entre tres meses y un año. Finalmente, se recomendó al equipo médico mantener el tratamiento anticonceptivo un período mínimo de seis meses.

Intervención 3: preparación adalimumab intralesional

Tras una búsqueda bibliográfica se recomendó tratar a la paciente con adalimumab intralesional. Adalimumab es un principio activo que en aquel momento solamente estaba comercializado en jeringa o pluma precargada. Para facilitar la administra-

ción, la preparación del medicamento se realizó en el Servicio de Farmacia. Se utilizaron 80 mg de adalimumab que se diluyeron en 5 ml de suero fisiológico.

Intervención 4: atención farmacéutica de tratamientos biológicos de dispensación en farmacia hospitalaria (adalimumab y ustekinumab)

Es conocido que la atención farmacéutica mejora la eficacia de los tratamientos biológicos. En el caso de nuestra paciente se realizó una atención farmacéutica integral, incluyendo la validación del tratamiento, ajustándolo cuando fue necesario y remarcando la necesidad de estudios médicos por parte de medicina preventiva cuando fue necesario. En el momento de dispensación de la medicación a la paciente se le informó del tratamiento y se le enseñó la forma de conservación y de administración. En las dispensaciones posteriores se realizó un seguimiento de la adherencia de la paciente y un seguimiento de la eficacia y seguridad de los fármacos.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN DEL CASO

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal el curso de la cual se caracteriza por la aparición recurrente de brotes inflamatorios que pueden afectar cualquier tramo del aparato digestivo.

El caso expuesto nos ha resultado interesante por tratarse de una paciente a la que se le diagnosticó la enfermedad desde muy temprana edad y ha tenido un curso muy agresivo, lo que ha implicado el uso de fármacos distintos y múltiples resecciones quirúrgicas. Mediante este caso hemos podido hacer un repaso de los fármacos más utilizados en esta enfermedad y ver que en muchos casos la falta de eficacia (azatioprina, adalimumab, vedolizumab), la aparición de intolerancia (infliximab) o las contraindicaciones (metotrexato con embarazo) hacen necesario interrumpir estos tratamientos. Es importante remarcar que en la EC, así como en la CU, las opciones terapéuticas son limitadas (comparadas, por ejemplo, con la psoriasis o la artritis reumatoide) lo que hace que en muchos casos se intente alargar el uso

de los fármacos para evitar quedarnos sin opciones terapéuticas. En este escenario es importante el papel de farmacéutico hospitalario. El farmacéutico participa en la adecuación de los tratamientos y ofrece una atención personalizada a la paciente. Además, el trabajo conjunto entre digestólogo y farmacéutico clínico favorece un correcto seguimiento de la eficacia y seguridad del tratamiento de nuestra paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peppercorn MA, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn's disease in adults. [Fecha de consulta marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
2. Hashash J AI, et al. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease. [Fecha de consulta marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
3. Kotlyar Ds, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 May;13(5):847-58
4. Ricart E. Tiopurinas y riesgo de linfoma en la enfermedad inflamatoria intestinal. GH continuada. Julio-agosto2010. VOL. 9 N.º 4
5. González Suárez B, et al. Inyección intralesional de adalimumab en estenosis intestinales de pacientes con enfermedad de crohn: ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y prospective. XXII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Laia Pérez Cerdón, Sergio Marín Rubio

Hospital de Mataró, Barcelona

Revisora

Azhara Sánchez Ulayar

Hospital de Mataró, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de neumonía intersticial idiopática (NII) crónica y progresiva. La FPI es una enfermedad limitada a los pulmones y está caracterizada por un patrón histopatológico y radiológico de neumonía intersticial usual (NIU)⁽¹⁾. Las NII forman parte de un grupo de enfermedades llamadas enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) que se caracterizan por generar una expansión del compartimento intersticial pulmonar con infiltrado inflamatorio y fibrosis^(1,2). La FPI es la NII más frecuente, tiene una prevalencia en nuestro entorno de 1,25-23,4 casos por cada 100.000 habitantes y afecta mayoritariamente a hombres adultos. Su incidencia anual varía entre 0,22 y 7,4 casos por cada 100.000 habitantes. En los próximos años se prevé que el número de nuevos casos aumente debido al envejecimiento de la población y a la mejora en los métodos diagnósticos⁽²⁻⁴⁾.

La FPI es una enfermedad crónica, y aunque su pronóstico en el momento del diagnóstico es variable e impredecible, actúa de forma progresiva e irreversible con un tiempo medio de supervivencia de entre 2 y 5 años desde el inicio de la sintomatología^(1,2-5). La causa de la FPI es desconocida pero se han identificado varios

factores de riesgo genéticos (genes TERT, TERC, proteína C del surfactante), ambientales, víricos (VEB, CMV, herpes) y patológicos (reflujo gastroesofágico)⁽²⁾. Se cree que los individuos genéticamente predispuestos pueden sufrir reparaciones anómalas en lesiones del epitelio pulmonar y apoptosis celular alveolar con inflamación leve-moderada y activación de fibroblastos y miofibroblastos con formación de focos fibróticos. Finalmente, a nivel radiológico se observa la formación de un pulmón fibrótico con patrón “en panal de abeja” sin potencial regenerativo ni reparativo^(6,7).

El tratamiento clásico de la FPI consistía en el uso de fármacos antiinflamatorios, inmunosupresores y antioxidantes (prednisona, azatioprina, ciclofosfamida y N-acetilcisteína) que se utilizaban con bajas respuestas y evidencia escasa⁽⁸⁾. Después de años de uso de estos fármacos, el ensayo clínico Panther no solo mostró una ineficacia de estos fármacos en monoterapia, sino que mostró un aumento de la mortalidad y las hospitalizaciones en aquellos pacientes que fueron tratados con tres de estos fármacos simultáneamente (azatioprina, prednisona y N-acetilcisteína)⁽⁹⁾. Este importante acontecimiento produjo una disminución del uso de antiinflamatorios, inmunosupresores y antioxidantes en el tratamiento de la FPI, y un incremento en la investigación a favor de moléculas con efectos antifibróticos apoyada por un aumento en el conocimiento de los mecanismos implicados en la enfermedad. Así, pirfenidona (Esbriet®) y nintedanib (Ofev®) los dos fármacos que actualmente tienen indicación en el tratamiento de la FPI en adultos, fueron autorizados^(10,11).

Pirfenidona tiene propiedades antifibróticas y antiinflamatorias reduciendo la acumulación de células inflamatorias y de la matriz extracelular. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de factores de crecimiento profibrogénicos (factor de crecimiento transformante beta y factor de crecimiento derivado de plaquetas), proliferación de fibroblastos y formación de colágeno⁽¹⁰⁾. Nintedanib inhibe la proliferación, maduración y migración de los fibroblastos y miofibroblastos pulmonares. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de los receptores de tirosinquinasa: factor de crecimiento plaquetario (PDGFR α y β), factor

de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3) y factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGFR 1-3)⁽¹¹⁾. Por primera vez, en 2015, se emitieron recomendaciones sobre el tratamiento en las guías de práctica clínica de la FPI basadas en ensayos clínicos aleatorizados con resultados reproducibles y metaanálisis⁽¹²⁾. Estas guías reconocen el tratamiento con pirfenidona y nintedanib en pacientes con FPI diagnosticada y en fase leve-moderada de la enfermedad (capacidad vital forzada, CVF $\geq$ 50% y capacidad de difusión pulmonar, DLCO $\geq$ 30%)⁽¹³⁾.

En el caso de pirfenidona, su eficacia clínica fue estudiada en cuatro ensayos clínicos aleatorizados (CAPACITY 1 y 2 y ASCEND en Europa, y SP-3 en Japón) que incluyeron más de mil pacientes con enfermedad leve-moderada y donde se mostró una reducción del declive de la CVF a las semanas 48 (CAPACITY 2 $p = 0,005$), 52 (ASCEND $p = 0,000001$) y 72 (CAPACITY 1 $p = 0,001$) y una reducción del declive en la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) (ASCEND $p = 0,036$) cuando se comparó con placebo^(14,15). Posteriormente, un metaanálisis Cochrane de los estudios CAPACITY reportó un aumento del 30% en la supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con pirfenidona⁽¹⁶⁾. Posteriormente, un metaanálisis de los estudios CAPACITY reportó menor mortalidad en general y menor mortalidad debida a la FPI en los pacientes tratados con pirfenidona durante el primer año (6 vs 8% y 3 vs 7%)⁽¹⁷⁾. Respecto a los efectos adversos de pirfenidona, destacaron los gastrointestinales (náuseas 36%, dispepsia 19%, vómitos 4% y anorexia 11%), los cutáneos (rash 32% y fotosensibilidad 12%) y otros como cansancio (18,5%), anorexia (11,4%), cefalea (10%), angioedema y alteración de la función hepática. Estos efectos adversos llevaron a la retirada del tratamiento en un 3-4% de los enfermos^(14,18).

En el caso de nintedanib, su eficacia clínica fue estudiada en tres ensayos clínicos aleatorizados (el ensayo de fase II TOMORROW y los ensayos de fase 3 INPULSIS 1 y 2). Los ensayos INPULSIS 1 y 2 mostraron una reducción significativa en la pérdida de función pulmonar (CVF)^(19,20). El análisis realizado en el conjunto de pacientes de los ensayos TOMORROW y INPULSIS 1 y 2, mostró una disminución significativa de la pérdida de función

pulmonar, alargó el tiempo hasta la primera exacerbación aguda y mejoró los índices de calidad de vida⁽²¹⁾.

El efecto adverso de nintedanib observado en más pacientes es la diarrea (60%), llevando a la retirada del tratamiento en un 4-5% de los casos y a reducciones de dosis en un 10,7% de los casos. La diarrea acontece principalmente durante los tres primeros meses de tratamiento y puede ser tratada con dieta y farmacológicamente (loperamida o codeína). El efecto antian-giogénico propio de la molécula lleva a un incremento del riesgo de sufrir hemorragias moderadas-leves (10,3 vs 7,8% frente a placebo), episodios tromboembólicos arteriales, perforaciones gastrointestinales e hipertensión arterial^(11,20,21). Posteriormente a su comercialización, se han emitido diferentes alertas de seguridad relativas a la hepatotoxicidad de nintedanib. Esta hepatotoxicidad puede llegar a ser grave hasta causar la muerte, y a pesar de que se desconoce su mecanismo, algunos factores de riesgo han sido identificados (bajo peso, sexo femenino, raza asiática). Es por eso que durante el tratamiento se recomienda realizar un seguimiento de la función hepática de los pacientes^(11,22,23).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Este caso clínico describe un hombre de 75 años sin alergias a medicamentos conocidas ni hábitos tóxicos, que consulta por disnea de esfuerzo de 2-3 años de evolución con aumento de tos intercurrente y dolor torácico epigástrico atípico sin relación con los esfuerzos.

Como antecedentes laborales destaca que trabajó en una mina de carbón durante 8 años y en la industria metalúrgica durante 16 años. Como antecedentes patológicos presenta hipertensión arterial, dislipemia y síndrome ansioso-depresivo sin tratamiento médico.

En la analítica y electrocardiograma no se muestran alteraciones relevantes. Las pruebas de función respiratoria muestran: CVF 71%, FEV1 78%, DLCO 44%, KCO 58% y la prueba de la marcha de 6 minutos (TM6M): distancia andada, 500 m; SpO₂ mínima de 86% (SpO₂ basal 95%) y una tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) con patrón fibrosante pulmonar compatible con PIU.

Excluyendo otras causas conocidas de enfermedades pulmonares intersticiales, se diagnostica al paciente FPI y se decide iniciar tratamiento con pirfenidona.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS SEGÚN EL MÉTODO SOAP

Problemas farmacoterapéuticos identificados:

- Angioedema por pirfenidona.
- Hepatotoxicidad por nintedanib.
- Riesgo de enfermedad cardíaca isquémica e interacciones farmacodinámicas de nintedanib.

ANGIOEDEMA POR PIRFENIDONA

Subjetivo

El paciente acude a Urgencias presentando hinchazón de cara, labios y lengua con dificultad para respirar.

Objetivo

Constantes: presión arterial, 118/71 mmHg; frecuencia cardíaca, 67 lpm; frecuencia respiratoria 20 rpm; SpO₂ basal, 96%.

Exploración: buen estado general, afebril. Presenta erupción eritematosa con angioedema palpebral bilateral.

Análisis

El paciente presenta angioedema palpebral bilateral coincidiendo con la instauración de dosis plenas del tratamiento con pirfenidona. En ficha técnica se han notificado casos de angioedema a través del sistema de farmacovigilancia post-comercialización descritos como poco frecuentes⁽¹⁰⁾.

Así pues, se decide realizar el algoritmo de Naranjo, cuestionario diseñado para determinar la relación entre la administración de un fármaco y la probabilidad de causar una reacción adversa⁽²⁴⁾. Está constituido por una tabla de 10 preguntas las cuales se tienen que responder con si/no/no se sabe. Por cada pregunta se obtiene una puntuación entre +2/-1 puntos y al final del cuestionario se suman todos los valores. Con la puntuación final se

Tabla I. Adaptación de: Naranjo CA, et al. 1981 CPT⁽²⁴⁾

	<i>SÍ</i>	<i>NO</i>	<i>NO SE SABE</i>	<i>CASO CLÍNICO</i>
¿Existe información previa sobre esta reacción?	+1	0	0	+1
¿Aparece después de administrar el fármaco?	+2	-1	0	+2
¿Mejora al suspender el fármaco o al administrar un antagonista selectivo?	+1	0	0	+1
¿Reaparece al readministrar el fármaco?	+2	-1	0	0
¿Existen otras causas que puedan haber ocasionado la reacción adversa?	-1	+2	0	+2
¿Reaparece al administrar placebo?	-1	+1	0	0
¿Se detectaron niveles tóxicos en sangre u otros líquidos biológicos?	+1	0	0	0
¿Empeoró al aumentar la dosis o mejoró al disminuirla?	+1	0	0	+1
¿El paciente había presentado una reacción similar previa al mismo fármaco o similar?	+1	0	0	0
¿Se ha confirmado el efecto adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0	0
Puntuación final:	-	-	-	7

conocerá cuál es la casualidad del acontecimiento. Existen varias categorías según la puntuación obtenida: definitiva ≥ 9 ; probable 5-8; posible 1-4; dudosa ≤ 0 .

En nuestro caso, al realizar el algoritmo de Naranjo, se obtiene una puntuación de 7 objetivándose una probable casualidad (Tabla I).

Según ficha técnica, todo paciente que presente signos y síntomas de angioedema durante el tratamiento con pirfe-

nidona, debe suspender de forma inmediata e indefinida el tratamiento⁽¹⁰⁾.

Plan

Desde Urgencias se decide interrumpir el tratamiento y se cita al paciente en Consultas Externas para decidir manejo terapéutico y valorar la posibilidad de iniciar un nuevo tratamiento. En Consultas Externas de Neumología se decide iniciar tratamiento con nintedanib.

HEPATOTOXICIDAD POR NINTEDANIB

Subjetivo

Sin presencia de signos ni síntomas.

Objetivo

Analíticas con función hepática realizadas en el mes anterior y en el mes posterior de iniciar nintedanib (Tabla II).

Análisis

Nintedanib se ha asociado con alteraciones de la función hepática incluyendo daño hepático grave que puede causar la muerte^(11,22,23).

Esta alteración ocurre mayoritariamente durante los tres primeros meses de tratamiento por lo que se recomienda controles de los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento, durante los tres primeros meses y posteriormente de forma periódica durante las visitas médicas o según criterio médico⁽¹¹⁾.

Cuando se detectan transaminasas (AST o ALT) por encima de tres veces el límite superior de la normalidad se debe reducir o interrumpir el tratamiento. Al ser una alteración reversible, en el momento en que los valores estén dentro de la normalidad, se puede reiniciar el tratamiento con nintedanib a dosis plenas o reducidas con opción de aumentar posteriormente. No obstante, si el paciente presenta algún signo o síntoma de afectación hepática el tratamiento no podrá volver a ser instaurado⁽¹¹⁾.

Tabla II. Analíticas con función hepática (U/L)

	ANTERIOR AL INICIO CON NINTEDANIB	POSTERIOR AL INICIO CON NINTEDANIB	VALOR DE REFERENCIA
Alanina aminotransferasa (ALT)	14	108	3-45
Aspartato aminotransferasa (AST)	15	110	4-35
Fosfatasa alcalina (FA)	58	154	30-120
Gammaglutamil transferasa (GGT)	26	180	8-55

Plan

Por hepatotoxicidad moderada se decide disminuir la dosis de nintedanib a 100 mg cada 12 horas y realizar seguimientos analíticos con control de la función hepática hasta estabilización.

**RIESGO DE ENFERMEDAD CARDÍACA ISQUÉMICA
E INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS DE NINTEDANIB**

Subjetivo

Paciente en tratamiento con nintedanib (dosis ajustadas por hepatotoxicidad a 100 mg cada 12 horas) que presenta como antecedentes hipertensión arterial y dislipemia sin tratamiento médico. Consulta a Urgencias por dolor centrotorácico opresivo no irradiado.

Objetivo

Marcadores analíticos de lesión miocárdica: creatinacinasas 127 UI/L, troponina T 37,80 ng/L (medida inicial), 155 ng/L (medida 6 horas después de la primera).

ECG: ritmo sinusal a 75 bpm, onda T negativa, rectificación del segmento ST a V3-6 que se confirman en ECG posteriores.

Análisis

Se diagnostica de infarto agudo de miocardio no Q Killip I. Se inicia tratamiento con: clopidogrel 75 mg cada 24 horas (durante 1 año), AAS 100 mg cada 24 horas, atorvastatina 20 mg cada 24 horas, ramipril 2,5 mg cada 24 horas, nitroglicerina parches 5 mg cada 24 horas (retirando por la noche) y ivabradina 5 mg cada 12 horas.

Los ensayos INPULSIS, a pesar de no incluir pacientes con alto riesgo cardiovascular, observaron que un porcentaje más alto de los pacientes tratados con nintedanib sufrían infartos de miocardio (1,6% vs 0,5%)^(19,21). En el caso de las hemorragias, los pacientes tratados con nintedanib también sufrieron más episodios de sangrado (10,3 vs 7,8%). Estas relaciones ya se han establecido en otros fármacos con efecto antiangiogénico, es por eso que en la ficha técnica del fármaco se recomienda utilizar con precaución si existen antecedentes y valorar interrumpir el tratamiento en caso de cardiopatía isquémica, y en guías clínicas como la de SEPAR recomiendan precaución en caso de cardiopatía isquémica o necesidad de doble antiagregación^(11,25). Dado que la comorbilidad más común en los pacientes con FPI es la cardiovascular⁽²⁶⁾, varias revisiones tratan esta controversia, y, siempre que sea posible, se podría recomendar interrumpir el tratamiento con nintedanib para realizar períodos cortos de doble antiagregación⁽²⁷⁾ y priorizar el uso de stents con antiagregaciones cortas valorando el riesgo-beneficio en cada caso^(26,28).

Plan

En este caso, se decide interrumpir nintedanib durante un año hasta que se finalice el tratamiento con la doble antiagregación y realizar controles por Neumología con pruebas de función respiratoria, TM6M y TACAR correspondientes.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La FPI es una enfermedad progresiva e irreversible. En los últimos diez años el tratamiento ha cambiado considerablemente con la aparición de los nuevos tratamientos antifibróticos que han demostrado disminuir la progresión de la enfermedad.

Estos tratamientos se han asociado con una serie de complicaciones que el farmacéutico hospitalario tiene que conocer como miembro participativo del equipo multidisciplinario. La intervención farmacoterapéutica juega un papel clave, tanto en el momento del inicio del tratamiento como en el seguimiento de estos pacientes, realizando recomendaciones específicas sobre los efectos adversos y observando interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
2. Fibrosis pulmonar idiopática. Sociedad española de Neumología y Cirugía Torácica. Editorial Respira. 1ª edición 2015
3. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):355-61.
4. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010;137(1):129-37
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733-748.
6. Ganesh R. Pathogenesis of Idiopathic pulmonary fibrosis. Uptodate revision. Updated. January 2020.
7. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin Med (Lond)* 2017;17(2):146-153.
8. Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003134.
9. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77.
10. Ficha técnica Esbriet® Roche Registration GmbH. Fecha consulta: Dic/2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/111667018/FT_111667018.pdf
11. Ficha técnica Ofev® Boehringer Ingelheim International GmbH. Fecha consulta: Dic/2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114979004/FT_114979004.pdf
12. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19.
13. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):263-269.
14. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9.

15. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.
16. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD003134.
17. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136160.
18. Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):58-64.
19. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82.
20. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. 2018;73(6):581-583.
21. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*. 2016;113:74-9.
22. Important Safety Information OFEV (nintedanib) – Risk of Drug-Induced Liver Injury and the Need for Regular monitoring of Liver Function, Boehringer Ingelheim (Canada) 2018.
23. Ikeda S, Sekine A, Baba T, et al. Low body surface area predicts hepatotoxicity of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10811.
24. Adaptació de: Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther* 1981;30 (2): 239-45.
25. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. SEPAR. *Archivos de Bronconeumología*. 2017;53(5): 263-269.
26. van Cleemput J, Sonagliani A, Wuyts WA, Bengus M, Stauffer JL, Harari S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis for Cardiologists: Differential Diagnosis, Cardiovascular Comorbidities, and Patient Management. *Adv Ther*. 2019 Feb;36(2):298-317.
27. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused Update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACS. *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260.
28. Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, et al. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events. *Respiration*. 2019;97(2):173-184.

LAS MALAS ONDAS: ESTATUS EPILEPTICO REFRACTARIO Y SÍNDROME DE INFUSIÓN DE PROPOFOL

Gemma Puig Comas, Sandra Fernández Molina

Servicio de Farmacia. Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell (Barcelona)

Revisora

Marta Florit Sureda

Servicio de Farmacia. Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico (EE) es una emergencia neurológica y requiere atención inmediata. Se define como una condición resultante del fallo de los mecanismos que finalizan una convulsión o del inicio de aquellos que generan convulsiones anormalmente prolongadas, pudiendo tener consecuencias a largo plazo, como alteración de la función neuronal, daño y muerte neuronal. La incidencia en Europa es de 10-16 casos por cada 100.000. El 54% de los debuts de EE corresponden a pacientes no epilépticos. En los pacientes con epilepsia suele aparecer en las etapas iniciales de la enfermedad. La mortalidad puede llegar al 20%. Los factores que determinan el pronóstico son la edad, la duración, la etiología, la respuesta al tratamiento y el tipo de estatus. Los estudios determinan que los EE de más de 30 minutos tienen menos probabilidad de resolverse espontáneamente y más riesgo de muerte. El factor de mortalidad más importante es la etiología, aunque en un 10-30% de los pacientes, sobretudo en los pacientes epilépticos, no se puede establecer la causa. En niños, la causa más frecuente es la infecciosa. En adultos hay que diferenciar las causas agudas de las crónicas, siendo las primeras

más frecuentes y asociadas a mayor mortalidad y morbilidad. De estas, el ictus es la más frecuente.

El EE se desarrolla inicialmente mediante la liberación de neurotransmisores, la alteración de los canales iónicos y la fosforilación de proteínas, mecanismos básicos responsables de prolongar la convulsión. Se produce una endocitosis de los receptores GABA y sobreexpresión de los receptores de glutamato. Este hecho prolonga también la crisis convulsiva y da resistencia farmacológica. Posteriormente, se da un incremento de péptidos excitatorios, manteniendo el estado de hiperexcitabilidad. Cambios en la expresión genética, y la inflamación y alteración vascular cerebral también se han identificado como factores implicados. Recientemente, se ha hipotetizado sobre la actividad anticolinérgica en el inicio y propagación del EE.

Ante un EE, se activan mecanismos compensatorios para evitar el daño cerebral, resultando insuficientes después de 30-60 minutos y conduciendo a la destrucción neuronal. Primero, aumentan las presiones sistémicas y pulmonares con un incremento del 200-600% del flujo cerebral. Posteriormente, disminuye la presión tisular de O_2 y aumenta el lactato cerebral, provocando vasodilatación y aumento de la presión intracraneal. Se produce hiperglicemia mediada por la situación de estrés que posteriormente da lugar a hipoglicemia secundaria, conduciendo a daño neuronal. La afectación metabólica se suma al efecto de los neurotransmisores excitatorios, que conlleva también al daño de las neuronas. Este daño neuronal puede ser selectivo e irreversible. Fuera del cerebro, el aumento de actividad muscular genera acidosis láctica y respiratoria por fracaso ventilatorio. El pH puede disminuir por debajo de 7-7,3. Se produce hiperpotasemia secundaria que puede precipitar arritmias cardíacas. La hiperreactividad del sistema nervioso autónomo produce hipertermia, hipersecreción salival y bronquial, sudoración profusa y deshidratación con la consecuente aparición de taquicardia, arritmia e hipo-hipertensión. Puede aparecer edema pulmonar neurogénico, leucocitosis sistémica y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. La deshidratación, rabdomiólisis y mioglobinuria pueden precipitar el daño renal.

El diagnóstico del EE convulsivo es clínico, aunque las manifestaciones más sutiles y el efecto de algunos fármacos, sobre todo anestésicos y analgésicos, pueden complicar la clínica. El diagnóstico clínico debe conducir al tratamiento inmediato sin esperar el electroencefalograma (EEG). La monitorización del EEG o el video-EEG son las mejores opciones para el diagnóstico diferencial. Mientras que la resonancia magnética permite identificar las estructuras lesionadas, posiblemente precipitantes del EE, y los cambios inducidos por el EE, para los EE no convulsivos, el EEG es necesario. En casos de EEG con resultado dudoso, puede ser útil realizar un test de administración de un fármaco antiepiléptico (FAE) endovenoso (ev).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 18 años con antecedentes de epilepsia focal refractaria desde los 8 meses de edad, trastornos de conducta y retraso cognitivo.

Inició tratamiento antiepiléptico a los 11 meses de edad. La enfermedad fue de difícil control requiriendo múltiples visitas médicas, y distintos cambios de medicación por falta de eficacia pese al correcto cumplimiento y mala tolerancia (levetiracetam). Los cambios principales del tratamiento se resumen en la figura 1.

Consultó a Urgencias de nuestro centro el día 0 por presentar crisis diarias de 10 minutos de duración, movimientos unilaterales y eversión de la mirada. En el inicio de las crisis presentaba flexión de la muñeca, espasmos y sacudidas de la extremidad superior izquierda y extensión cervical de 6-7 minutos de duración, con estado de letargia posterior. La medicación en el momento del ingreso se describe en la tabla I.

En la exploración física destacaba: frecuencia cardíaca de 88 latidos por minuto (lpm), tensión arterial de 110/72 mmHg y saturación de oxígeno del 91%. La paciente presentaba buen estado general y se encontraba consciente con orientación no valorable. En cuanto al estado neurológico, se encontraba en un estado postcrítico, reactiva a estímulos dolorosos y con pupilas isocóricas y normorreactivas. Se orientó como un episodio de pseudocrisis.

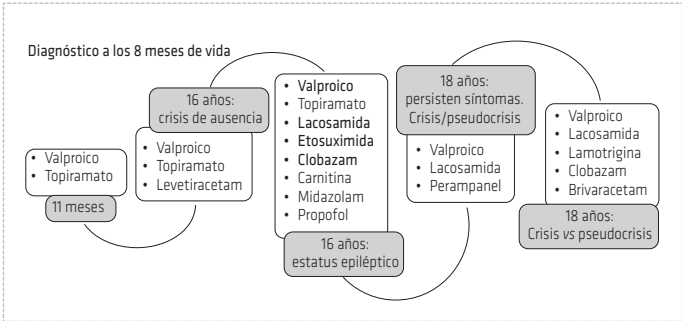


Figura 1. Evolución del tratamiento de la epilepsia en nuestra paciente.

Tabla I. Medicación al ingreso

Ácido valproico 300-300-450 mg	Clobazam 10-0-20 mg
Midazolam 10 mg/24 h si precisa	Escitalopram 20 mg/24 h
Lamotrigina 150 mg/12 h	Clonazepam 2,5 mg/ml: 10-5-10 gotas. Dosis extras si ansiedad o insomnio
Lacosamida 150 mg/12 h	Haloperidol gotas 2 mg/ml; 5 gotas/8 h
Brivaracetam 100 mg / 12 h	Carnitina 100 mg/ml: 1 g-500 mg-1 g

Se contactó con el Servicio de Neurología, se aumentó la dosis de lacosamida a 200 mg/12 h y de clonazepam a 10-10-15 gotas. La medicación se administró por sonda nasogástrica.

El día 1 se observaron más de 20 crisis breves, episodios de pseudocrisis y una crisis tónico-clónica. La valoración clínica y el EEG orientaron el diagnóstico de EE. Se decidió retirar brivaracetam, se administró clonazepam y se decidió iniciar impregnación con fenitoína y traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para inducción del coma anestésico, orientándose finalmente como un estatus epiléptico refractario (EER).

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

ABORDAJE DEL ESTATUS EPILÉPTICO REFRACTARIO (EER)

Subjetivo

Objetivo. Episodios de crisis frecuentes con actividad motora prominente en hemisferio izquierdo, sin recuperación entre crisis. El EEG muestra abundante actividad epileptiforme y diversas crisis clínicas y subclínicas con inicio focal en el cuadrante posterior derecho.

Análisis. Hay pocos estudios controlados sobre el manejo farmacológico del EE. El abordaje inicial se basa en la evaluación y tratamiento de soporte, terapia farmacológica inicial con benzodicepinas (BZD), preferiblemente ev, y terapia urgente con un FAE no BZD, cuya función es evitar las recurrencias y el control a largo plazo. Entre los FAE no BZD se suelen usar la fenitoína, el ácido valproico y el levetiracetam, que son igualmente efectivos y tienen tasas de efectos adversos (EA) similares. La elección de uno u otro dependerá de las comorbilidades del paciente, el tratamiento previo, los EA y la experiencia del clínico. Pese a este tratamiento, el 20% de los EE se vuelven refractarios. El EER se define como la persistencia del estado convulsivo o no-convulsivo pese al tratamiento con BZD y un segundo FAE a las dosis adecuadas. El EER es una de las emergencias neurológicas más críticas y tiene una alta tasa de mortalidad (19-67%) y morbilidad. Pocos estudios evalúan el tratamiento del EER. Las guías disponibles recomiendan añadir otros agentes al tratamiento instaurado para el tratamiento del EER convulsivo generalizado (EERCG), como anestésicos anticonvulsivantes en perfusión continua. De este modo, los pacientes que siguen presentando convulsiones pese a la administración de BZD, deben ser preparados para una infusión continua con anestésicos de forma simultánea a la administración del FAE no BZD. Según las guías de la Sociedad Española de Neurología, el abordaje del EERCG requiere del ingreso en UCI, control de las constantes vitales, mantener el tratamiento anticonvulsivante previamente iniciado e inducir el coma anestésico. Los fármacos anestésicos más usa-

dos son midazolam, propofol, pentobarbital (no comercializado en España) y tiopental. Puede ser necesaria la combinación de más de un fármaco anestésico para el control del EER. En la tabla II se detallan las pautas recomendadas.

No existe superioridad entre los fármacos, por lo que su elección dependerá de la experiencia del médico, comorbilidades del paciente, farmacocinética y EA, principalmente hipotensión y prolongación de la ventilación mecánica. En general está más extendido el uso de midazolam o propofol, debido a su inicio de acción rápida y una menor duración del efecto sedante. Los barbitúricos tienen una larga duración de acción, lo que puede prolongar la ventilación mecánica.

Además de estos fármacos, debe administrarse un FAE de acción prolongada, para mantener el control de las convulsiones durante el tratamiento y en el momento del destete. Estos fármacos suelen ser: fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, levotiracetam y lacosamida.

Existen otros tratamientos de los que se dispone de menos datos, y su uso se reserva a condiciones de refractariedad y de forma individualizada en cada caso. En algunas series de casos, la ketamina ha permitido el control de las convulsiones el 57% de los casos. La dosis inicial suele ser de 2 mg/kg ev seguida de una infusión a 1,5-5 mg/kg/h ev, aunque el tratamiento óptimo no está definido.

Los pacientes deben ser monitorizados por EEG de forma continua. El índice biespectral (BIS) y la tasa de supresión (TS) son dos parámetros de monitorización de sedación profunda. El primero se extrae del EEG y tiene un valor numérico entre 0 (silencio eléctrico cerebral) y 100 (paciente despierto). La TS representa el porcentaje de tiempo en que el EEG permanece en silencio (supresión) en los últimos 63 segundos. Se requiere también una pulsioximetría continua y monitorización de la presión sanguínea. Los fármacos vasopresores deben estar siempre disponibles.

El objetivo del tratamiento no está definido. Se aboga más por el control clínico y EEG de las convulsiones, ya que no existe evidencia concluyente sobre la necesidad de lograr un patrón de supresión EEG como el *burst suppression*. El *burst suppression* es un patrón EEG que consiste en la alternancia continua entre ondas

Tabla II. Fármacos anestésicos en el tratamiento de los EERCG

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO (INFUSIÓN CONTINUA EV)	EFFECTOS ADVERSOS (EA) Y CONSIDERACIONES (C)
Midazolam	Bolus de 0,2 mg/kg a 2 mg/min. Repetir hasta el control de las convulsiones. Máx. 2 mg/kg.	0,1 mg/kg/h. Puede aumentarse hasta 3 mg/kg/h	EA: depresión respiratoria, hipotensión C: taquiflaxia. Riesgo de recurrencia del EE y convulsiones al suspender el fármaco
Propofol	Infusión de 1-2 mg/kg administrados en 5 min. Repetir hasta el control de las convulsiones	Aumentar la infusión inicial en los 20-60 min posteriores. Pueden requerirse dosis de hasta 10-12 mg/kg/h (< 48 h por riesgo de síndrome de infusión de propofol)	EA: hipotensión, depresión respiratoria, fallo cardíaco, rabdomiólisis, acidosis metabólica y fallo renal asociado al síndrome de infusión de propofol C: requiere ventilación mecánica. Se debe ajustar la ingesta calórica
Pentobarbital	5 mg/kg administrados en 10 min (máx. 50 mg/min). Puede repetirse con precaución	Iniciar a 1 mg/kg/h e ir aumentando hasta 5 mg/kg/h	EA: hipotensión, depresión respiratoria y cardíaca, ileo paralítico, pérdida de la función neurológica a dosis altas C: requiere ventilación mecánica. Contiene propilenglicol (ev)
Tiopental	Bolus de 2-7 mg/kg ≤ 50 mg/min	Bolus de 2-7 mg/kg ≤ 50 mg/min	EA: hipotensión, depresión respiratoria y cardíaca. C: requiere ventilación mecánica.

lentas de alto voltaje y la supresión de la actividad electrográfica. Se asocia a una mayor sedación y mayor estancia en UCI.

La duración de este tratamiento no está definida, aunque un control clínico y del EEG de 24-48 h suele ser suficiente para iniciar el descenso de los fármacos anestésicos, en 12-24 h.

Plan

Terapéutico. Se induce el coma anestésico iniciando la perfusión ev con midazolam 1 mg/kg/h y propofol 2 mg/kg/h, y se mantiene el tratamiento anticonvulsivante con lamotrigina, ácido valproico, clonazepam y fenitoína. Se inicia perfusión ev con morfina 1 mg/h para la sedoanalgesia. Debido a la ineficacia del tratamiento antiepiléptico, se pidieron niveles plasmáticos de todos ellos para comprobar que estuvieran en rango terapéutico.

Parámetros de monitorización: EEG, pulsioximetría y presión arterial continua, frecuencia cardíaca, analítica completa y parámetros respiratorios.

La paciente requirió iniciar perfusión de noradrenalina para el control de la tensión arterial media durante el coma anestésico. Se fijaron los objetivos de BIS 30 y TS 70-80, por lo que se aumentaron las dosis de propofol y midazolam hasta 6 mg/kg/h y 3 mg/kg/h respectivamente, logrando así los objetivos marcados el día 6 de ingreso. Por riesgo de síndrome de infusión de propofol, se planeó mantener esta dosis 12 h para posteriormente reducirla a ritmo de 1 ml/h. Se añadió lacosamida como anticonvulsivante de larga duración. El día 7 de ingreso, la paciente presenta parámetros clínicos y analíticos sugestivos de síndrome de infusión de propofol.

SÍNDROME DE INFUSIÓN DE PROPOFOL

Subjetivo

Objetivo. Fiebre, hipotensión, extrasístole ventricular (140 lpm) y oliguria. En la analítica destacan unos niveles de creatinina elevados, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipertrigliceridemia, fracaso hepático y acidosis metabólica láctica.

Análisis. El síndrome de infusión de propofol es un grave EA asociado al uso de dicho fármaco, especialmente cuando se admi-

nistra a dosis superiores a 4 mg/kg/h durante más de 48 horas. Tiene una incidencia del 17% cuando se administra a dosis de 5 mg/kg/h aumentando hasta el 31% si se administra a más de 6 mg/kg/h. La mortalidad es del 33%.

El desarrollo fisiopatológico implica varios mecanismos. Por un lado, se produce el bloqueo de los canales del calcio y de los receptores adrenérgicos, provocando una disminución del ritmo cardíaco. Se produce además el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la inhibición de la palmitoil carnitina transferasa I, generando un aumento de los ácidos grasos libres. Todo esto genera acidosis metabólica, con rabdomiólisis, dislipemia, cetonuria, arritmias, hiperpotasemia, elevación de las transaminasas y mioglobulinuria que desencadena un fallo renal agudo, fallo hepático y cardíaco.

Entre los factores de riesgo para desarrollar el síndrome de infusión de propofol se encuentra la dosis y duración de tratamiento, bajo aporte de carbohidratos, administración exógena de glucocorticoides y catecolaminas, sepsis y daño cerebral.

El tratamiento es sintomático y comienza por la retirada inmediata de la perfusión de propofol, manteniendo la sedación con otros agentes hipnóticos alternativos como dexmedetomidina o midazolam. Se recomienda la administración de fluidoterapia en pacientes con daño renal e hipercalemia así como la administración de vasopresores como noradrenalina o dobutamina en aquellos que presenten shock cardiogénico. También pueden ser necesarias técnicas como hemodiálisis, hemofiltración y oxigenación por membrana extracorpórea.

Plan

- Retirada del propofol.
- Control de la frecuencia cardíaca: se administró noradrenalina que produjo un exceso de efecto vasoconstrictor y tuvo que retirarse, provocando una bradicardia de difícil manejo. Se decidió entonces instaurar un marcapasos provisional.
- Corrección de la acidosis metabólica y la diselectrolitemia: reposición de bicarbonato, magnesio y calcio ev, y hemodiafiltración veno-venosa continua.

- Rabdomiólisis: fluidoterapia como nefroprotección.

El día 8 la paciente sufrió una bradicardia extrema, descompensación general y finalmente fue exitus. Los niveles plasmáticos de antiepilépticos se obtuvieron posteriormente, encontrándose todos ellos en rango aunque algunos en el límite inferior.

DISCUSIÓN

El caso clínico descrito resulta de especial interés por su elevada complejidad, ya evidente desde el inicio de la patología. La epilepsia es una enfermedad que implica la administración de fármacos susceptibles de interacción; en algunos casos, con margen terapéutico estrecho y que requieren de monitorización de parámetros analíticos y EA. Además, los pacientes pueden presentar dificultad para la administración del tratamiento sobretodo durante las crisis y en la edad pediátrica. Las complicaciones y el grado de refractariedad de la enfermedad del caso expuesto, ponen de manifiesto la importancia de un abordaje multidisciplinar. En nuestro caso intervino el equipo de urgencias, pediatría, neurología, UCI de adultos y farmacia. El Servicio de Farmacia tuvo una gran implicación en las recomendaciones sobre la administración de fármacos por sonda nasogástrica, la impregnación con fenitoína, e interacciones.

CONCLUSIONES

El EE es una emergencia neurológica que puede tener consecuencias a largo plazo, como alteración de la función neuronal, daño y muerte neuronal.

Tiene una elevada mortalidad, por lo que requiere tratamiento inmediato con una BZD ev, seguido de un FAE de otro grupo terapéutico. Cuando el paciente no responde al tratamiento anterior, se considera un EER.

El manejo del EERCG se basa en añadir al tratamiento anterior anestésicos, anticonvulsivantes en perfusión continua con el objetivo del cese de las convulsiones clínicas y del EEG.

Los anestésicos más empleados son midazolam, propofol, tiopental y pentobarbital.

Dosis altas de propofol durante más de 48 horas pueden dar lugar al síndrome de infusión de propofol.

El síndrome de infusión de propofol tiene una alta mortalidad. El tratamiento consiste en la retirada del fármaco y el manejo sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda J.A, López González F.J, Salas Puig X, Rieger S. Documento consenso. Guía Oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Neurología. 2016; 31(2):121-129.
2. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015.
3. Trinká E, Brigo F, Shorvon S. Recent advances in status epilepticus. *Curr Opin Neurol*. 2016; 20:189-198.
4. Trinká E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017; 44:65-73.
5. Drislane FW. Convulsive status epilepticus in adults: classification, clinical features and diagnosis. UpToDate. Last Updated 2018. [Consultado 08/10/2018]
6. Gaspard N, Jirsch J, Hirsh LJ. Nonconvulsive status epilepticus. UpToDate. Last Updated 2018 [Consultado 08/10/2018]
7. Kang BS, Jung KH, Shin JW, Moon JS, Byun JI, Lim JA, et al. Induction of burst suppression or coma using intravenous anesthetics in refractory status epilepticus. 2015;22:854-858.
8. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and Management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
9. Amzica F. What does burst suppression really mean?. *Epilepsy and behaviour*. 2015; 49:234-237.
10. Datar S. New developments in refractory status epilepticus. *Neurosurg Clin N Am*. 2018; 29:213-279.
11. Legriel S, Oddo Mauro, Brophy G. What's new in refractory status epilepticus. *Intensive Care Med*. 2016.
12. Rai S, Drislane F. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Neurotherapeutics*. 2018;15:697-712
13. Drislane FW. Convulsive status epilepticus in adults: treatment and prognosis. UpToDate. Actualizado el 14 de enero de 2020. [Consultado el 03 de marzo de 2020]. Disponible en:
14. Saboya Sanchez A, Martín Vivas A, Silva Obregón J.A, Romera Ortega M.Á, Chamorro Jambriña C, La Torre Marco I, Camarero Jorge E. Monitorización de la sedación profunda. El monitor BIS ®. *Enferm Intensiva*. 2009; 20 (4):159-166.
15. Legriel S, Oddo M, & Brophy GM. What's new in refractory status epilepticus? *Intensive Care Med*. 2017;43(4):543-546.
16. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update. *Critical Care Research and Practice*. 2015: 1-10.
17. Corral-Ansa L, Herrero-Meseguer JJ, Falip-Centellas M, Aiguabella-Macau M. Estatus epiléptico. *Med Intensiva*. 2008; 32 (4): 174-82.
18. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.

NÚTREME DESPACIO QUE TENGO PRISA. CASO CLÍNICO DE NUTRICIÓN

Sara Gallardo Borge, Gemma Garreta Fontelles

Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona

Revisora

Cristina Sangrador Pelluz

Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Resulta difícil determinar la prevalencia real de malnutrición en los pacientes con cáncer debido a la ausencia de un método de cribado nutricional estándar en esta población y de que no existe un consenso sobre la validez de los métodos de valoración nutricional. Sin embargo, sabemos que los pacientes con cáncer tienen una mayor prevalencia de malnutrición en relación con otras especialidades médicas, la cual se estima que puede variar entre un 20 y un 70%⁽¹⁾.

Los factores de riesgo predisponentes de padecer malnutrición son: el tipo de cáncer, siendo los más prevalentes el cáncer gastrointestinal y el de cabeza y cuello; la edad, con una prevalencia mayor en el paciente adulto, y el estadio de la enfermedad, siendo mayor en estadios más avanzados. Respecto a las neoplasias hematológicas, la incidencia es más bien escasa, excepto en el caso de pacientes sometidos a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH)⁽¹⁾.

Presentamos el caso de una paciente joven diagnosticada de linfoma de células T con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal que ingresa para TAPH. Es importante prevenir la desnutrición en estos pacientes por el impacto negativo en su

evolución, lo que implica un peor pronóstico, una hospitalización más prolongada, un mayor coste, una mayor morbilidad y una menor eficacia terapéutica⁽²⁾.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 23 años diagnosticada en noviembre de 2017 de linfoma de células T periférico estadio IV-B, índice pronóstico internacional (IPI) 1, en remisión completa tras seis ciclos de tratamiento de primera línea (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [CHOP]), ingresa de manera programada en el hospital para la realización de TAPH de consolidación.

Como antecedentes médicos de interés la paciente presenta enfermedad de Crohn ileocólica y perianal diagnosticada a los 8 años de edad, inicialmente tratada con corticoides, azatioprina y mesalazina, y posteriormente con diferentes fármacos biológicos, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (infliximab y adalimumab) y por último con terapia anti-IL12/13 (ustekinumab) por fracaso terapéutico a las líneas anteriores. Como antecedentes quirúrgicos de interés, en febrero de 2018 se interviene para realización de una colectomía subtotal e ileostomía.

Desde el Servicio de Farmacia tenemos protocolizada la realización de un cribado nutricional a todos los pacientes que ingresan para TAPH durante las primeras 24-48 horas del ingreso. En caso de obtener una puntuación que nos indique que el paciente se encuentra en riesgo nutricional, realizamos una valoración nutricional y recomendamos al equipo médico responsable iniciar terapia nutricional.

En el caso de la paciente, realizamos el cribado nutricional mediante la herramienta *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS 2002). Se trataba de una paciente de 50 kg, 162 cm, índice de masa corporal (IMC) de 19, con una enfermedad hematológica, por lo que obtuvimos una puntuación de 4 puntos, lo que se traduce en una paciente en riesgo nutricional en que se recomienda iniciar terapia nutricional lo antes posible.

Previa a la recomendación de inicio de terapia nutricional, realizamos la valoración nutricional a través del cuestionario Valoración Global Subjetiva (VGS), recomendado por la Sociedad

Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN). La VGS estima el estado nutricional a través de datos obtenidos en la historia clínica y un examen físico. Se evalúa la evolución del peso, la ingesta dietética actual en relación con la ingesta habitual del paciente, síntomas digestivos presentes en las últimas dos semanas, capacidad funcional y los requerimientos metabólicos⁽³⁾.

En el caso de nuestra paciente, se evidenció una ingesta menor en relación con la ingesta habitual, síntomas digestivos de diarrea y colitis en las semanas previas al ingreso, y una capacidad funcional limitada debido al tratamiento quimioterápico, sumado al elevado estrés metabólico de la propia enfermedad hematológica, por lo que se clasificó como categoría B: sospecha de malnutrición o malnutrición moderada.

La siguiente intervención nutricional fue la evaluación del riesgo de padecer un síndrome de realimentación. Se trataba de una paciente en riesgo por dos factores: una ingesta reducida durante más de 5 días previos al ingreso y el tratamiento quimioterápico *per se*.

Una vez categorizada como paciente en riesgo nutricional y en riesgo de padecer un síndrome de realimentación, realizamos el cálculo de sus requerimientos nutricionales siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica^(4, 5). Calculamos sus requerimientos energéticos totales a 35 kcal/kg/día, obteniendo 1750 kcal/día y confirmamos el cálculo mediante la fórmula de Harris-Benedict multiplicado por un factor de estrés de 1,5, obteniendo 1722 kcal/día.

Calculamos los requerimientos proteicos a 1,5 g de proteína/kg/día, obteniendo un total de 75 g de proteína/día, lo que equivale a 12 g de nitrógeno al día, y los requerimientos hídricos a 35 ml/kg/día, 1.750 ml/día. Con todos estos cálculos recomendamos suplementación de la ingesta con 600 kcal/día vía oral mediante suplementos nutricionales hiperproteicos e hipercalóricos, hidratación abundante y control de peso diario.

Al día siguiente del ingreso se inició el protocolo de profilaxis antivírica (aciclovir 800 mg/12 h vía oral) y antifúngica (ingreso en habitación con filtro HEPA [*High Efficiency Particulate Air*], fluconazol 200 mg/día vía oral y detección bisemanal de antígeno

galactomanano [AGA] en suero mediante enzimoimmunoensayo Platelia™ Aspergillus EIA [Bio-Rad]), se instauraron medidas higiénico-dietéticas básicas (adecuada higiene oral y comida cocinada o hervida) y se inició el tratamiento de acondicionamiento con esquema BEAM (carmustina 300 mg/m² día 1, etopósido 200 mg/m² y citarabina 100 mg/m²/12 h días 2-5 y melfalán 140 mg/m² día 6).

Durante el acondicionamiento, presentó un episodio de diarrea por la colostomía y una pérdida de 1 kg de peso. El día previo al TAPH, la paciente presentaba aplasia medular completa, por lo que se recomendó, debido a los antecedentes de Crohn con afectación perianal, iniciar antibioterapia endovenosa (ev) de amplio espectro de forma profiláctica (levofloxacino 500 mg/día), dieta absoluta y nutrición parenteral.

En la analítica de control se observó una malnutrición calórica por la aplasia, ya que el valor de albúmina no evidenciaba una malnutrición proteica (40 mg/dl). La función renal y el balance electrolítico eran correctos. Con esta información, se inició la nutrición con 1500 kcal el primer día aumentando hasta 1800 kcal el tercer día y el aporte electrolítico fue el recomendado según las guías en función de los controles analíticos. Al séptimo día, se observó una leve hipopotasemia e hipofosfatemia por lo que suplementamos la nutrición con una cantidad extra de dichos electrolitos. Revisamos el tratamiento concomitante para averiguar si algún fármaco podía contribuir al desequilibrio electrolítico, evidenciando que el fluconazol tiene reportada la hipopotasemia en ficha técnica como una reacción adversa de frecuencia rara⁽⁶⁾. El desequilibrio electrolítico se resolvió y continuamos con la suplementación estándar.

El día 9 post-TAPH, la paciente presentó un episodio de neutropenia febril, por lo que se suspendió el levofloxacino y se inició cobertura empírica de amplio espectro ev con piperacilina/tazobactam 4 g/8 h y amikacina 1 g/24 h, y tratamiento antipirético con paracetamol 1 g/8 h ev. La amikacina se suspendió al tercer día por desaparición de la fiebre y mejoría clínica.

El día 14 post-TAPH, se inicia dieta oral con suplementación de 600 kcal/día mediante suplementos hipercalóricos e hiperproteicos, y se disminuye el aporte calórico de la nutrición parenteral

para favorecer la ingesta oral hasta retirada de la misma. Se suspende el tratamiento antibiótico y se inicia de nuevo tratamiento oral. Al día siguiente, la paciente es dada de alta del hospital.

Actualmente, dos años después del TAPH, la paciente se encuentra en remisión completa de la enfermedad hematológica, pero tuvo que iniciar de nuevo terapia biológica con infliximab a principios del año 2019, un año post-TAPH, por recidiva de la enfermedad de Crohn.

DISCUSIÓN

El cribado nutricional es un proceso que permite identificar a un individuo desnutrido o en riesgo de desnutrición, mientras que la valoración nutricional es una evaluación más completa que permite diagnosticar un síndrome de desnutrición y orientar una intervención terapéutica.

Las guías americanas de Nutrición (ASPEN) recomiendan realizar un cribado nutricional a todos los pacientes oncológicos. Sin embargo, hay pocos datos que respalden el soporte nutricional de estos pacientes de manera rutinaria en ausencia de malnutrición. Dichas guías remarcan el riesgo nutricional de los pacientes candidatos a trasplante hematopoyético con acondicionamiento mieloablativo, por lo que recomiendan la realización de un *screening* a todos los pacientes previo al trasplante⁽⁷⁾.

Las guías europeas, ESPEN, recomiendan evaluar ingesta, peso e IMC en el momento del diagnóstico, y repetir en función de la estabilidad clínica con el fin de detectar alteraciones nutricionales lo antes posible. Las herramientas de cribado deben ser breves, baratas, sensibles y específicas, y las recomendadas por esta sociedad son: el NRS-2002, la *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), la *Malnutrition Screening Tool* (MST) y el *Mini Nutritional Assessment Short Form Revised* (MNA)⁽⁵⁾.

De todas las herramientas de cribado disponibles, en nuestro hospital utilizamos el NRS-2002 por su aplicabilidad en cualquier tipo de patología de paciente hospitalizado, aunque existen herramientas de cribado más adaptadas a paciente oncohematológico, como el *Nutriscore*, herramienta especializada en cribado en paciente oncológico ambulatorio.

Respecto a la valoración nutricional, las guías ASPEN recomiendan soporte nutricional para pacientes en tratamiento activo, con desnutrición y cuando se prevea que la ingesta y/o la absorción de nutrientes van a estar impedidas durante un período de tiempo prolongado, entre 7 y 14 días⁽⁷⁾.

Las guías ESPEN recomiendan realizar una valoración nutricional y posterior intervención y monitorización a todos los pacientes con un *screening* positivo mediante la evaluación de la ingesta, masa muscular, forma física y grado de inflamación sistémica. Tampoco existen herramientas validadas de valoración nutricional, pero las recomendadas por esta sociedad son la VGS y la VGS generada por el paciente⁽⁵⁾.

Otra intervención nutricional que tenemos que realizar los farmacéuticos en estos pacientes es la evaluación del riesgo de síndrome de realimentación. Este síndrome es un proceso fisiopatológico asociado a trastornos de la glucosa y al desequilibrio hidroelectrolítico que involucra principalmente a los iones intracelulares (fosfato, potasio y magnesio). Se asocia con el soporte nutricional (oral, enteral o parenteral) en pacientes con riesgo de desnutrición o con desnutrición severa. La prevalencia es desconocida ya que se trata de una complicación infradiagnosticada. La principal herramienta para evitarlo es realizar una prevención adecuada. Para ello, es necesaria una correcta identificación de los pacientes en riesgo previa a la instauración del soporte nutricional⁽⁸⁾.

En la actualidad, la enfermedad de Crohn es un proceso crónico que no tiene curación. Se postula si el TAPH puede ser una opción de tratamiento curativo en estos pacientes, pero actualmente no hay evidencia suficiente. Lo que sí se ha observado es que tras el trasplante, estos pacientes responden a tratamientos a los que no tenían una respuesta previa⁽⁹⁾.

CONCLUSIÓN

Es importante prevenir la malnutrición en pacientes que ingresan para TAPH mediante la realización de un cribado y una valoración nutricional durante las primeras 24-48 horas del ingreso hospitalario. Actualmente no existe un consenso sobre la vali-

dez de la metodología pero las sociedades expertas en nutrición recomiendan el empleo de diferentes herramientas diagnósticas.

Como farmacéuticos tenemos que ser capaces de prevenir el síndrome de realimentación en este tipo de pacientes mediante una evaluación exhaustiva y un manejo adecuado del inicio del soporte nutricional oral o endovenoso, priorizando la nutrición enteral en pacientes que conservan la función digestiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-96.
2. Luis DAD, Izaola O, Cuéllar L, Terroba MC, Cabezas G, Rojo S, et al. Nutritional assessment: predictive variables at hospital admission related with length of stay. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(4):394-8.
3. Gómez C, Martín G, de Cos AI, Iglesias C, Castillo R. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. Madrid: Editorial You & Us S.A; 2002. 43-56.
4. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of art. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2005;20(4):423-39.
5. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36(1):11-48.
6. Ficha técnica fluconazol (Diflucan®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59672/FT_59672.html. [Consultado: 22 febrero 2020]
7. August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33(5):472-500.
8. Ros I, Rivero de la Rosa MC, López E, Motraís A. Síndrome de realimentación en pediatría: clínica, diagnóstico, prevención y tratamiento. *Acta pediatr Esp.* 2017;75(9-10):e159-163.
9. Brierley CK, Castilla-Llorente C, Labopin M, Badoglio M, Rovira M, Ricart E, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Crohn's disease: a retrospective survey of long-term outcomes from the european society for blood and marrow transplantation. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1097-1103.

NUEVA MÉDULA, NUEVOS RETOS

Laura Gras Martín, Laia López Vinardell
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Revisora

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

INTRODUCCIÓN

El caso que presentamos es el de un paciente pediátrico sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como tratamiento de la artritis reumatoide (AR).

Se trata del primer trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en paciente pediátrico como tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en España.

El TPH es un procedimiento que se utiliza principalmente en el tratamiento de enfermedades hematológicas, aunque también puede realizarse en el caso de algunos tumores sólidos y algunas enfermedades que afectan al sistema inmune. Las células utilizadas para realizar un TPH pueden proceder de médula ósea, de la sangre del cordón umbilical o de sangre periférica. En cualquier caso, es necesario un tratamiento previo a la implantación de las células con quimioterapia denominado acondicionamiento, que puede ser de intensidad reducida o mieloablativo según la intensidad del mismo^(1,2).

Una vez realizado el TPH es necesario que los pacientes reciban tratamiento inmunosupresor para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y profilaxis antiinfecciosa, que se inicia antes del día de la infusión⁽³⁾:

- El tratamiento inmunosupresor se basa en la combinación de un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) o un

Tabla I. Dosis habituales del tratamiento profiláctico antiinfeccioso

DOSIS PROFILÁCTICAS ^(4,5)		
	< 40 KG O < 12 AÑOS	> 40 KG O > 12 AÑOS
Aciclovir	250 mg/m ² /8 h iv	250 mg/m ² /12 h iv
Micafungina	1 mg/kg/24 h iv	50 mg/24 h iv
Sultametoxazol-trimetoprim	750/150 mg/m ² /día repartido cada 12h vo 5 mg (trimetoprim)/kg/día repartido en dos dosis	800/160 mg/24 h vo
Metronidazol	20 mg/kg/día repartido cada 8 h iv	500 mg/8 h iv

IV: intravenoso; VO: vía oral

inhibidor de la vía mTOR (sirolimus) y micofenolato de mofetilo (MMF) y/o corticoides.

- La profilaxis antiinfecciosa comprende el tratamiento profiláctico antivírico, antifúngico y antibiótico, y se basa en aciclovir con el objetivo de cubrir virus herpes simple aunque a dosis altas también puede prevenir el herpes zoster y el citomegalovirus (algunas guías sugieren que si el receptor es negativo para herpes simple, se podría evitar el tratamiento antiviral), micafungina como antifúngico en pacientes de alto riesgo de infección por *Candida* resistente a fluconazol, sulfametoxazol-trimetoprim para cubrir *Pneumocistis* y otros microorganismos como *Toxoplasma*, *Nocardia* y algunas especies de *Plasmodium*, aunque se debería iniciar cuando ya se haya producido la recuperación hematológica por el riesgo de mielosupresión del fármaco y porque el riesgo de infección por *Pneumocistis* suele ser tardía. En general no existe un claro consenso sobre qué profilaxis antibiótica escoger, aunque en nuestro centro se suele iniciar profilaxis para cubrir infecciones por *Pneumococo* con una cefalosporina (preferentemente), un macrólido o una quinolona, junto con metronidazol para cubrir anaerobios. La administra-

ción de inmunoglobulinas inespecíficas a dosis de 0,4 g/kg/15 días en estos pacientes que presentan importantes hipoglobulinemias, puede ayudar a prevenir infecciones bacterianas y a modular el sistema inmune para prevenir la EICH.

Las dosis habituales de los fármacos empleados en la profilaxis antiinfecciosa se resumen en la tabla I.

Al tratarse de una paciente con una enfermedad autoinmune, en el momento del trasplante ya estaba en tratamiento inmunosupresor y recibía profilaxis antiinfecciosa. En este aspecto el papel del farmacéutico fue clave para el manejo, la adecuación y el seguimiento del tratamiento farmacológico.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente de 13 años con AR de evolución rápida con refractariedad a prednisona (1 mg/kg/24 h), tocilizumab, canakinumab y globulina antitimocítica (ATG). Su mayor problema fueron las numerosas complicaciones causadas por los tratamientos: diabetes, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, síndrome de activación macrofágica, síndrome de encefalopatía posterior reversible, reactivación del citomegalovirus (CMV), síndrome linfoproliferativo por reactivación del virus Epstein-Barr y aspergiloma pulmonar.

Por todo ello, se decidió realizar un TPH como otra línea de tratamiento de la AR. El TPH fue alogénico, de médula ósea de donante no emparentado y con una compatibilidad HLA 10/10.

Se realizó un acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina (30 mg/m²/24 h iv x 5 días) y treosulfán (14 g/m²/24 h iv x 3 días). Según el CIBMTR (*Center of International Blood and Marrow Research*) la fludarabina (≤ 160 mg/m² dosis total) es uno de los fármacos más utilizados para el acondicionamiento de intensidad reducida.

En el trasplante alogénico los linfocitos T del donante son los causantes de la EICH, pero existen diversos fármacos inmunomoduladores capaces de reducir la cantidad de linfocitos T. Los más empleados son la globulina antitimocítica (o ATG, suero obtenido de caballos o conejos inmunizados), el alemtuzumab (un anticuerpo con actividad específica frente a los linfocitos) y la ciclofosfamida, fármaco normalmente empleado en el trata-

Tabla II.

PROFILAXIS PROTOCOLIZADA	NUESTRO CASO	RAZÓN
MMF y ciclosporina	MMF y tacrolimus	Antecedente de encefalopatía en un tratamiento previo con ciclosporina
Cefuroxima y metronidazol	Levofloxacino y metronidazol	Antecedente de infección por <i>Pseudomonas</i>
Micafungina	Voriconazol	Cambio de profilaxis a tratamiento por infección activa por <i>Aspergillus</i>
Aciclovir	Valganciclovir	Profilaxis secundaria por reactiva- ción reciente de CMV

miento de acondicionamiento pero que, administrado después del trasplante, elimina la población de linfocitos responsable de la EICH sin afectar a las células madre⁽⁶⁾. En este caso se administró alemtuzumab a dosis de 0,2 mg/kg/24 h durante 5 días.

Debido a los antecedentes previos de la paciente, se realizaron cambios en el tratamiento inicial de inmunosupresión y profilaxis antiinfecciosa respecto al realizado habitualmente por protocolo (Tabla II).

Desde el ingreso de la paciente se monitorizó su tratamiento farmacológico, empezando por la validación y seguimiento del tratamiento de acondicionamiento y, una vez realizado el trasplante, se monitorizó el tratamiento inmunosupresor y antiinfeccioso. En concreto se siguieron de forma estrecha los siguientes problemas farmacoterapéuticos:

SOAP 1: INFECCIÓN POR CMV

Datos objetivos. Profilaxis con valganciclovir (450 mg/12 h vo), 0,03 x 10⁹/L leucocitos, neutrófilos indetectables (<0,01 x 10⁹/L), copias de CMV (Fig. 1).

Evaluación y plan. Al quinto día después del TPH se decidió cambiar valganciclovir 450 mg/12 h vo por aciclovir profiláctico

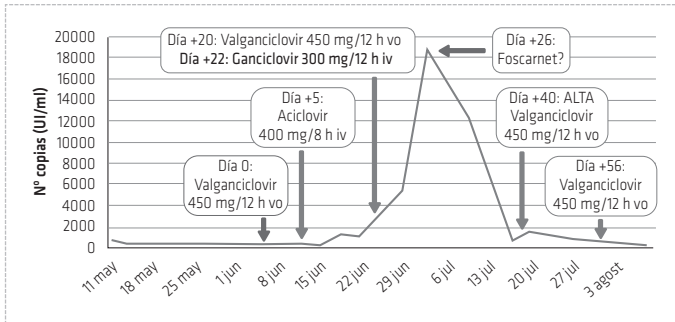


Figura 1. Evolución del número de copias de CMV.

400 mg/8 h iv por tener menor riesgo de pancitopenia y porque la paciente llevaba varias semanas sin copias de CMV en sangre. El día +20 aumentaron las copias y se decidió volver al tratamiento con valganciclovir 450 mg/12 h vo, pero dos días después el aumento de copias fue significativo y se decidió iniciar tratamiento de inducción con ganciclovir intravenoso 5 mg/kg/12 h iv (300 mg/12 h).

Ante un aumento de copias de CMV, incluso en ausencia de síntomas, debe iniciarse tratamiento frente al CMV. Por esta razón es importante vigilar con frecuencia el número de copias (habitualmente se determinan dos veces por semana). En infecciones leves podría iniciarse tratamiento con valganciclovir, pero en casos moderados o graves, o siempre que no esté disponible la vía oral, el fármaco de elección es ganciclovir a dosis de 5 mg/kg/12 h iv.

El tratamiento de inducción se debe mantener hasta obtener una muestra con carga viral indetectable y debe ser un mínimo de dos semanas. El mantenimiento se suele realizar con valganciclovir 900 mg/24 h (dosis de paciente adulto) vo y puede tener una duración de entre 2 semanas a 3 meses.

En los tratamientos con ganciclovir debe monitorizarse la carga viral (como variable de eficacia) así como parámetros de la analítica que podrían indicar toxicidad del fármaco (especialmente función renal y hemograma). Como alternativa, en caso de reacciones adversas o de falta de respuesta, podría plantearse el

tratamiento con foscarnet^(3,7). Otro punto en el que interviene el Servicio es en la preparación del fármaco.

Tras cuatro días con ganciclovir, el número de copias aumentó hasta >18.000 copias de CMV y se planteó la opción de cambiar por foscarnet 60 mg/kg/8 h o 90 mg/kg/12 h. En algunos casos puede realizarse también doble cobertura antivírica (añadiendo foscarnet al tratamiento con ganciclovir), aunque la evidencia que hay sobre ello es que pueden aumentar los efectos secundarios sin mejorar la eficacia de ganciclovir en monoterapia⁽⁷⁾. Se decidió esperar al resultado de la siguiente carga viral, se observó un descenso en el número de copias y se decidió mantener el tratamiento con ganciclovir. En el momento del alta se cambió a pauta de mantenimiento con valganciclovir y posteriormente se mantuvo profilaxis secundaria con este mismo fármaco.

SOAP 2: INFECCIÓN POR *ASPERGILLUS*

Datos objetivos. Tratamiento con voriconazol 300 mg/12 h vo (dosis de mantenimiento) por aspergilosis pulmonar, antígeno de *Aspergillus* en sangre (por enzimoimmunoanálisis) negativo (0,3 copias) (Fig. 2).

Evaluación y plan. En pacientes sometidos a un TPH existe el riesgo de desarrollar aspergilosis pulmonar o aspergilosis invasiva. El diagnóstico se basa en la detección del antígeno del galactomanano en los cultivos del lavado broncoalveolar (BAL) y hemocultivos^(8,9). En el caso de esta paciente, que ya padecía aspergilosis pulmonar, las copias de galactomanano aumentaron después de realizar el TPH, por lo que se añadió anidulafungina 100 mg/día iv al tratamiento con voriconazol 4 mg/kg/12 h iv.

En casos de aspergilosis pulmonar invasiva (IPA) grave refractaria al tratamiento con voriconazol en monoterapia, puede considerarse la biterapia con una equinocandina. El voriconazol inhibe la síntesis de ergosterol de la membrana celular y la equinocandina inhibe la síntesis del β -(1,3)-D-glucano de la pared celular, por lo que la asociación de estos dos antifúngicos haría sinergia alterando la permeabilidad de la membrana celular y produciendo la lisis y la muerte celular⁽⁸⁻¹⁰⁾.

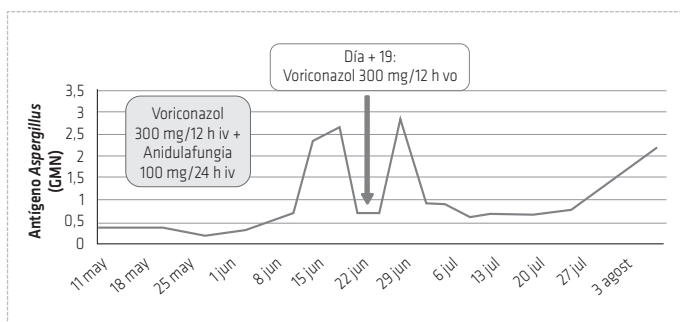


Figura 2. Evolución del número de copias de galactomanano (GMN).

Una vez el paciente ha presentado respuesta al tratamiento iv, y se encuentra clínicamente estable, se puede completar el tratamiento con voriconazol por vía oral. El tratamiento debe mantenerse hasta que las lesiones hayan desaparecido y los factores de riesgo hayan revertido. Debe considerarse la exéresis quirúrgica en caso de lesiones cavitadas únicas, sinusitis, endoftalmitis, lesiones causantes de hemoptisis, invasión de la pared torácica, abscesos en sistema nervioso central (SNC), lesiones contiguas a grandes vasos, pericardio, endocarditis u otras lesiones abordables^(8,11).

En este caso se planteó realizar una exéresis quirúrgica del aspergiloma pulmonar antes de realizar el TPH, pero se desestimó por el alto riesgo quirúrgico, por la inmunodeficiencia y por la localización de la lesión.

El voriconazol es un fármaco de estrecho margen terapéutico y además, en la población pediátrica, se ha observado una mayor variabilidad interindividual en comparación con los adultos, lo cual hace que la monitorización farmacocinética sea una herramienta fundamental para asegurar la eficacia y evitar la toxicidad. Por todo esto se realizó una monitorización semanal de las concentraciones plasmáticas de voriconazol⁽⁴⁾.

Las concentraciones valle deseadas en terapia antimicótica deben estar en el rango 1,5-5 μ g/ml en función del foco. Se recomienda no sobrepasar concentraciones valle de 5 μ g/ml

ya que se han relacionado con neurotoxicidad⁽¹²⁾. En este caso, con la dosis de 4 mg/kg/12 h iv (250 mg/12 h iv) se alcanzaron concentraciones de 2,5 µg/ml. El día +16 las copias de GMN o habían disminuido, por lo que se suspendió el tratamiento con anidulafungina y se mantuvo el tratamiento con voriconazol 300 mg/12 h vo en monoterapia.

Otros aspectos importantes a monitorizar durante el tratamiento con voriconazol, además de las concentraciones plasmáticas y los resultados del GMN, son las interacciones, la función hepática, la función visual o el ajuste de dosis en terapia secuencial. También es importante informar al paciente de las precauciones frente al sol.

SOAP 3: PROFILAXIS DEL EICH Y MONITORIZACIÓN DE INMUNOSUPRESORES

Datos objetivos. Tratamiento con prednisona 50 mg/24 h vo, tratamiento con voriconazol 300 mg/12 h vo, 3340×10^6 /L leucocitos, 2540×10^6 /L neutrófilos, 99×10^9 /L plaquetas, afebril, tensión arterial 103/70 mmHg, glicemia 72 mg/dl, magnesio 0,75 mmol/L.

Evaluación y plan. El tratamiento inmunosupresor indicado en este trasplante era la combinación de ciclosporina y micofenolato de mofetilo. No obstante, la paciente ya había recibido ciclosporina por la AR y le causó encefalopatía (incidencia descrita del 1-5%⁽⁵⁾), por lo que se decidió iniciar tratamiento con tacrolimus y micofenolato, y suspender paulatinamente la prednisona que tomaba de base por su AR. Según el protocolo de nuestro centro, en esta paciente estaría indicada la pauta inicial de tacrolimus de 0,03 mg/kg/día en infusión continua iv. Sin embargo, teniendo en cuenta el tratamiento concomitante con voriconazol y sabiendo que este inhibe su metabolismo, se recomendó iniciar el tacrolimus a la mitad de dosis (0,015 mg/kg/24 h) y realizar controles farmacocinéticos a partir del tercer día de tratamiento. Por tanto, finalmente inició tacrolimus 0,9 mg en infusión continua iv de 24 horas y micofenolato de mofetilo 850 mg/8 h (15 mg/kg/8 h) iv.

Se determinaron concentraciones de tacrolimus cada 2-3 días buscando niveles objetivo entre 5 y 10 µg/L. En la monitorización del tratamiento se siguió la evolución de los signos y síntomas de

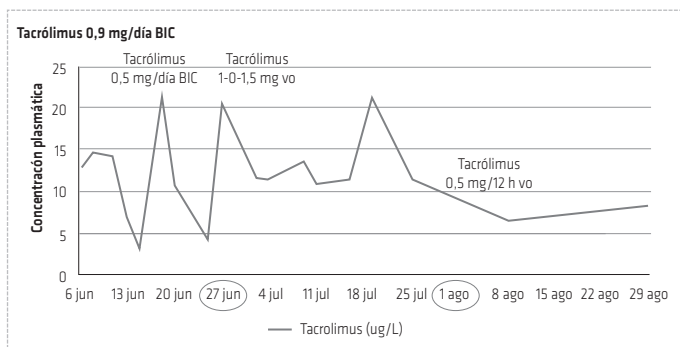


Figura 3. Monitorización farmacocinética: concentraciones plasmáticas de tacrolimus (ug/L).

EICH (para valorar la eficacia del tratamiento) y se vigiló la posible toxicidad. El tacrolimus puede producir con frecuencia hipertensión arterial e hipomagnesemia (incidencia descrita >10 %)⁽⁵⁾. En concreto la paciente tuvo que iniciar tratamiento con amlodipino 5 mg/24 h vo y Magnogene® 2 comp./8 h vo junto con una ampolla de sulfato magnésico/24 h iv (en total 38 mEq/24 h). En caso de seguir con tensiones altas bajo tratamiento con amlodipino, se podría haber añadido a la pauta hidralazina 0,1-0,2 mg/kg/dosis cada 4-6 h (máximo 20 mg/día) aunque no fue necesaria.

Es especialmente importante tener en cuenta la baja biodisponibilidad oral del tacrolimus (20-25%⁽¹³⁾) a la hora de realizar un cambio en la vía de administración. Al pasar de vía intravenosa a vía oral se debe cuatuplicar la dosis que se le administraba en el momento del cambio. En este caso, considerando el ajuste de dosis necesario en el momento del cambio y las presentaciones disponibles por vía oral, se pasó de 0,5 mg/24 h iv a 2,5 mg/24 h vo repartido en dos tomas (1-0-1,5 mg vo).

A pesar de la doble terapia inmunosupresora, se sospechó de EICH intestinal durante el ingreso y se añadió tratamiento con budesonida vía oral, corticoide que no se absorbe y que por lo tanto hace acción local. Las dosis no están descritas para esta indicación pero son similares a las utilizadas en enfermedad de Crohn. En este caso se inició budesonida 6 mg/24 h vo y cuando se suspendió la pauta, se hizo de manera gradual.

El tratamiento con micofenolato de mofetilo se mantuvo con la misma pauta 40 días, momento en el que se inició la disminución gradual (durante 20 días).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El abordaje multidisciplinar del paciente trasplantado es esencial. La quimioterapia de acondicionamiento previa, la profilaxis inmunosupresora y la antiinfecciosa, son tres puntos clave que pueden condicionar el buen implante de las células trasplantadas, evitar el EICH así como infecciones graves en estos pacientes inmunodeprimidos.

Estos pacientes son candidatos a un seguimiento estrecho por el riesgo de interacciones y efectos secundarios que estos tratamientos pueden causar con frecuencia. También es necesaria la monitorización farmacocinética de algunos inmunosupresores y antiinfecciosos como el tacrolimus y el voriconazol en este caso. Al ser pacientes que inicialmente pueden no tolerar la vía oral, debemos conocer la biodisponibilidad de todos los fármacos para recomendar la dosis equivalente en caso de cambio de vía de administración.

En el caso de pacientes pediátricos deben revisarse de forma especial las dosis, que suelen depender de variables antropométricas, así como las indicaciones y la evidencia sobre la eficacia de los tratamientos. En este aspecto es fundamental una buena revisión de la bibliografía disponible, de la experiencia clínica así como la valoración integral del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. EBMT/ESID Guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies (updated). Disponible en: <https://www.ebmt.org/ebmt/documents/esid-ebmt-hsct-guidelines-2017>
2. Alexander, T., Farge, D., Badoglio, M., Lindsay, J. O., Muraro, P. A., & Snowden, J. A. (2018). Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases – Clinical experience and mechanisms. *J Autoimmun.* 2018; 92: 35-46.
3. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [published correction appears in *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(2):294]. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15 (10):1143-1238.

4. Pediaemecum [base de datos en Internet]. Fecha de acceso 26/02/2020. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediaemecum>
5. UpToDate. [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Fecha de acceso 26/02/2020. Disponible en: www.uptodate.com
6. Guía del trasplante de médula ósea para el paciente. Fundación Josep Carreras contra la leucemia. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/guiatrasplante>
7. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN. 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019; 19 (8): e260-e272.
8. Patterson, T.F., Thompson, G.R., Denning, D.W., Fishman, J.A., Hadley, S., Herbrecht, R., Bennett, J.E. (2016). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 15; 63 (4): e1-e60.
9. Ullmann, A.J., Aguado, J.M., Arikan-Akdogan, S., Denning, D.W., Groll, A.H., Lagrou, K., Verweij, P.E. (2018). Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 Suppl 1: e1-e38.
10. Mourad, A., & Perfect, J. R. (2018). Tolerability profile of the current antifungal armoury. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (suppl_1): i26-i32.
11. Infecció fúngica invasiva a pediatria: infecció per fongs filamentosos. Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències de pediatria. Projecte PROA NEN. Institut Català de la Salut, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona, Generalitat de Catalunya. Edició: febrer de 2019.
12. Hamada, Y., Tokimatsu, I., Mikamo, H., Kimura, M., Seki, M., Takakura, S., Takesue, Y. (2013). Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013; 19 (3): 381-392.
13. Prograf®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63189/FT_63189.html

