

# **Casos clínicos de Residentes EN FARMACIA HOSPITALARIA**

Curso de formación continuada 2022-23 de la  
Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

*Coordinadores:*

Alejandro Sanjuán Belda  
Laura Cardona Roca  
Helena Suñer Barriga  
Mònica Gómez Valent  
Edurne Fernández de Gamarra Martínez





## Coordinadores

**Alejandro Sanjuán Belda**

Vocal de residentes de la SCFC (2021-2023)

**Laura Cardona Roca**

Vocal de residentes de la SCFC (2022-2024)

**Helena Suñer Barriga**

Vocal de residentes de la SCFC (2023-2025)

**Mònica Gómez Valent**

Vicepresidenta de la SCFC y coordinadora del *Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia*

**Edurne Fernández de Gamarra Martínez**

Presidenta de la SCFC y directora del *Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia*

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.

ISBN: 978-84-09-68142-6

Edición: Laura Cardona Roca y Helena Suñer Barriga.

# INTRODUCCIÓN

La Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC) siempre ha apostado por la formación continuada y por el fomento del conocimiento que permite la práctica de la farmacia clínica y la atención farmacéutica. En este marco, el intercambio de experiencia mediante la presentación y posterior publicación de casos clínicos como los que recoge este libro es una herramienta que permite la difusión del conocimiento en nuestro ámbito profesional.

Este libro de casos clínicos plasma la actividad docente realizada en las sesiones del Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia 2022-2023, celebrado en la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, y que desde 2018 está acreditado por la Fundació Institut Interuniversitari InterAc Salut. Esta publicación tiene ya una consolidada trayectoria y nos alegra poder mantener esta iniciativa que cada año ve la luz 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.

La formación continuada es una actividad fundamental y necesaria en el ámbito sanitario para poder proporcionar un servicio de calidad a los pacientes y a la sociedad. La actualización en el ámbito de la farmacoterapia es un reto, con continuas novedades y con la generación de nuevas evidencias. Esto obliga a la actualización tanto de conocimientos como de habilidades y actitudes en un entorno complejo y cambiante. Por todo esto uno de los objetivos prioritarios de la SCFC es 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.

Los casos clínicos son un recurso didáctico enmarcado dentro del aprendizaje basado en problemas, una metodología que permite una participación activa por parte de los alumnos y

que integra el análisis del problema y la aplicación de conocimientos para su resolución, junto con la evaluación de los recursos empleados. En el ámbito de la farmacoterapia el desarrollo de un caso clínico puede ayudar además a comprender la práctica clínica y el manejo de la incertidumbre. Los casos clínicos permiten la comprensión del diagnóstico, así como los tratamientos empleados. Suponen una oportunidad para revisar las opciones farmacoterapéuticas, la resolución de problemas y las opciones de seguimiento y monitorización.

Los casos aquí publicados han sido seleccionados y desarrollados por compañeros de distintos hospitales docentes catalanes y están planteados con un enfoque práctico. Abarcan distintas áreas terapéuticas y pueden servir como fuente de estudio o de consulta. Me gustaría agradecer a todos los autores y revisores el esfuerzo que han realizado para dar continuidad a este proyecto y la ilusión, dedicación y compromiso con la formación que esta publicación representa.

Desde la SCFC seguiremos apostando por la formación continuada para impulsar nuestras actividades asistenciales, docentes e investigadoras y de esta forma contribuir al desarrollo profesional de los farmacéuticos mediante el desarrollo de competencias clínicas.

Deseo que disfruten y aprendan con la lectura de los casos aquí recogidos, que sirvan para crecer e intercambiar experiencias y que a esta edición sigan otras muchas con las que podamos seguir aprendiendo.

**Edurne Fdez de Gamarra Martínez**

*Presidenta de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica*

*Directora del Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia*

# ÍNDICE

CASO CLÍNICO 1. Manejo farmacoterapéutico de una reacción infusional a cetuximab .....	7
CASO CLÍNICO 2. Manejo de la intoxicación por metotrexato .....	15
CASO CLÍNICO 3. ¿Puede un cóctel salvarte la vida? .....	23
CASO CLÍNICO 4. De la epilepsia al lupus, nada es lo que parece .....	30
CASO CLÍNICO 5. Manejo y tratamiento de un recién nacido con síndrome de Shone .....	38
CASO CLÍNICO 6. Intoxicación por opioides y benzodiacepinas.....	44
CASO CLÍNICO 7. Paciente con esclerosis múltiple. Rebote tras suspensión de fingolimod	50
CASO CLÍNICO 8. Domando la espondiloartritis rebelde: a propósito de un caso.....	57
CASO CLÍNICO 9. Necrólisis epidérmica tóxica secundaria a fármacos antipalúdicos .....	65
CASO CLÍNICO 10. Infección bronquial crónica por micobacteria no tuberculosa .....	72
CASO CLÍNICO 11. Infecciones oportunistas en pacientes con vih .....	79
CASO CLÍNICO 12. Papilomatosis respiratoria recurrente .....	87
CASO CLÍNICO 13. Una dulce infección.....	95
CASO CLÍNICO 14. Síndrome de intestino corto: a propósito de un caso.....	102

## CASO CLÍNICO 1

# MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DE UNA REACCIÓN INFUSIONAL A CETUXIMAB

**Carla Esteban González, Leonor Sánchez Dorrego**

Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona

*Revisora*

**Neus Pons Llobet**

Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona

---

### INTRODUCCIÓN

El caso clínico desarrollado a continuación trata de un paciente diagnosticado de carcinoma escamoso de orofaringe, que desarrolló una reacción relacionada con la infusión del tratamiento oncológico cetuximab. Están descritas posibles reacciones adversas que pueden desencadenarse durante la infusión de cetuximab o posterior a ella. Por lo tanto, resulta importante conocer las características de éstas y su manejo para garantizar un tratamiento efectivo y seguro.

Aunque es preferible evitar una nueva provocación con cetuximab después de una reacción grave a la infusión, ésta podría ser la única opción disponible, si se han agotado otros regímenes de quimioterapia. Presentamos el primer caso exitoso en el servicio de farmacia de un hospital de segundo nivel de un régimen de desensibilización para cetuximab en un paciente que presentó una reacción de hipersensibilidad a cetuximab y en el que era necesario continuar con dicho tratamiento.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 78 años que acude a urgencias por odinofagia de dos meses de evolución y otalgia refleja derecha. A la exploración física muestra hipertrofia amigdalar derecha y de base de la lengua. Como pruebas complementarias se realiza una biopsia amigdalar e inmunohistoquímica p16, TAC cervical y PET-TAC confirmatorio.

### ANTECEDENTES MÉDICOS

- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Insomnio
- En tratamiento con zolpidem 10mg/24h, omeprazol 20mg/24h, atorvastatina 40mg/24h, amitriptilina 10mg/24h, hidroclorotiazida 50mg/24h

## ANTEDECENTES PERSONALES

- No fumador, sin hábitos tóxicos
- Sin alergias medicamentosas

## ANTECEDENTES FAMILIARES

- Madre fallecida a los 50 años de neoplasia de útero.

## ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente es diagnosticado de carcinoma escamoso de orofaringe, T3N2M0, p16 positivo, por lo que es candidato para iniciar radioterapia (RT) junto con cetuximab con intención radical.

Inicia con una primera dosis de inducción de 400 mg/m<sup>2</sup> de cetuximab intravenoso que se perfunde durante 2 horas y una primera dosis de mantenimiento semanal de 250 mg/m<sup>2</sup> de cetuximab perfundido durante 1 hora, con buena tolerancia. Sin embargo, en la segunda dosis de mantenimiento presenta una reacción infusional moderada/grave a los treinta minutos del inicio de la perfusión.

### PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO:

**Reacción infusional inmediata (en la tercera semana de tratamiento) a cetuximab**

#### *Subjetivo*

*Flushing*, dolor agudo en los pies, temblor y dificultad respiratoria.

#### *Objetivo*

Fiebre (> 38° C).

#### *Evaluación*

Las reacciones infusionales (RI) son respuestas impredecibles que pueden aparecer con la infusión del tratamiento. No están relacionadas con la acción farmacológica ni con la toxicidad del fármaco.

Las manifestaciones clínicas pueden ser: prurito, urticaria, rash, angioedema, broncoespasmo, disnea, alteraciones en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca, dolor abdominal, náuseas y vómitos e incluso, en los casos más graves, dolor en el pecho, angina y anafilaxis.

Según el grado de severidad de la reacción se pueden clasificar en: leves (grado 1), moderadas (grados 2 y 3) o severas (grado 4). El manejo es diferente según dicha clasificación, tal y como se muestra en la tabla I.

Grado	Descripción	MANEJO	Dosis cetuximab
1	Rash transitorio Fiebre > 38°C	Disminuir tasa de infusión 50%	Mantener reducción del 50%
2	Urticaria Fiebre > 38°C Broncoespasmo asintomático	Parar infusión. Administrar broncodilatadores. Reanudar infusión si RI resuelta o disminución a G.1	Primera vez: reducción 50%. Segunda vez: igual o > G.2 a pesar de la reducción al 50%, discontinuar.
3	Broncoespasmo sintomático +/- urticaria Edema alérgico	Parar y desconectar infusión. Administrar epinefrina, broncodilatadores, anti-H1, glucocorticoides, fluidos IV, vasopresores y O2.	Discontinuar cetuximab
4	Anafilaxia	Igual G.3	Igual G.3

Tabla 1. Clasificación de las reacciones infusionales

Para disminuir la incidencia y/o severidad de la reacción se puede considerar la administración de premedicación con antihistamínicos, que reducen el efecto de histamina liberada por mastocitos, y corticoídes, que suprimen la función proinflamatoria de muchas células inmunes. Si a pesar del uso de premedicación se produce una reacción infusional, se actuará dependiendo del grado de severidad:

- Si es de intensidad leve/moderada, se aumentará la premedicación o se disminuirá la velocidad de infusión.
- En el caso de ser una RI moderada/severa, se recomienda discontinuar tratamiento o plantear la desensibilización (si no existe alternativa).

La desensibilización es un proceso que trata de inducir un estado de tolerancia temporal al fármaco antigénico mediante la reintroducción gradual de pequeñas cantidades hasta alcanzar dosis terapéuticas. Permite continuar con el tratamiento causante de la RI cuando no existe otra alternativa.

No existe un protocolo estándar de desensibilización, dependerá de las comorbilidades del paciente, de la severidad de la reacción infusional y del fármaco. Hay muchas modalidades, pero la mayoría se basan generalmente en la elaboración de tres soluciones estándar que se administran en doce pasos aumentando progresivamente la velocidad de infusión y su concentración. El periodo total de administración resultante es de 6-8h. Es importante señalar que se logra la misma efectividad de tratamiento que con la administración estándar del fármaco.

### Plan

Debido a la sintomatología que presenta el paciente a los treinta minutos de haber iniciado el tratamiento, se decide parar y desconectar la infusión con cetuximab. Se administra hidrocortisona, dexclorfeniramina, oxígeno y sueroterapia. El paciente permanece ingresado en el hospital y es dado de alta a las 24 horas por buena evolución.

El paciente sufre una reacción infusional grado 3 y, tal y como se expone en la tabla I, según las recomendaciones de las guías es conveniente discontinuar el tratamiento y cambiar de régimen de quimioterapia. Sin embargo, al no existir una alternativa terapéutica mejor para el paciente y de manera consensuada con el equipo médico de oncología, se decide, finalmente, continuar con el mismo tratamiento administrando el fármaco mediante el siguiente protocolo de desensibilización:

Tiempo	Tasa de infusión (%)	Velocidad de infusión	Comentarios
<b>Pretratamiento/dosis inicial</b>	cetuximab 20 mg ev durante 10'	cetuximab 20 mg ev durante 10'	Observar durante 30'
<b>0-2h</b>	10 % de la vel. usual	13,0 ml/h	Observar cada 30'
<b>2-2,5h</b>	25 % de la vel. usual	33,0 ml/h	Observar cada 30'
<b>2,5-3h</b>	50 % de la vel. usual	66,0 ml/h	Observar cada 30'
<b>&gt; 3h</b>	Vel. de infusión usual	133,0 ml/h	Observar cada 30'

Tabla 2. Protocolo de desensibilización de la infusión con cetuximab.

En la cuarta semana de tratamiento, el paciente recibe cetuximab a dosis estándar de mantenimiento (250 mg/m<sup>2</sup>) a una velocidad de infusión incremental añadiendo previamente la siguiente medicación: prednisona 50 mg vía oral a las 24 h, 12 h, 3 h y 30 minutos previos a la infusión. La tolerancia fue excelente.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC) se define como el conjunto de tumores malignos que surgen de las superficies mucosas ubicadas en el tracto aerodigestivo superior (senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad bucal, fosas nasales). En España, el CECC representa el 5% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en adultos. El factor de riesgo más importante sigue siendo el consumo de tabaco y alcohol, pero la infección por el virus del papiloma humano (VPH) como factor etiológico del carcinoma escamoso de orofaringe (CEOFO) está aumentando en todo el mundo, con una prevalencia que se estima entre el 30%-35%.

La guía ESMO 2020 recomienda encarecidamente la evaluación del VPH mediante inmunohistoquímica (IHC) de p16 en todos los pacientes con diagnóstico reciente de CEOFO. La p16 es una proteína intracelular presente en la mayoría de los tumores positivos para VPH, pero también en algunos negativos para VPH.

Para el diagnóstico de VPH es necesario un marcador directo, es decir, la detección del ADN del VPH mediante PCR. Sin embargo, esta técnica es costosa y no siempre está disponible en los servicios hospitalarios, por lo que la detección de la **p16 mediante IHC** se considera un **biomarcador subrogado fiable** de positividad del VPH en el caso del CEOFO, a pesar de que se produzcan entre un 10% y un 15% de falsos positivos.

La importancia de la detección del virus radica en que existen diferencias clínicas y pronósticas entre los dos grupos de CEOFO según su relación etiológica con el VPH. El valor pronóstico de

p16 sólo se ha observado en el carcinoma escamoso orofaríngeo, por lo que para el resto de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, la determinación del estado de p16 no es obligatorio. La tasa de supervivencia es mucho mayor en los pacientes VPH-positivos. Los pacientes con mejor pronóstico son aquellos que presentan una positividad dual (p16 y DNA del virus positiva).

El tratamiento para el CEOF recomendado por las principales guías clínicas (SEOM, ESMO, ASCO, BCCANCER, NCCN) contempla la terapia concomitante de radioterapia junto con cetuximab. Si bien las guías no lo consideran tratamiento de primera elección, esta combinación con cetuximab se podría considerar, siempre junto con radioterapia, como alternativa en pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia o son refractarios a ella. Además, la indicación en ficha técnica de cetuximab incluye el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en combinación con radioterapia (RT) para la enfermedad localmente avanzada.

En la revisión de algunos ensayos clínicos, cabe destacar el estudio ARTSCAN 3 que compara quimioterapia con cisplatino junto con radioterapia (CRT) versus radioterapia (RT) junto con cetuximab en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en estadio localmente avanzado y concluye que cetuximab es inferior a cisplatino en cuanto al control locorregional para el tratamiento concomitante con RT. Posteriormente, el estudio BONNER del 2006 concluye que la RT con cetuximab concomitante demuestra una mejoría en el control locorregional, la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (SG) en comparación con la RT sola. En 2009 se realiza otro estudio posterior en el que se comprueba que cetuximab más radioterapia mejora significativamente la supervivencia global a los 5 años en comparación con la radioterapia sola. La literatura consultada garantiza que el tratamiento con cetuximab+RT es la mejor opción terapéutica para el paciente.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y tiene una mayor afinidad que los ligandos naturales. Además, inhibe competitivamente la unión a los ligandos endógenos. Cetuximab ejerce una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

El EGFR se expresa de forma habitual en las células de los distintos tejidos del organismo, pero en muchas células tumorales la expresión de EGFR suele ser mucho mayor. Los efectos biológicos del bloqueo del EGFR impactan en todas las funciones celulares implicadas en el crecimiento y la metástasis tumoral, como la proliferación celular, la supervivencia celular, la reparación del ADN, la angiogénesis tumoral, la motilidad celular y la invasión celular.

A pesar de que la terapia dirigida presenta menor índice de toxicidad que la quimioterapia, los anticuerpos monoclonales no están exentos de efectos adversos. Las reacciones cutáneas son las más frecuentes y aparecen en el 80% de los casos. Suele aparecer también hipomagnesemia en más del 10% de los pacientes. Las reacciones infusionales, que afortunadamente en la gran mayoría de los casos suelen ser de carácter leve/moderado, también aparecen con asiduidad.

Casi todos los antineoplásicos tienen potencial para producir una RI, pero determinados grupos

están asociados a un mayor riesgo. La incidencia de reacciones infusionales con algunos anticuerpos monoclonales como rituximab, cetuximab, trastuzumab, bevacizumab o panitumumab es muy variable. En el caso concreto de cetuximab, al tratarse de un anticuerpo monoclonal químérico, existe una **incidencia de reacción infusional del 90%** en la primera infusión, seguida de un 19% de probabilidad de aparición de dicha reacción en infusiones sucesivas. Entre un 2-5% de las reacciones infusionales pueden llegar a ser severas.

Las reacciones infusionales relacionadas con cetuximab pueden estar mediadas por IgE o inducidas por liberación de citoquinas. La mayoría de estas reacciones ocurren en pacientes que han preformado anticuerpos IgE contra la porción de galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa presente en la cadena pesada del fragmento Fab de la molécula de cetuximab recombinante. No se conoce el mecanismo molecular del efecto de la desensibilización al fármaco, pero posiblemente consista en la saturación de los receptores de IgE al aplicar el fármaco en dosis graduales, evitando la degranulación de mastocitos y liberación de mediadores.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de elección para pacientes diagnosticados de carcinoma orofaríngeo es la radioterapia combinada con quimioterapia. Esta terapia puede ocasionar diversas reacciones adversas que pueden resultar graves si no se tratan adecuadamente. Por ello resulta de vital importancia saber cómo detectarlas para poder actuar correctamente.

El paciente recibe tratamiento con cetuximab (junto a radioterapia) cuyas reacciones adversas más frecuentes son erupciones cutáneas, reacciones infusionales e hipomagnesemia. Las reacciones infusionales relacionadas con cetuximab pueden clasificarse en diferentes grados de gravedad, lo cual marcará los pasos a seguir. Ante una reacción infusional de grado 3 es recomendable cambiar de tratamiento o, si no existe alternativa, como sucede en el caso del paciente, valorar implantar un protocolo de desensibilización para la infusión de cetuximab.

El papel del farmacéutico hospitalario en la creación de protocolos de desensibilización es clave para garantizar la correcta validación, diseño, elaboración y administración de las diferentes diluciones de las que consta el protocolo de desensibilización, con tal de maximizar el éxito terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. Ficha técnica. Ámsterdam, Países Bajos. Merck Europe B.V; Mayo 2022. Accedido en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04281003/FT\\_04281003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04281003/FT_04281003.html) en septiembre 2023.
2. British Columbia Cancer Agency (BCCANCER). BC Cancer Protocol Summary for Combined Cetuximab and Radiation Treatment for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Mayo 2021. Accedido en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/chemotherapy-protocols/head-neck> en octubre 2023.
3. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, Bruce JY, Busse PM, Caudell JJ, Cmelak AJ, Colevas AD, Eisele DW, Fenton M, Foote RL, Galloway T, Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, Jimeno A, Leizman D, Maghami E, Mell LK, Mittal BB, Pinto HA, Ridge JA, Rocco JW, Rodriguez CP, Shah JP, Weber RS, Weinstein G, Witek M, Worden F, Yom SS, Zhen W, Burns JL, Darlow SD. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Jul;18(7):873-898. doi: 10.6004/jnccn.2020.0031. PMID: 32634781.
4. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, Trigo J, Chaves M, García-Castaño A, Cruz J. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021 May;23(5):913-921. doi: 10.1007/s12094-020-02533-1. Epub 2021 Feb 26. Erratum in: *Clin Transl Oncol.* 2021 Mar 11;: PMID: 33635468; PMCID: PMC8057973.
5. Machiels JP, René Leemans C, Goliński W, Grau C, Licitra L, Gregoire V; EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1462-1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33239190.
6. Zhang N, Erjala K, Kulmala J, Qiu X, Sundvall M, Elenius K, Grénman R. Concurrent cetuximab, cisplatin, and radiation for squamous cell carcinoma of the head and neck in vitro. *Radiother Oncol.* 2009 Sep;92(3):388-92. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.019. Epub 2009 May 15. PMID: 19447510.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567-78. doi: 10.1056/NEJMoa053422. PMID: 16467544.
8. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, Haugen Cange H, Hammarstedt-Nordenvall L, Reizenstein J, Nyman J, Abel E, Friesland S, Sjödin H, Carlsson H, Söderkvist K, Thomasson M, Zackrisson B, Nilsson P. ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Jan 1;39(1):38-47. doi: 10.1200/JCO.20.02072. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052757; PMCID: PMC7771720.

9. Suton P, Skelin M, Rakusic Z, Dokuzovic S, Luksic I. Cisplatin-based chemoradiotherapy vs. cetuximab-based bioradiotherapy for p16-positive oropharyngeal cancer: an updated meta-analysis including trials RTOG 1016 and De-ESCALaTE. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 May;276(5):1275-1281. doi: 10.1007/s00405-019-05387-8. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30887169.
10. Saif MW, Syrigos KI, Hotchkiss S, Shanley J, Grasso J, Ferencz TM, Syrigos K, Shah MM. Successful desensitization with cetuximab after an infusion reaction to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Dec;65(1):107-12. doi: 10.1007/s00280-009-1009-6. Epub 2009 May 5. PMID: 19415280.
11. Jerath MR, Kwan M, Kannarkat M, Mirakhur B, Carey L, Valgus J, Platts-Mills TA, Tarrant TK. A desensitization protocol for the mAb cetuximab. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jan;123(1):260-2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.046. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19022494.
12. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, Schellongowski P; Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care.* 2017 Apr 14;21(1):89. doi: 10.1186/s13054-017-1678-1. PMID: 28407743; PMCID: PMC5391608.
13. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Review of hypersensitivity reactions to antineoplastic agents. *Farm Hosp.* 2012 May-Jun;36(3):148-58. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2011.02.004. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22484106.
14. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs.* 2010 Apr;14(2):E10-21. doi: 10.1188/10.CJON.E10-E21. PMID: 20350882.
15. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv100-iv118. doi: 10.1093/annonc/mdx216. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv260. PMID: 28881914.
16. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, Murphy BA, Satinover SM, Hosen J, Mauro D, Slebos RJ, Zhou Q, Gold D, Hatley T, Hicklin DJ, Platts-Mills TA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13;358(11):1109-17. doi: 10.1056/NEJMoa074943. PMID: 18337601; PMCID: PMC2361129.

## CASO CLÍNICO 2

# MANEJO DE LA INTOXICACIÓN POR METOTREXATO

***Metotrexato en 4 horas en Linfoma Difuso de Células Grandes de tipo B con afectación en el SNC***

**Danae Anguita Domingo, Javier Santander Reboreda**

Hospital Universitario Vall Hebrón, Barcelona

*Revisora*

**Carla Alonso Martínez**

Hospital Universitario Vall Hebrón, Barcelona

---

### INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo de linfoma más frecuente y constituye el 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin. Su incidencia aumenta con la edad y se localiza predominantemente en los tejidos linfoides. Se trata de un linfoma agresivo de rápido crecimiento y su presentación clínica suelen ser adenopatías, principalmente en cuello o abdomen. Aproximadamente un tercio de los casos tienen afectación extramedular. Por su rápida progresión el tratamiento suele ser iniciado en el momento del diagnóstico.

El tratamiento estándar de primera línea suele ser inmunoquimioterapia sistémica con el esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metilprednisolona) al que se le incorpora habitualmente rituximab (anti CD20) que mejora la supervivencia sin aumentar la toxicidad. En pacientes con riesgo elevado de recaída al SNC se recomienda metotrexato (MTX) intravenoso (dos infusiones de  $3\text{g}/\text{m}^2$  cada 2-3 semanas) al finalizar el tratamiento sistémico, si hay afectación testicular se asocian 4-6 ciclos de MTX intratecal. En el caso de que el paciente presente afectación del SNC se recomiendan altas dosis de MTX intravenoso ( $>3\text{g}/\text{m}^2$  en 3-4h) para alcanzar niveles citotóxicos en líquido cefalorraquídeo.

El MTX es un fármaco que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa, clave en el metabolismo del ácido fólico, impidiendo la síntesis de ácidos nucleicos. La toxicidad del MTX que más impacto tiene en la vida de los pacientes es el fallo renal agudo, que puede ocurrir tanto en población pediátrica como en adultos.

La glucarpidasa (CPG2) es un tratamiento indicado para reducir la concentración tóxica de MTX plasmático en adultos y niños con retraso en la eliminación de MTX o en riesgo de toxicidad por MTX. Se trata de una enzima bacteriana recombinante que inactiva el MTX y los folatos mediante hidrólisis lo que provoca una disminución rápida de las concentraciones; lo descompone en metabolitos no citotóxicos que se eliminan por el hígado. Los efectos

adversos más comunes son náuseas, vómitos, hipotensión y parestesia. Aproximadamente el 17% de los pacientes desarrollan anticuerpos contra CPG2.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente de 71 años de edad, diagnosticado de un linfoma cerebral primario en abril de 2007. Realiza tratamiento de primera línea según protocolo EORT (MTX, teniposido, carmustina y dexametasona, asociado a tratamiento intratecal y radioterapia holocraneal), alcanzando respuesta completa mantenida durante 5 años. Presenta una primera recaída cerebral en septiembre de 2012, por lo que realiza tratamiento de segunda línea con esquema VIA (etopósido, citarabina e ifosfamida) durante tres ciclos sin alcanzar respuesta completa.

En 2013 presenta progresión cerebral por lo que realiza una tercera línea de tratamiento con el esquema R-TT (rituximab, temozolomida, topotecan) durante 6 ciclos alcanzando respuesta completa y consolidando respuesta con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en octubre de 2013. Mantiene respuesta hasta febrero de 2022.

En febrero de 2022 se diagnostica LDCGB fenotipo no centro germinal estadio IV A, a raíz de biopsia de masa pre esternal con afectación del SNC. Por este motivo se propone iniciar tratamiento con R-CHOP y MTX endovenoso en perfusión de 4 h con la previsión de realizar 6 ciclos de tratamiento, en los que deberá ingresar alrededor de 4-10 días para la confirmación de correcta eliminación del MTX y para hidratación continua.

### PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:

#### Possible error de dosificación de metotrexato intravenoso en 4 horas

##### *Subjetivo*

El paciente ingresa para administración de tratamiento con R-CHOP el 13/4/2022 sin ninguna incidencia y MTX intravenoso ( $3000 \text{ mg/m}^2$ ) en 4h el 14/4/2022. Paciente consciente y orientado con ciertos síntomas neurológicos como marcha lateralizada y diploidía por la afectación en SNC.

##### *Objetivo*

Al ingreso el paciente presenta una creatinina 0.9 mg/dL, filtrado glomerular de 76 mL/min por Cockcroft-Gault.

##### *Análisis*

Desde la Unidad de Farmacia Oncohematológica (UFO) el día anterior a la administración de MTX se contacta indicando valorar el ajuste de dosis de MTX por función renal. Existe bibliografía que recomienda ajustar el MTX en regímenes de altas dosis, como es nuestro caso, cuando es igual o inferior a 80 mL/min. Siguiendo estas recomendaciones tanto de las guías EVIQ como de las BC Cancer, habría que ajustar la dosis al 75%.

### Plan

El equipo de Hematología decide no ajustar la dosis, se administra MTX a dosis plenas, es decir, a  $3000 \text{ mg/m}^2$ .

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II

### Insuficiencia renal aguda orientada como nefrotoxicidad secundaria a MTX

#### Subjetivo

Náuseas, persiste diploidía. Hemodinámicamente estable, afebril. Niega algias.

#### Objetivo

A las 24h de la infusión las concentraciones plasmáticas de MTX fueron de  $40,37 \text{ } \mu\text{mol/L}$  y la creatinina sérica  $2,4 \text{ mg/dL}$ , siendo la creatinina basal de  $0,9 \text{ mg/dL}$ . Ante estos resultados analíticos, el equipo de Hematología consulta a la UFO la posibilidad de iniciar tratamiento con CPG2, sustentando su petición en base a una imagen que nos muestran (*Figura 1*) de umbral para uso de CPG2, según la cual en infusiones de 4 horas de MTX a dosis de  $4\text{g/m}^2$ , a las 24 horas del inicio de la administración, se justificaría el uso CPG2 con concentraciones  $\geq 25 \text{ } \mu\text{mol/L}$ .

Table 1: Threshold Plasma MTX Concentrations for Glucarpidase Administration

MTX Dose	1 g/m <sup>2</sup>	2 g/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>	4 g/m <sup>2</sup>	8 g/m <sup>2</sup>	12 g/m <sup>2</sup>
Infusion Duration	> 24 hours			> 4 hours		
Hours after start of MTX infusion	Threshold plasma MTX concentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>a</sup>					
12 hours	$\geq 50$	$\geq 100$	$\geq 250$	$\geq 160$	$\geq 310$	$\geq 470$
24 hours	$\geq 50$	$\geq 100$	$\geq 250$	$\geq 25$	$\geq 50$	$\geq 75$
36 hours	$\geq 7.5$	$\geq 15$	$\geq 35$	$\geq 5$	$\geq 10$	$\geq 16$
42 hours	$\geq 3$	$\geq 6$	$\geq 16$	$\geq 3$	$\geq 6$	$\geq 9$
48 hours	$\geq 1.5$	$\geq 3$	$\geq 7.5$	$\geq 2$	$\geq 4$	$\geq 6$
$\geq 60 \text{ hours}$	$\geq 1$	$\geq 1$	$\geq 2.5$	$\geq 1$	$\geq 2$	$\geq 3$

<sup>a</sup> Values rounded to 1 or 2 significant digits, and predicted values  $< 1 \text{ } \mu\text{mol/L}$  replaced by  $1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ . For dosing with infusion time  $> 12 \text{ hours}$ , values for the 12-hour time point are based on predictions for the end of infusion.

Figura 1. Algoritmo de umbral para uso de CPG2. FDA 2012.

#### Análisis

Insuficiencia renal aguda orientada como nefrotoxicidad secundaria a administración de MTX, coincidiendo temporalmente con la misma y con aclaramiento lento del fármaco. Seguramente propiciada o agravada por la no reducción de dosis por función renal propuesta desde la UFO.

Para valorar la magnitud de una intoxicación por MTX, y la indicación o no de la administración de CPG2, hay que tener en cuenta la dosis administrada, el tiempo de infusión, a qué tiempo de inicio del MTX se ha obtenido la muestra y el aumento de creatinina sérica con respecto a la basal, entre otros factores.

Los algoritmos de decisión de MTX en 4h a dosis de 3mg/m<sup>2</sup> de los que disponemos no contemplan la administración de GPG2 hasta obtener los resultados de la concentración plasmática de MTX a las 42 horas del inicio de MTX; sin embargo, existen criterios de uso precoz:

- Concentración de MTX en plasma >10 µmol/L, 48 horas después de su administración.
- Incremento de la creatinina del 100% o más dentro de las 24 horas tras la administración.

En el apartado de discusión se expondrán las distintas fuentes de evidencia que se tuvieron en cuenta.

#### *Plan*

En un primer momento se indica hiperhidratación y alcalinización urinaria, aumentar los rescates de leucovorin (LV) y aumentar la dosis de furosemida. Sin embargo, al tratarse de un paciente mayor, con deterioro de la función renal y riesgo de edema pulmonar, se acaba administrando un vial de CPG2 antes de obtener los resultados de MTX en 42 horas, concretamente a las 32 horas post inicio de MTX.

### **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO III**

#### **Uso de glucarpidasa: discrepancia de dosificación respecto a ficha técnica**

#### *Subjetivo*

Náuseas y vómitos no controlados con antieméticos de pauta. Paciente consciente y orientado, hemodinámicamente estable, afebril, sin dolor, saturaciones mantenidas.

#### *Objetivo*

No hubo controles analíticos nuevos desde la analítica previa de las 24h hasta la administración de CPG2.

#### *Análisis*

La evolución de las cifras de creatinina y las concentraciones de MTX fue (*Tabla 1*):

	Cr sérico (mg/dL)	[MTX] (µmol/L)
<b>Pre infusión</b>	0.90 mg/dL	-
<b>24h post infusión</b>	2.4 mg/dL	40.37 µmol/L
<b>36h post infusión</b>	2.6 mg/dL	9.23 µmol/L
<b>42h post infusión</b>	2.76 mg/dL	4.01 µmol/L
<b>60h post infusión</b>	3.05 mg/dL	1.89 µmol/L

*Tabla 1. Evolución de las cifras de Cr sérica y los niveles de MTX en las primeras 60h post infusión*

### Plan

Ante la instauración de insuficiencia renal aguda y los altos niveles de MTX a las 24h del inicio de la infusión, se considera intoxicación por MTX y se decide administrar CPG2 como antídoto. La dosis recomendada por ficha técnica es de 50 U/Kg, sin embargo, se acuerda administrar un vial, es decir, un total de 1000 unidades de CPG2 (13,8 U/kg) y esperar el control de las 36 horas post infusión de MTX para decidir si sería necesario administrar más CPG2.

Esta decisión se toma por varios motivos, por una parte, se trataba de una utilización precoz del medicamento en base a nuestros protocolos y experiencia de uso; por otra parte, existe bibliografía que apoya que dosis menores de glucarpidasa, entre 13 y 90 UI/kg, podrían ser igualmente efectivas en pacientes oncológicos pediátricos (Scott JR et al).

Además, se trataba de un medicamento de difícil gestión, del que no disponíamos el stock suficiente para realizar la dosis plena según ficha técnica y de alto impacto económico.

En el momento en el que se administró a nuestro paciente se trataba de un medicamento no comercializado en España cuya gestión había que realizar a través de la plataforma *WEB Clinical* con requerimiento de informe clínico urgente para poder realizar la reposición por medicamentos extranjeros.

En nuestro centro se disponía de un stock de 2 viales de 1000 UI. En el momento de la administración en este paciente el precio por vial era de 23446,80 euros. Voraxaze<sup>®</sup>, ya comercializado en España, fue dado de alta en financiación en BIFIMED (Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos) el 1/6/2023.

Finalmente, el MTX se elimina a los 11 días del inicio de la administración del MTX. Ha presentado un pico máximo de creatinina de 4.02 mg/dL. La función renal se recupera en torno al 3 de junio de 2022 (1,20 mg/dL).

## DISCUSIÓN

Estamos ante un caso clínico complejo en la toma de decisiones sin un modo absolutamente correcto o incorrecto de proceder dada la falta de consenso clínico en nuestro entorno.

Son varios los factores que han podido propiciar la intoxicación por MTX en el paciente. En primer lugar, la función renal ya de por sí alterada en pacientes de edad avanzada y, claramente disminuida en nuestro paciente, hace que las recomendaciones de ajuste de dosis deban tenerse en cuenta de manera estricta.

No podemos saber qué hubiera pasado si la dosis se hubiese reducido al 75% tal y como se recomendó desde la UFO, pero la evidencia científica apoya dichos ajustes de dosis y debemos ser cuidadosos a la hora de validar estos tratamientos, estableciendo siempre un consenso con el equipo médico y apoyándonos en las bases de datos y revisiones ya existentes.

No está tan claro, sin embargo, el uso precoz de CPG2 que se decidió en este paciente en cuestión. Si bien está ampliamente aceptado que niveles de glucarpidasa superiores a 10  $\mu\text{mol/L}$  a las 48 h de inicio del MTX justifican totalmente su administración, el incremento de la creatinina durante las primeras 24 horas no es siempre un motivo de decisión definitiva para su administración.

Es posible que la falta de consenso claro entre expertos junto con la situación aguda y de aparentemente mal pronóstico para el paciente, hizo que no se pudiera hacer un análisis y revisión más extenso y consensuado en la toma de decisiones.

Desde la UFO se revisó la siguiente evidencia científica:

- En la guía de consenso para el uso de CPG2 en pacientes con lesión renal aguda inducida por dosis altas de MTX y retraso en el aclaramiento de MTX de **B. Ramsey**, aparece un algoritmo que valora distintos escenarios: en infusión de MTX de duración  $\leq 6$  horas y dosis entre 8-12  $\text{g/m}^2$ , si a las 24 horas de infusión los niveles de MTX son superiores a 50  $\mu\text{mol}$  y la creatinina está claramente en aumento estaría fuertemente recomendado el uso de CPG2.
- En Sasaki et al se representan las concentraciones críticas que alertan de la necesidad de incrementar los rescates de LV. Siguiendo estas recomendaciones, para MTX a 3  $\text{g/m}^2$  en infusión de 4h, habría que adaptar los niveles de modo que el criterio sería concentración de MTX a las 24 h de 5  $\mu\text{mol/L}$ . El protocolo NHL-BFM 95 sugiere también sus recomendaciones en base a esta referencia bibliográfica.
- También se consultó el protocolo del Hospital Reina Sofía: B-RAM (GELTAMO) (Linfoma primario del SNC, 2015) que no especifica los criterios de administración de CPG2, pero establece unas concentraciones que provocan eliminación lenta de MTX y riesgo de intoxicación.
- Ficha técnica Voraxaze® FDA.

En cuanto a la ficha técnica del medicamento, hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones quedan desactualizadas y no siempre contemplan escenarios infrecuentes. En nuestro caso ha habido un cambio en la ficha técnica desde que se produjo la administración de CPG2 en nuestro paciente hasta la actualidad, marzo de 2024.

Actualmente, la ficha técnica de la AEMPS recoge las siguientes recomendaciones a valorar como guía adicional para los pacientes que reciben regímenes de MTX de perfusión corta (*Figura 2*). En el momento de la infusión las recomendaciones de administración de CPG2 para dosis de MTX 1-8  $\text{g/m}^2$  no contemplaban administración de CPG2 antes de obtener las concentraciones de MTX a las 36 horas, aunque eran referidas a infusions más largas, de 24h o superiores.

Dosis de MTX:	3-3,5 $\text{g/m}^2$	5 $\text{g/m}^2$
Horas después de la perfusión de MTX	Umbral de concentración plasmática MTX ( $\mu\text{M}$ )	
24 horas	$\geq 20$	-
36 horas	-	$\geq 10$
48 horas	$\geq 5$	$\geq 6$

*Figura 2. Extracto de la ficha técnica de VORAXAZE® de la AEMPS*

En cuanto a la dosificación, sí que parece que existe más consenso clínico en que dosis inferiores a las de la ficha técnica pueden ser igual de efectivas.

Para finalizar destacar que, independientemente de la dosis de CPG2, hay que tener en cuenta unas consideraciones adicionales a la administración de CPG2 que el Farmacéutico Hospitalario debe conocer y transmitir al equipo médico para asegurar la optimización del tratamiento:

- Aumentar todo lo posible la eliminación del MTX: aumento de la dosis de LV, alcalinización urinaria, hiperhidratación y diuresis.
- Durante las 48 horas siguientes a la administración de CPG2 hay que mantener la misma dosis de LV que estaba recibiendo previamente, ya que GPG2 solo elimina el MTX circulante. - Intervalo de 2-4 horas antes y después de la administración de CPG2 y la dosis de LV ya que el LV también es sustrato de CPG2.
- En las 48 horas post administración de CPG2 los inmunoensayos no son válidos para monitorizar el MTX porque sobreestiman el valor real de su concentración plasmática. A partir de las 48-72 horas esta interferencia es insignificante y podrían ser útiles para decidir cuándo suspender el rescate. Por lo que en la Tabla 1 las concentraciones a partir de las 34 horas están artefactadas.

## CONCLUSIONES

La optimización del manejo de la intoxicación con MTX es muy importante debido a las repercusiones clínicas, sobre todo cuando se utiliza a altas dosis en perfusiones cortas. En este aspecto es indispensable que el Farmacéutico Hospitalario trabaje conjuntamente con Hematología bajo unos criterios estandarizados.

De esta manera tiene que haber consenso tanto en las horas a las que se recoge la muestra para monitorizar las concentraciones de MTX como en las medidas correctoras. En cuanto a la CPG2, aunque su uso queda al criterio del médico responsable y la dosis debe ser individualizada en cada caso concreto, actualmente se está trabajando en nuestro centro en la elaboración de un protocolo con el fin de unificar criterios y poder tener una actuación más rápida en el futuro.

Por último, destacar el papel de la UFO desde la gestión de medicamentos de alto impacto económico hasta el control del ajuste de fármacos, prescripción de medicación de soporte y la búsqueda de evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abrisqueta-Costa P, Auñón-Sanz C, Escoda-Teigell L, Farriols-Danés A, Fuentes-Raspall R, García-Alonso E, et al. ICO-ICS Praxi per al tractament mèdic i amb irradiació del limfoma B difús de cèl·lula gran. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2019. (ICO-ICSPraxi).
2. Ficha técnica AEMPS Voraxaze®. Consultado el 5/3/2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211586001/FT\\_1211586001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211586001/FT_1211586001.html)
3. Thiel, E., A. Korfel, P. Martus, et al. 2010. "High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial." *Lancet Oncol* 11(11):1036-1047.
4. Rose BD editor. Methotrexate. UpToDate 17.3 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate®; 2010.
5. Ficha técnica Voraxace AEMPS. Consultado el 5/4/2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211586001/FT\\_1211586001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211586001/FT_1211586001.html) 6. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, Widemann BC, Askenazi D, Bergeron S, Shirali A, Schwartz S, Vinks AA, Heldrup J. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018 Jan;23(1):52-61. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0243. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29079637; PMCID: PMC5759822.
6. Scott JR, Zhou Y, Cheng C, Ward DA, Swanson HD, Molinelli AR, Stewart CF, Navid F, Jeha S, Relling MV, Crews KR. Comparable efficacy with varying dosages of glucarpidase in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Sep;62(9):1518-22. doi: 10.1002/pbc.25395. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631103; PMCID: PMC4770903.
7. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. 2015: Methotrexate 12 g/m<sup>2</sup> was given over 4 h and folinic acid rescue commenced at 24 h.
8. Protocolo del Hospital Reina Sofía: B-RAM (GELTAMO) (Linfoma primario del SNC) (versión febrero 2015)
9. Lymphoid neoplasms. In: American Joint Committee on Cancer. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002: 393-406.

## CASO CLÍNICO 3

# ¿PUEDE UN CÓCTEL SALVARTE LA VIDA?

**Ignasi Sacanella Anglès, Helena Suñer Barriga**

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

*Revisora*

**Marta Martín Marqués**

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

---

### INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) constituyen un grupo heterogéneo de patologías en las que se produce una alteración en alguna ruta metabólica debido a mutaciones que afectan la función de una proteína o enzima. Esta disfunción bioquímica suele conllevar a un acúmulo de sustrato o un déficit de producto metabólico o a una activación de rutas metabólicas alternativas con producción de metabolitos tóxicos.

Se conocen más de 500 tipos y aunque individualmente se consideran enfermedades raras (prevalencia <5/10.000) tienen una prevalencia global de 1/600 recién nacidos. Son enfermedades multisistémicas, progresivas y con una fuerte base genética, mayoritariamente con herencia autosómica recesiva.

Las ECM suelen clasificarse en función del mecanismo de disfunción en 3 grupos. El grupo 1 comprende las enfermedades en las que existe un defecto en la síntesis o la degradación de moléculas complejas (enfermedades lisosomales, peroxisomales, de transporte y procesamiento intracelular). El grupo 2, las enfermedades que se producen por acúmulo de sustancias tóxicas (trastornos del ciclo de la urea, intolerancia a azúcares, aminoacidopatías, acidurias orgánicas) y, el grupo 3, aquellos ECM por déficit energético (defectos gluconeogénesis, trastornos en la  $\beta$ -oxidación, enfermedades mitocondriales).

El diagnóstico de estas enfermedades es difícil debido a la presencia de síntomas muchas veces inespecíficos. Suelen afectar órganos como el cerebro, el hígado y el corazón, manifestándose de manera progresiva o repetitiva. La complejidad radica en la necesidad de descartar otras causas más comunes antes de confirmar el diagnóstico.

Ante la sospecha clínica de ECM, se deben cursar las pruebas analíticas de inmediato, las cuales facilitarán el diagnóstico diferencial, ya que suelen coexistir alteraciones bioquímicas como la acidosis, la cetosis, la hiperamonemia o la hipoglucemia entre otros. Tras un estudio bioquímico detallado de los metabolitos alterados en los líquidos biológicos, para confirmar el diagnóstico se deben realizar pruebas como el análisis del exoma.

El tratamiento del debut de un ECM se empieza de manera urgente, y no requiere de los

resultados de las pruebas confirmatorias para su inicio. Se basa en la estabilización hemodinámica del paciente, en el manejo de los posibles trastornos hidroelectrolíticos, así como en la administración de una cobertura antibiótica adecuada y tratamiento sintomático. Adicionalmente, se añadirá al tratamiento una serie de fármacos destinados a suprir el déficit de cofactores y vitaminas, eliminar los posibles metabolitos tóxicos acumulados y frenar la progresión del ECM. Si estas medidas no fueran suficientes, se pueden emplear técnicas de depuración extrarrenal como la exanguinotransfusión, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente prematura nacida en un hospital comarcal a las 34 semanas de gestación, sin complicaciones evidentes durante el parto. Al nacer, su peso, altura y perímetro craneal eran adecuados para su edad gestacional. Sin embargo, a las 40 horas de vida, comenzó a experimentar episodios de hipertensión en las extremidades superiores, acompañados de desaturación y bradicardia, lo que suscitó sospechas de crisis epilépticas. Se administró un bolo de fenobarbital 20 mcg/kg intravenoso y se inició un estudio exhaustivo para determinar la etiología, incluyendo pruebas de infección del sistema nervioso central y un electroencefalograma, que reveló un trazado compatible con un patrón brote-supresión; también se inició antibioterapia empírica con ampicilina y cefotaxima a dosis meníngeas.

Debido a la persistencia de los síntomas, la paciente fue trasladada a la UCI neonatal de nuestro centro, donde se observaron signos de microcefalia, somnolencia, hipotonía y debilidad muscular en las cuatro extremidades. Ante este cuadro clínico, se reorientó el diagnóstico hacia una sospecha de encefalopatía epiléptica y se solicitó un estudio metabólico y pruebas de neuroimagen que confirmaran el diagnóstico. El manejo en una primera instancia se realizó ajustando el tratamiento antiepileptico a las necesidades. La resonancia magnética cerebral realizada a los 4 días de vida reveló un extenso edema citotóxico, indicativo de una encefalopatía hipóxico-isquémica de origen prenatal con lo que la paciente fue dada de alta al mes de vida.

A los cuatro meses del alta, la paciente reinició las crisis epilépticas, por lo que volvió a ingresar para tratamiento anticonvulsivo endovenoso y ampliar el estudio metabólico. Aunque los resultados iniciales mostraron solo una leve hiperamonemia ( $\text{NH}_4^+$  205 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) y una leve hiperlactacidemia (lactato 2,9 mmol/L), la persistencia de la clínica y la alta sospecha de un ECM nos obligaron a iniciar urgentemente el tratamiento con un cóctel vitamínico y cofactores por vía oral (tiamina 100 mg /8h, biotina 5 mg/8h, riboflavina 100 mg /8h, coenzima Q 100mg/8h, carnitina 300mg/8h y vitamina C 5mL/24h), y solicitar una prueba genética confirmatoria (exoma).

Dicho tratamiento permitió controlar la clínica y estabilizar a la paciente, evitando un resultado fatal. Tras varias semanas de ingreso en las que se le realizaron el resto de pruebas metabólicas, todas con resultados anodinos, la paciente fue dada de alta a su domicilio.

Actualmente, la paciente tiene 14 meses y sigue con el mismo tratamiento farmacológico y vitamínico, ya que todos los estudios realizados a lo largo del año no han podido descartar que

se trate de un ECM. Sigue presentando problemas neurológicos y físicos notables, como microcefalia, tetraparesia espástica asimétrica y disfagia orofaríngea, aunque no ha presentado descompensaciones recientes.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I

### Necesidad de derivación a todos los pacientes pediátricos con sospecha de ECM a centros de referencia por no disponer del tratamiento en el centro

#### *Subjetivo*

- Incapacidad de tratar en nuestro centro a los pacientes con un debut de ECM.
- Necesidad de optimizar el tratamiento de estos pacientes.
- Falta de medidas terapéuticas urgentes estandarizadas para estas patologías en fase de debut o de descompensación.

#### *Objetivo*

- Lactante en urgencias pediátricas con clínica compatible con un ECM.
  - Hiperamonemia leve:  $\text{NH}_4^+$  205  $\mu\text{g}/\text{dL}$  ( $< 90 \mu\text{g}/\text{dL}$ )
  - Hiperlactacidemia leve: lactato 2,9 mmol/L (0.36-1.39 mmol/L)
  - Crisis epilépticas refractarias al tratamiento anticomicial

#### *Análisis*

Cuando un paciente pediátrico debuta con un ECM en el cual se puede ver comprometida su vida o dejar secuelas neurológicas graves, es básico disponer de los recursos que garanticen tanto el diagnóstico precoz como el acceso al tratamiento prontamente. La coordinación entre el pediatra, la enfermera y el farmacéutico es fundamental en las primeras horas del debut.

Hasta la fecha, la falta de recursos en nuestro centro para atender el número creciente de sospechas de ECM en urgencias pediátricas, ha llevado a derivar a estos pacientes a otros centros de referencia. Esto supone un retraso en su diagnóstico e inicio de un tratamiento no demorable, comprometiendo la vida de estos pacientes.

En coordinación con el equipo de urgencias pediátricas, detectamos la necesidad de elaborar un protocolo que nos permitiera solucionar dicho problema. Actualmente, el abordaje de un paciente de estas características supone un desafío y provoca desaliento tanto en los pediatras como en los farmacéuticos. Asimismo, se identificó la falta de un circuito asistencial que estableciera las pruebas a realizar, permitiera la coordinación entre los distintos profesionales y consiguiera reducir el tiempo de diagnóstico e inicio de tratamiento.

Desde farmacia tampoco contábamos con un algoritmo de tratamiento que ayudara en el proceso ni con un botiquín de medicación que asegurara una administración rápida y la minimización de los errores de medicación.

## Plan

- Junto con el equipo de pediatría se redactó un protocolo de actuación para un debut de ECM. Se revisaron los siguientes ítems:
  - Algoritmo de tratamiento.
  - Principales fármacos a administrar de entrada, dosis en paciente pediátrico y forma de administración.
- Creación de un botiquín de metabolopatías ubicado en el servicio de farmacia, con toda la medicación necesaria para tratar a un paciente durante un día, facilitando su dispensación rápida en situaciones urgentes, con el objetivo de reducir errores humanos.
- Elaboración de una guía farmacoterapéutica en ECM (*Tabla 1*):
  - Se especificó para cada uno de los fármacos el sistema de gestión, indicación autorizada y contraindicaciones.
  - Se estandarizó la dosificación, preparación y dilución de fármacos según las indicaciones y en función del peso del paciente.
  - Redacción consensuada y basada en la evidencia de los consejos de administración de todos los fármacos.

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	GESTIÓN	INDICACIÓN	CONTRAINDICACIONES	DOSIS	DOSIS MÁXIMAS	FORMA DE ADMINISTRACIÓN	ESTABILIDAD	COMPATIBILIDAD D EN Y	REACCIONES ADVERSAS
Ácido carnílico	CARBAGLU® Orphan 200 mg comprimidos disperables	AEMPS (Silicon)	Hiperamonemias graves (déficit de NAG sintetasa, acidemias orgánicas, alteraciones en la β-oxidación y en metabolopatías sin causas establecidas)	Alergia al principio activo	100-200 mg/kg c/6-8h	250 mg/kg/día	VIA ORAL Los comp. se pueden partir y dispensar en 5-10 ml de agua. VO: Antes de la comida, leche o fórmula enteral.	NP	NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Frecuentes: sudoración</li> <li>-Menos frecuentes: ALT/AST, bradicardia, vómitos, diarrea, pirexia, Síntomas de intoxicación.</li> </ul> <p>Cuadro simpatomimético</p>
Arginina	ARGININA XALABARDER 200 mg/ml vial de 10ml	Fórmula magistral (Xalabarder)	Hiperamonemias. Indispensable en metabolopatías por alteración en el ciclo de la urea.	Hipersensibilidad a la arginina. Monitorizar el K+ tratamiento con diuréticos ahorreadores de K.	Dosis choque: 350 mg/kg Mantenimiento: 200-600 mg/kg/día PVC	12 g (En dilución tipo 2 hasta 15 g)	Diluir en SG 10% hasta 20 mg/ml (dosis choque) y hasta 100 mg/ml para la PVC (máx. 100 mg/ml)	Uso inmediato después de la dilución.	Compatible con: Benzoato sódico, Carnitina, Fenilbutrato sódico	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cardiovasculares: Irritación y dolor si infusión rápida</li> <li>-SNC: Cefalea</li> <li>-Gastrointestinales: Náuseas y vómitos</li> <li>-Menos frecuentes: Anafilaxia, edemas cerebrales, hematuria, hipertrofia, parosmia, necrosis.</li> </ul>
Biotina (vit B8)	MEDEBİOTİN® FORTE (Medea) ampolla de 5 mg/ml 1 ml	AEMPS (Silicon)	Hiperamonemia. Sospecha de acidemia propiónica.	Hipersensibilidad a la biotina	Dosis choque: 10 mg Sustitución: 10-20 mg/día en 2 ó 3 dosis	40 mg/día	VIA ORAL De elección. Se pueden beber las ampollas. Compatible con NE y líquidos	Uso inmediato	NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Infusiones, leves y transitorios.</li> </ul> <p>Ocasionalmente reacciones alérgicas y molestias gastrintestinales</p>
Carnitina	CARNICOR® Sigma Tau 20% 1g / 5 ml amp int. CARNICOR® Sigma Tau 100 mg/ml y 300 mg/ml sol. oral	AEMPS (Silicon)	Hiperamonemia. Acidosis metabólica.	Hipersensibilidad a la carnitina	Dosis choque (IV): 50 mg/kg/día (3-4h) Mantenimiento(IV): 50-300 mg/kg/día (0.8h) Dosis oral: 50-100 mg/kg/día repartido en las comidas	3 g / dia	Diluir 1 ml del vial en 9 ml SG5% o SF hasta 20 mg/ml. Admin. en bolos. PIV o PVC, tanto la solución concentrada como la dilución.	Estable 1h a T° ambiente después de diluir	Compatible con: Arginina, Fenilbutrato	Mareo, diarrea, hipertensión, dolor torácico y abdominal.
Coenzima Q10 (Ubiquinona)	DECORENONE 50 mg/10 ml amp. oral. DECORENONE 50mg caps	Medicación extranjera	Defectos en los complejos I, II y III de la cadena de electrones. Metabolopatías dependientes de coenzimas.	Hipersensibilidad a la ubiquinona	5 mg/kg/día c/8h 100-300 mg/día (en 3 dosis)	300 mg/día 200 mg/día neonatos	VIA ORAL Administrar directamente	NP	NP	Bien tolerado. Molestias gastrintestinales, reducción del apetito, náuseas, diarrea y erupción cutánea.
Hidroxicobalamina (vit B12)	MEGAMILBODECE 10 MG/2 ML amp	AEMPS (Silicon)	Acidemia metilmalonílica	Hipersensibilidad a la B12, al cobalto, al alcohol y a la vitamina C.	1 mg/día En niños pequeños 200 mcg/kg/día	2mg/día	IM Eleción. Administración directa. VIA SC De manera excepcional en pacientes gastrrectomizados.	Uso inmediato	NP	Prurito y diarrea
Riboflavina	RIBOFLAVINA 50 mg/ml susp oral	Fórmula magistral (Farmacia)	Defectos en la cadena mitocondrial	Hipersensibilidad al principio activo	100-300 mg/día	300 mg/día	ORAL Administrar con alimentos Compatible con NE	15 días a T° ambiente (por bivalirudina 60 días)	NP	Colorea la orina naranja-amarilla
Tiamina	BENERVA 100 mg/ml amp. Tiamina 100 mg/ml susp oral	AEMPS (Silicon)	Acidosis láctica	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes (glucosa, festato disódico).	100-200 mg/día en 2-3 dosis	Máx. 1.000 mg/día	ORAL De elección. Compatible NE IV Diluir en 10 ml SF. Admin via IV lenta. PIV En 100ml SF y pasar 30 min. IM Admin directa.	< 25°C y protección de la luz: 84 días	NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>VO → excepcional</li> <li>IV → poco frecuente: cianosis, analgésico (intoxicación)</li> <li>IM → induración</li> </ul>
Ácido ascórbico (vit C)	AC. ASCORBICO Bayer 1 g/5ml amp	AEMPS (Silicon)	Estados graves de deficiencia de vit C con restricción de la administración oral no es factible o en casos de malabsorción, en adultos y adolescentes >14 años	Utilizar con precaución en insuf renal	1 g/día	2 g/día	IV Disolver en SF o SG5%. Admin en 30-60 min. IM Admin directa.	NP	NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;2.000 mg/día → gastritis, dolor abdominal o diarrea.</li> <li>&gt;4.000 mg/día → urocuria y litiasis renal</li> </ul>
Fenilbutrato sódico	AMMONAP® 500 mg comp AMBUTYRATE 2G/10ML	AEMPS (Silicon)	Hiperamonemia (Trastomos ciclo urea)	Alergia al principio activo o componentes.	250-500 mg/kg/día	20 g/día	ORAL Administrar coincidiendo con las comidas. Compatible con la NE IV Disolver en SG5% hasta 20 mg/ml. Admin en > 90 min.	NP	Compatible con: Arginina, Carnitina, Benzoato sódico	Trombocitopenia, anemia, depresión, edema, dolor abdominal, exantema cutáneo
Benzoato sódico	Benzato Sódico 2 g/10ml vial (Xalabarder)	Fórmula magistral (Xalabarder)	Hiperamonemia (Trastomos ciclo urea y acidurias orgánicas)	Hipersensibilidad al principio activo o sospecha de trastorno en la beta-oxidación.	Dosis de choque 250 mg/kg c/4h (máx. 800 mg/kg) seguido de una PVC de 250-500 mg/kg/día.	-	IV / PIV Diluir a 20 mg/mL con SG 10% o 5%. (Conc. máx. 25 mg/mL) Dosis de choque en 90 min, después PVC o c/8h.	Uso inmediato	Compatible con: Arginina, Fenilbutrato sódico	Dispepsia, hipokalemia, acidosis metabólica, anomalidades ECG

Tabla 1. Tabla resumen de la medicación necesaria en un botiquín para metabolopatías (creación propia)

- Adquisición de la medicación necesaria y creación de un *stock* con mínimo y máximo (*Tabla 2*). Introducción en el sistema de compras de nuestro centro.

FÁRMACOS	SISTEMA DE GESTIÓN	nº uds/caja gestión	MÍNIMO	MÁXIMO
Ácido carglúmico	Módulo de compra en Silicon®	5 comp	60	140
Arginina	Fórmula magistral elaborada por Farmacia Xalabarder	1 FM	35	70
Biotina	Módulo de compra en Silicon®	10 amp	30	80
Carnitina	Módulo de compra en Silicon®	10 vial	30	50
Coenzima Q10	Medicación extranjera 	14 comp	168	504
Hidroxicobalamina	Módulo de compra en Silicon®	10 amp	10	20
Riboflavina	Fórmula magistral elaborada en el servicio de Farmacia HJ23	1 FM	Individualizada	
Tiamina	Amp: Módulo de compra en Silicon®	6 amp	100	200
	Fórmula magistral elaborada en el servicio de Farmacia HJ23	1 FM	Individualizada	
Ácido ascórbico	Módulo de compra en Silicon®	6 amp	15	120
Fenilbutirato sódico	Comp: Módulo de compra en Silicon®	250 comp	1	4
	Amp: Medicación extranjera 	10 amp	10	40
Benzoato sódico	Fórmula magistral elaborada por Farmacia Xalabarder	1 FM	20	60

 Informe especial

**Tabla 2. Gestión de stock de la medicación necesaria en ECM (creación propia)**

- Creación de protocolos en el programa de prescripción electrónica (*Centricity Critical Care®*) para simplificar la prescripción y garantizar la administración segura de medicamentos en enfermedades complejas que necesitan tratamiento con varios fármacos, como las metabolopatías.
  - Diseño de preconfigurados para debut con hiperamonemia o hiperlactacidemia.
- Formación del equipo médico, farmacéutico y enfermería, para divulgar todos los recursos desarrollados y enseñarles cómo proceder en caso de debut de un ECM.

## DISCUSIÓN

Los ECM representan un desafío clínico debido a su heterogeneidad y baja prevalencia. Este caso ilustra la importancia del diagnóstico y tratamiento tempranos, así como la necesidad de una coordinación efectiva entre el equipo tratante.

La complejidad del diagnóstico de los ECM se refleja en la amplia variedad de síntomas que pueden presentarse. En el caso de nuestra paciente, los síntomas iniciales podrían haber sido malinterpretados como crisis epilépticas, lo que subraya la necesidad de una evaluación completa y exhaustiva en casos de presentaciones clínicas atípicas en recién nacidos. Asimismo, la inclusión de pruebas analíticas y de neuroimagen en estos pacientes es esencial para detectar posibles anomalías metabólicas y estructurales.

En una sospecha de ECM el tratamiento precoz es fundamental para estabilizar al paciente y prevenir complicaciones graves. En nuestro caso, el inicio de un cóctel vitamínico y cofactores ayudó a controlar la clínica y estabilizar a la paciente, demostrando la importancia de medidas terapéuticas tempranas. Sin embargo, el manejo de los ECM va más allá del tratamiento agudo en urgencias. Requiere un enfoque multidisciplinario a largo plazo que incluya seguimiento clínico, manejo sintomático y terapias específicas según la condición metabólica del paciente.

Nuestro problema farmacoterapéutico destaca la necesidad de contar con recursos y protocolos estandarizados para el tratamiento de ECM en centros no especializados. El papel del farmacéutico en este contexto se ha destacado como fundamental en la calidad de la atención y seguridad clínica. En enfermedades tan complejas como los ECM, su rol se vuelve crucial en todos los niveles asistenciales, contribuyendo significativamente a alcanzar los objetivos terapéuticos. Desde la elaboración de protocolos farmacoterapéuticos hasta la gestión del suministro de medicamentos y la formación del personal sanitario, el farmacéutico desempeña una labor importante en la atención global de estos pacientes, asegurando un tratamiento adecuado y oportuno.

## CONCLUSIÓN

Las metabolopatías son un grupo de enfermedades heterogéneas en las que el tratamiento y el diagnóstico temprano son fundamentales para prevenir complicaciones graves a corto plazo. Por ello, es esencial establecer protocolos y sistemas de atención que involucren a distintos profesionales de la salud, con el fin de mejorar el manejo clínico de estos pacientes. El papel del farmacéutico, especialmente centrado en la estandarización de dosis y preparaciones, también se basa en garantizar la adecuada asistencia y gestión de la farmacoterapia en esta patología. Este caso subraya la importancia de un enfoque multidisciplinar, la necesidad de una evaluación integral en casos complejos y la exigencia de contar con suficientes recursos para el manejo de ECM en centros que no son de referencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanderson S, Green A, Preece MA, et al. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child.* 2006 Nov;91(11):896-9.
2. Metabolopatías y su tratamiento. Panorama Actual del Medicamento, diciembre 2020 (593-600).
3. Saudubray JM, Garcia A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Apr;65(2):179-208.
4. Couce ML, Bustos G, García A, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *Anales de Pediatría,* 70(2), 183-188.
5. Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol* 2002; 7: 17-26.
6. Sánchez L, Couce ML, Fraga JM. Errores congénitos del metabolismo que se manifiestan de forma aguda en el período neonatal. *Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas.* Madrid: Litofinter, 1997. p. 217-22.
7. Ruiz M, Santana C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Acta Ped Esp* 1998; 56:39-52.
8. Del Toro M, Pintos G, Rodríguez A, et al. Abordaje práctico de los errores congénitos del metabolismo. *Servei de Neurologia Infantil. Curs Intensiu d'Actualització en Pediatría,* 2010.
9. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Nov;42(6):1192-1230.
10. Bélanger A, Arrieta F, Barrio D, et al. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. *Nutrients.* 2022 Jul 2;14(13):2755.
11. Palacios A, García O, García MT. Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. *Anales de Pediatría Continuada.* 2008, (6)347–352.
12. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr.* 2006 Jan;95(1):6-14.

## CASO CLÍNICO 4

# DE LA EPILEPSIA AL LUPUS, NADA ES LO QUE PARECE

**Clara García Castiñeira, Andrea Bocos Baelo**

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona

*Revisora*

**Maite Bosch Peligero**

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona

---

## INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico y la atención farmacéutica en pacientes pediátricos son complejos, dada la heterogeneidad de la población diana, desde neonatos hasta adolescentes en transición hacia la adultez, y la variabilidad en incidencia, etiología y manejo de diversas patologías.

En este contexto, la epilepsia destaca como una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en el paciente pediátrico. Se caracteriza por alteraciones en la conducción nerviosa que predisponen a la aparición de signos y síntomas, como sacudidas musculares y alteraciones del estado de conciencia, debido a descargas neuronales anómalas o excesivas. A diferencia de la población adulta, donde la incidencia se sitúa en un rango de 30-50 casos por cada 10.000 habitantes, en los pacientes pediátricos se eleva hasta los 370 episodios por cada 10.000 personas, siendo más prevalente entre los 5-9 años en el sexo femenino y entre los 10-15 años en el masculino.

La etiología es muy variable, con influencia de factores genéticos, inmunes, metabólicos, estructurales, siendo la causa desconocida hasta en un tercio de los diagnósticos. De manera genérica, diferenciamos crisis generalizadas, focales y síndromes que combinan ambas, principalmente los de predominio en edad infantil, como el Síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut o la epilepsia rolándica, que es la más frecuente en edad escolar y la protagonista del caso que describiremos más adelante.

Respecto al tratamiento, la monoterapia es el *gold standard*, con ajustes graduales hasta lograr el control de la patología. El levetiracetam (LEV) es la opción terapéutica más frecuente en primera línea, dada su seguridad, tolerabilidad y baja incidencia de interacciones con otros medicamentos. Alternativamente, se pueden emplear fármacos como el ácido valproico o la oxcarbazepina (OXC). Pese a las alternativas terapéuticas existentes, debemos considerar que los medicamentos anticonvulsivantes conllevan riesgos y toxicidades, ilustrado de manera destacada en el caso de un niño de 9 años, con epilepsia de difícil control, quien durante su tratamiento anticonvulsivante, desarrolló un lupus eritematoso de probable causa farmacológica.

Este caso resalta la importancia del farmacéutico/a hospitalario/a como figura clave en los equipos multidisciplinares, para monitorizar las terapias farmacológicas, permaneciendo alerta ante cualquier signo de efecto adverso y considerando el balance beneficio-riesgo en cada paciente, asegurando su seguridad y bienestar.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un niño de 9 años y 42 kg de peso, sin alergias medicamentosas conocidas y nacido por parto eutóxico, diagnosticado con trastorno del espectro autista (TEA). Como antecedentes familiares relevantes consta el fallecimiento de un tío-abuelo por epilepsia, y un primo que experimentó brotes psicóticos aislados relacionados con el consumo de drogas.

En febrero de 2019, el paciente acudió a urgencias tras experimentar dos episodios aislados de crisis convulsivas tónico-clónicas afebriles, con hipersalivación, pero sin pérdida de conciencia, que se resolvieron espontáneamente. Tras dos semanas, regresó con dos nuevas crisis, lo que llevó a iniciar tratamiento con LEV 400 mg/día, aumentando gradualmente hasta 4 g/día (95 mg/kg/día) debido a la persistencia de las convulsiones. Basándose en los resultados del vídeo-encefalograma y la sintomatología presentada, se diagnosticó una epilepsia rolándica atípica, refractaria a los fármacos convencionales. Se añadió OXC al tratamiento, inicialmente a 300 mg/día, con aumentos graduales hasta 900 mg/día, dosis que no se llegó a alcanzar por la aparición de somnolencia y mareos. Durante este período, persistieron episodios matutinos de movimientos bucales y el paciente mostró signos de apatía, bradipsiquia y lentitud de movimientos.

En julio de 2020 se decidió retirar la OXC e iniciar etosuximida (ESM) a dosis de 500 mg/12 horas, junto con LEV que se mantuvo a dosis máximas (4 g/día), lo que permitió controlar la sintomatología epiléptica. Dos meses tras la introducción de ESM, el paciente acudió a urgencias debido a un episodio de exantema y fiebre orientado como una viriasis. Sin embargo, el mes posterior, desarrolló síntomas psicóticos, incluyendo alucinaciones visuales y auditivas, acompañadas de ideación suicida. Se planteó la posibilidad de una psicosis inducida por la ESM, que posiblemente empeoró el TEA subyacente, y que finalmente, junto con la clínica cutánea y alteraciones analíticas que aparecerían en meses posteriores, se orientó como un posible lupus eritematoso sistémico (LES).

### PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:

#### Manejo de la epilepsia

##### *Subjetivo*

- Apertura ocular con desviación vertical de la mirada.
- Episodios nocturnos (3 episodios/semana) y clonías hemifaciales (2 episodios/semana) a pesar de tratamiento farmacológico.

##### *Objetivo*

- Video electroencefalograma.

### *Análisis*

Como ya hemos mencionado, la epilepsia es una patología que afecta muy significativamente a la infancia. Aunque disponemos de un amplio arsenal terapéutico, centrado en la modulación de neurotransmisores como el GABA, el manejo efectivo de los síntomas puede representar un desafío. Esto es debido en parte a la variabilidad interindividual en la respuesta a la medicación anticonvulsivante y la dificultad para encontrar un rango de dosis óptimo que controle las convulsiones sin efectos secundarios.

Determinados tipos de epilepsia infantil, como el Síndrome de Dravet o la epilepsia rolándica, son especialmente refractarios a los tratamientos convencionales. En estos casos, se requiere el uso de fármacos de segunda y tercera línea, y la combinación de medicación.

Además, pueden requerirse dosis superiores a las convencionales o aprobadas para la población diana, y la población pediátrica representa una población especialmente susceptible en este caso, ya que los estudios y los rangos de dosis suelen estar más limitados. En nuestro caso concreto, las dosis superiores a ficha técnica de LEV, de 4 g/día, aunque se asociaron a una mayor somnolencia, habían demostrado ser efectivas y seguras en adultos, pero no había estudios en pacientes pediátricos.

### *Plan*

Por la refractariedad de la patología, se decidió incrementar progresivamente las dosis de LEV, aunque sean dosis superiores a las descritas en ficha técnica, monitorizando estrechamente la sintomatología del paciente y la aparición de efectos adversos. Por persistencia de la sintomatología, se necesitó combinar el LEV con otros fármacos de líneas posteriores, como la OXC y la ESM, que se retiraron posteriormente por toxicidad.

## **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II: Toxicidad farmacológica y retirada de fármacos causantes**

### *Subjetivo*

- Alucinaciones visuales y auditivas e ideación suicida
- Somnolencia y adormecimiento

### *Análisis*

En el abordaje de las patologías neurológicas, el reto no es solamente lograr controlar la enfermedad, sino identificar las dosis adecuadas para alcanzar un equilibrio entre el manejo de los síntomas y la aparición de posibles toxicidades. Puesto que los fármacos usados en patología del sistema nervioso central actúan alterando las conducciones nerviosas y/o regulando las vías de distintos neurotransmisores, las modificaciones repentinas en sus pautas pueden causar efectos nocivos para los pacientes. Por ello, ante la presentación de posibles toxicidades que requieran ajuste de dosis, será fundamental realizar cambios de pauta graduales que permitan al paciente la adaptación progresiva, evitando síndromes de retirada de fármacos o la aparición

de convulsiones con mayor frecuencia y gravedad.

#### *Plan*

El paciente inició tratamiento con OXC a 300 mg/día con intención de alcanzar dosis terapéuticas de 900 mg/día. Sin embargo, no fue posible debido a la aparición de somnolencia, mareos y apatía asociados al fármaco. Se decidió retirar la OXC de manera progresiva (reducciones del 50% de dosis cada 14 días), manteniendo LEV, e introduciendo ESM.

Tras el episodio de psicosis que se relacionó con la ESM, y que coincidió con la aparición de una viriasis con exantema y que posteriormente se asociaría a la sintomatología inicial de un posible LES, se procedió a la retirada gradual del tratamiento, con dosis descendientes paulatinas, y manteniendo el LEV en monoterapia. Las manifestaciones clínicas se trataron mediante la incorporación de clorazepato (5 mg/día) y posteriormente aripiprazol (5 mg/día) y sertralina (50 mg/día) debido a la persistencia de la clínica delirante. También se añadió al tratamiento melatonina (1 mg/día) para mejorar la calidad del sueño.

Con estos ajustes se logró el control de la clínica epiléptica y psiquiátrica, pero, debido a las elevadas dosis y uso combinado de psicofármacos, el paciente se mostraba muy adormilado y lento de reflejos durante el día, motivo por el cual se valoró la disminución de la pauta de LEV. El descenso se hizo de manera gradual, pasando a 3.5 g diarios (1.5g-0-2g) durante 14 días, 3 g/día los 14 días sucesivos, y finalmente mantenimiento a 2 g/día.

### **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO III:**

#### **Lupus inducido por fármacos**

En relación con las lesiones cutáneas, tras el abordaje de la clínica psicótica, el paciente consultó en dermatología debido a la presencia de lesiones eritematosas y vasculíticas en las palmas de las manos y los lóbulos de las orejas, no pruriginosas ni dolorosas, de meses de evolución, lo cual introduce la sospecha diagnóstica de LES.

Tras realizar las pruebas complementarias (hemograma, perfil renal e inmunológico y serologías), y ante la sintomatología y los resultados analíticos e inmunológicos, se diagnosticó de LES grave con posible afectación neurológica y de origen posiblemente farmacológico.

#### *Subjetivo*

- Lupus subagudo: lesiones eritematosas y vasculíticas en palmas de las manos y lóbulos de las orejas.
- Úlceras orales.
- Sinovitis con tumefacción en 4 articulaciones, sin dolor en ninguna.
- Posible afectación del sistema nervioso central: epilepsia, psicosis.

#### *Objetivo*

- Estudio inmunológico: Hipocomplementemia de CD3 (77 mg/dL) y CD4 (9 mg/dL), ANA positivos (1/1280), anti DNA positivos (3685 UI/mL), AAF negativos.
- Estudio analítico: linfopenia ( $0.6 \times 10^9/L$ ), proteinuria en orina (133 mg/24h) con creatinina normal (0.56 mg/mL) sin síndrome nefrótico.

### *Análisis*

El LES es una enfermedad autoinmune crónica de afectación multisistémica y curso variable, potencialmente mortal, de etiopatogenia multifactorial. Las manifestaciones clínicas en la edad pediátrica y adulta son similares, aunque en pacientes jóvenes es más frecuente la afectación de algún órgano mayor.

El término “lupus eritematoso inducido por fármacos” (LEIF) hace referencia a una entidad caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas, histopatológicas e inmunológicas similares a las del lupus idiopático, pero que cronológicamente coinciden con la toma de determinados fármacos, y que se resuelven tras retirarlos. No obstante, en algunos casos puede ser necesario el tratamiento de forma temporal, como ocurre con el LES idiopático. Actualmente hay más de 90 fármacos asociados a la aparición de LEIF.

### *Plan*

Ante el diagnóstico de LES se revisó la medicación habitual para comprobar si en el plan terapéutico constaba algún fármaco relacionado con el LEIF. Se detectó como posible desencadenante la ESM, que ya había sido retirada en los meses previos, de manera progresiva, debido a la aparición de la psicosis.

Debido a que se trataba de un LES grave, con clínica psicótica (neuroLES), además de la retirada previa del fármaco se decidió iniciar tratamiento con bolus de metilprednisolona (MPD) 500 mg/día durante 3 días, hidroxicloroquina 300 mg/día y omeprazol endovenoso 40 mg/día. Puesto que el paciente presentaba AAF negativos, y en ausencia de síndrome nefrótico, no estaba indicada profilaxis del síndrome antifosfolípido, por lo que no fue necesario introducir enoxaparina a su tratamiento.

Tras el bolus de corticoides, se inició ciclofosfamida (CTX) acorde a la pauta EUROLUPUS: 350 mg/m<sup>2</sup> (500 mg c/14 días, con un total de 6 dosis), con la premedicación correspondiente (dexametasona para prevenir reacciones infusionales y ondansetrón como antiemético). No se realizó prehidratación, puesto que la dosis recibida de CTX era <500 mg/m<sup>2</sup>, y tampoco tenía indicación la profilaxis de cistitis hemorrágica con MESNA (dosis <1000 mg/m<sup>2</sup>). Además, debido a la inmunosupresión, se inició profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim/sulfametoxazol 160/800mg cada 48 horas).

### **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO IV:** **Monitorización de tiopurinmetiltransferasa (TPMT)**

Al finalizar la CTX, con buena respuesta al tratamiento, se inició mantenimiento con azatioprina (AZA) a dosis de 50 mg/día las dos primeras semanas y posterior incremento a 100

mg/día, acompañada de una disminución de la corticoterapia y la consecuente suspensión de la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*. Las dosis de AZA deben ajustarse acorde a la actividad de la enzima TPMT.

### *Objetivo*

- Inicio de tratamiento con AZA

### *Análisis*

La AZA es un profármaco inmunosupresor análogo de las purinas, utilizado en diferentes patologías autoinmunes que se metaboliza a 6-mercaptopurina a través del glutatión, inhibiendo la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B.

La 6-mercaptopurina se metaboliza por la TPMT originando metiltioinosina monofosfato, metabolito potencialmente hepatotóxico, y por la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, que da lugar al metabolito mielotóxico tioguanina.

### *Plan*

Para evitar la posibilidad de una toxicidad grave al iniciar un tratamiento con AZA, se monitoriza la actividad de la enzima TPMT en los eritrocitos, responsable de la transformación de la AZA en metabolitos inactivos. La actividad de TPMT varía entre individuos, distinguiéndose varios tipos de metabolizadores.

La mayoría de la población presenta una actividad normal de TPMT (forma “salvaje”, 12-15 UI/mL), el 10% de los individuos tienen actividad intermedia (5-12 UI/mL), y en un 0.1% de los casos esta actividad es extremadamente baja (<0.1 UI/mL). Es en este último caso donde debemos tener especial precaución, ya que puede producirse una acumulación de tioguanina, lo que ocasiona mielotoxicidad.

Por tanto, es esencial monitorizar la actividad de TPMT antes de iniciar tratamiento con AZA, ya que permite identificar a los pacientes más susceptibles de desarrollar toxicidad por metabolización inadecuada del medicamento. Esta información ayuda a ajustar la dosis de manera individualizada en cada paciente, minimizando el riesgo de efectos adversos graves.

Actividad TPMT	Dosis de azatioprina recomendada
Menos de 5,1 U/ml	No administrar
5,1-13,7 U/ml	0,5 mg/kg/día
13,8-18,0 U/ml	1,5 mg/kg/día
18,1-26,0 U/ml	2,5 mg/kg/día
26,1-40 U/ml	3,0 mg/kg/día

Tabla 1. Dosis de AZA según actividad TPMT

El paciente presentaba un nivel de actividad de la TPMT de 22.7 UI/ml, según el cual la dosis recomendada de AZA es de 2.5 mg/kg/día, por lo que no requirió ajustes.

## DISCUSIÓN

El caso presentado ejemplifica la complejidad y los desafíos inherentes al manejo de la epilepsia en pacientes pediátricos. En situaciones refractarias, donde se requiere recurrir a dosis elevadas y tratamientos de segunda y tercera línea, como en este caso, donde se emplearon dosis superiores a las máximas recomendadas en la ficha técnica del LEV (3 g/día), la implicación del farmacéutico adquiere una relevancia crucial. Aunque existen estudios en adultos que respaldan la eficacia de dosis hasta de 4 g/día, la aplicación de dosis elevadas conlleva el riesgo de efectos adversos significativos, como los experimentados por este paciente (somnolencia y psicosis, que incluso condujeron a la interrupción del tratamiento).

El desarrollo posterior de un posible LEIF subraya la necesidad de una vigilancia cercana de los posibles efectos adversos asociados a los fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia u otras enfermedades. Se ha observado que múltiples fármacos pueden estar implicados en el desencadenamiento de esta condición, incluyendo la procainamida, hidralazina, infliximab y flecainida. Este hecho resalta la importancia de evaluar y gestionar proactivamente los riesgos asociados a los tratamientos farmacológicos, especialmente en pacientes pediátricos.

Además, destaca la relevancia de la monitorización farmacogenética para evitar tanto el infratratamiento como la toxicidad. Como se evidenció en el caso presentado, la monitorización de la actividad de la enzima TPMT previa al inicio de AZA fue crucial para prevenir una posible mielotoxicidad. Este enfoque integral, que implica una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos, es esencial para garantizar un manejo óptimo y seguro de la epilepsia en pacientes pediátricos.

## CONCLUSIONES

Entre los profesionales de la salud, lograr un equilibrio entre el control de la enfermedad y la aparición de efectos secundarios que afecten a la calidad de vida del paciente representa uno de los principales desafíos.

Es fundamental el seguimiento estrecho de los pacientes, la evaluación continua del tratamiento y la atención individualizada por parte de equipos multidisciplinares que integren al farmacéutico como referente del medicamento, asegurando su uso óptimo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Mar 8;58(4):512–21.
2. Isabel Margarita LS, Ximena VE, Silvia MG. Síndromes epilépticos en niños y adolescentes. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2024 Jan 31];24(6):915–27. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sindromes-epilepticos-ninos-adolescentes-S0716864013702451>
3. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2024 Jan 27];6(9):538–46. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2010.121>
4. Vicenç Torrente-Segarra, Salman C, Iñigo Rúa-Figueroa, Sánchez-Alonso F, Francisco Javier López-Longo, María Galindo-Izquierdo, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *PubMed*. 2017 Jun 20;35(6):1047–55.
5. Pretel M, Marquès L, España A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliográficas* [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Mar 18];105(1):18–30. Available from: <https://www.actasdermo.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0001731012004516>
6. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*. 2002 Aug;46(8):2121–31.
7. Álvarez Beltran M, Infante Pina D, Tormo Carnicé R, Segarra Cantón O, Redecillas Ferreiro S. Optimización del tratamiento con azatioprina: determinación de la actividad de tiopurina metiltransferasa y las concentraciones de metabolitos tiopurínicos. *Anales de Pediatría*. 2009 Feb;70(2):126–31
8. Martel RM, Melwani P, Islas D, Peñate Y, Borrego L. Seguridad de azatioprina según los niveles de tiopurina metiltransferasa en el tratamiento de la dermatitis atópica infantil. Experiencia en 7 casos. *Actas Dermosifiliográficas*. 2010 Jun;101(5):415–20.
9. Villén N, Troncoso A. ¿Cómo y cuándo se debe hacer una reducción gradual de la dosis de los medicamentos? *Butlletí d'informació terapèutica CATSALUT*. 2015;26(7).
10. Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggeri GM, et al. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Nov 16];17(9):912–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005854/>

## CASO CLÍNICO 5

# MANEJO Y TRATAMIENTO DE UN RECIÉN NACIDO CON SÍNDROME DE SHONE

**Emma Wilhelmi Roca, Alba Casaldàliga Torrecillas**

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat

*Revisora*

**Maria Goretti López Ramos**

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat

### INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de alteraciones estructurales del corazón producidas por defectos en su formación durante el período embrionario.

La mayoría de estas afecciones tienen causas múltiples y no completamente conocidas, siendo poco comunes aquellos casos relacionados con una sola mutación genética específica. Aparecen aproximadamente en el 1% de los recién nacidos vivos, existiendo innumerables cardiopatías congénitas diferentes.

Los progresos en el diagnóstico y tratamiento han contribuido significativamente a mejorar el pronóstico. En la actualidad, más del 90% de los niños afectados sobreviven hasta la edad adulta, y en la mayoría de los casos, la esperanza de vida es prácticamente equiparable a la de la población general.

El síndrome de Shone es un tipo de cardiopatía descrita por primera vez en 1963 por el doctor J. D. Shone. Está causada por una malformación cardíaca caracterizada por cuatro lesiones obstructivas en el corazón izquierdo: válvula mitral en paracaídas (1), membrana supravalvular mitral (2), estenosis aórtica (3) y coartación de la aorta (4). Las manifestaciones clínicas incluyen dificultad respiratoria, soplo cardíaco, hipertrofia del ventrículo izquierdo y dilatación de la aurícula izquierda. Los pacientes con esta cardiopatía requieren de manejo quirúrgico para corregir parcialmente su defecto.

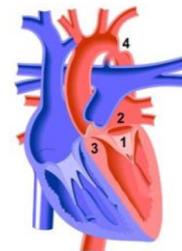


Imagen 1: Corazón con síndrome de Shone [http://www.pted.org]

En la fase prequirúrgica, a nivel respiratorio, los pacientes deben ser ventilados con un respirador artificial para evitar la hipoxemia y favorecer que los pulmones se llenen, a pesar de la resistencia que ofrecen a causa de un corazón insuficiente.

A nivel farmacoterapéutico, se requiere el empleo de diuréticos, siendo la furosemida el más empleado, para disminuir la precarga cardíaca y el hiperaflujo pulmonar. Por otra parte, es

esencial mantener el ductus abierto hasta la corrección del defecto, ya que si se cierra disminuye el flujo sistémico, dando lugar a una situación de isquemia y flujo pulmonar aumentado (edema pulmonar), que se manifiesta en forma de fallo cardíaco y shock cardiogénico. Para mantenerlo abierto, se emplea alprostadilo, un análogo de la prostaglandina E1, que es un potente vasodilatador arteriolar.

A nivel nutricional, a este tipo de pacientes se les aportan las necesidades calóricas necesarias combinando aporte enteral (idealmente leche materna) y nutrición parenteral, a partes iguales. De esta forma, disminuye el riesgo de isquemia intestinal a la vez que se mantiene el trofismo intestinal, y se garantiza el aporte de calorías suficientes.

La cirugía consiste en una coartectomía y anastomosis termino-terminal de la aorta, junto con ampliación del arco aórtico mediante un parche de pericardio bovino.

La intervención quirúrgica se realiza con soporte de circulación extracorpórea, que requiere infusión continua de heparina y un delicado manejo de la hemostasia. Cuando termina la cirugía, es habitual realizar una ultrafiltración para eliminar el exceso de líquidos que se han administrado en forma de transfusiones, sueros de hidratación y medicación.

Adicionalmente, la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea puede producir situaciones de isquemia transitoria, afectando más a aquellos órganos que reciben mayor flujo de sangre como son los riñones, los intestinos o el cerebro.

El manejo **postoperatorio** incluye una sedoanalgesia adecuada del paciente, empleo de inotrópicos para evitar el síndrome de bajo gasto cardíaco y algunas dosis adicionales de antibiótico profiláctico. En esta fase, el objetivo será además retirar el soporte ventilatorio lo antes posible, dentro de las posibilidades clínicas, para evitar los riesgos asociados, entre ellos infección asociada a ventilación mecánica.

El caso que trataremos a continuación es el de una recién nacida con diagnóstico de cardiopatía congénita diagnosticada de forma prenatal mediante ecografía, compatible con síndrome de Shone.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Recién nacida de sexo femenino que nace por cesárea electiva a las 37 semanas de edad gestacional, con un APGAR 9/10/10. El peso y la talla son adecuados para su edad gestacional. Se realiza una ecografía que confirma la cardiopatía congénita, denominada complejo de Shone.

Como único síntoma presenta acrociánosis de miembros inferiores, debido a la falta de oxigenación. Se traslada a la UCI neonatal hasta su intervención quirúrgica.

El preoperatorio transcurre sin incidencias y a los siete días de vida es intervenida quirúrgicamente.

La paciente vuelve de quirófano a la unidad neonatal en tratamiento con dopamina en bomba

de infusión continua (BIC), por su efecto inotrópico, y milrinona en BIC con el objetivo de aumentar la contractilidad, disminuir la resistencia vascular y relajar el miocardio. Los dos fármacos se van reajustando en horas posteriores, según los valores de tensión de la paciente. En cuanto a la sedoanalgesia postquirúrgica, se emplean morfina y dexmedetomidina en BIC, por sus efectos ansiolíticos, sedantes y analgésicos. Como profilaxis antibiótica se continúa administración de cefazolina 24 horas, y se administra sueroterapia con restricción de líquidos, omeprazol como protección gástrica y furosemida para mantener la diuresis, todo por vía endovenosa.

Al cabo de unos días, la paciente ya tiene tolerancia por vía oral, por lo que se realiza la transición de los fármacos administrados por vía endovenosa de forma continua a fármacos administrados por vía oral. La milrinona se sustituye por captopril; los recién nacidos son más sensibles a los efectos de este fármaco, por lo que se recomienda realizar una dosis de prueba de 0,01 mg/kg y si no se observa una marcada hipotensión, se continúa el tratamiento a dosis terapéuticas. La furosemida endovenosa se cambia a vía oral, y se añade espironolactona. En relación a la sedoanalgesia, se mantiene el tratamiento con morfina por vía oral, y se añade clonidina para controlar progresivamente el posible síndrome de abstinencia, que se valora mediante la escala de Finnegan. Todos estos fármacos carecen de presentaciones comerciales líquidas, por lo que se administran como fórmulas magistrales en forma de soluciones o suspensiones.

La paciente se mantiene estable, y al cabo de dos semanas puede ser trasladada a su hospital de referencia, donde continuar su convalecencia hasta el alta. Continúa en tratamiento con morfina a dosis mínimas, clonidina, furosemida, captopril, vitamina D como suplemento por ser lactante, y enoxaparina, como tratamiento del trombo que se explicará seguidamente, y que deberá completar hasta seis semanas.

## **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:**

### **Trombosis tratada con enoxaparina individualizada**

#### *Subjetivo*

A las 72 horas de la intervención quirúrgica, la paciente sigue presentando necesidades de ventilación mecánica impidiendo su extubación.

#### *Objetivo*

Se realiza una ecografía pulmonar donde se observa un derrame pleural derecho. También se realiza una ecografía de troncos supra-aórticos y se observa un trombo en la vena yugular, donde tiene colocado un acceso venoso.

#### *Análisis*

Ante estos hallazgos, se realiza un drenaje pleural en el que se aspiran 30 ml con características de trasudado. Por otro lado, se retira la vía venosa trombosada y se inicia tratamiento con enoxaparina por vía subcutánea. De acuerdo al protocolo de trombosis del hospital y la edad de

la paciente, le corresponden 1,5 mg/kg/12h, que en este caso son 6 mg/12h.

### Plan

La dosis más baja de enoxaparina comercializada en jeringas precargadas subcutáneas es de 20 mg, lo que dificulta la administración de dosis tan pequeñas como las empleadas en neonatos. Además, la enoxaparina es un fármaco de alto riesgo, por lo que es importante asegurar una correcta administración. Por este motivo, se buscan datos de estabilidad de enoxaparina más diluida, que permita acondicionar dosis menores. Se encuentran artículos que describen la estabilidad de la enoxaparina diluida con agua para inyección a 20 mg/mL durante 14 días. Se realiza la dilución en cabina de flujo horizontal en el Servicio de Farmacia, a partir de jeringas precargadas comerciales, y se acondicionan las dosis exactas en jeringas sin volumen muerto, ya que se trata de volúmenes muy pequeños (6 mg = 0.3 mL de dilución 20 mg/mL)

Además, tras el inicio del tratamiento se monitoriza la acción de la enoxaparina determinándose el valor de anti-Xa a las 4 horas tras una dosis de enoxaparina de 6 mg, con un resultado de 0,4 UI/mL. Dado que el objetivo es entre 0,5-1 UI/mL se aumenta un 15% la dosis, ajustándose a 7 mg/12h. En los siguientes controles de anti-Xa el resultado es correcto, por lo que se mantiene la dosis.

**Tabla 8. Modificación de la dosis de enoxaparina según anti-Xa**

Anti-Xa	¿Saltar dosis?	Cambio dosis	Tiempo para control
<b>&lt;0.35 UI/ml</b>	no	↑ 25%	siguiente dosis
<b>0.36-0.49 UI/ml</b>	no	↑ 15%	siguiente dosis
<b>0.5-1.0 UI/ml</b>	no	no	1 semana/1 mes*
<b>1.01-1.25 UI/ml</b>	no	↓ 15%	siguiente dosis
<b>1.26-1.5 UI/ml</b>	no	↓ 25%	siguiente dosis
<b>1.51-2.0 UI/ml</b>	si	↓ 30%	antes siguiente dosis
<b>&gt; 2.0 UI/ml</b>	si	↓ 40%	antes siguiente dosis

*Figura 2. Protocolo de trombosis del Hospital Sant Joan de Déu*

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II

### Extravasación de un suero glucosado con potasio

#### Subjetivo

Se observa edema y dolor en la vía periférica que lleva en la pierna izquierda.

#### Objetivo

En ese momento, se le está administrando una corrección electrolítica con suero glucosado 10% y cloruro potásico. La enfermera aspira a través de la aguja, confirma que la vía está extravasada y avisa al Servicio de Farmacia.

#### Análisis

Nos encontramos ante un caso de una neonata que presenta una extravasación de un suero glucosado a concentración 10% (habitualmente empleado en neonatos como sueroterapia basal) y que además contiene cloruro potásico. En nuestro centro disponemos de un protocolo de

extravasaciones de fármacos no citostáticos en pediatría y uno adaptado a neonatos (ya que se deben diluir más los antídotos y administrar un menor volumen en el caso de prematuros). Ambos recogen las actuaciones a seguir y una hoja de datos sobre la extravasación que debe rellenarse para su seguimiento.

### *Plan*

En el caso de esta paciente, dado que la extensión y la gravedad de la extravasación es pequeña, se siguen medidas generales: parar la infusión sin retirar la aguja, aspirar de 5 a 10 ml, marcar el área para poder ver la evolución y elevar la extremidad. Además, se aplica hialuronidasa alrededor de la zona afectada, una enzima proteolítica que potencia la permeabilidad de los tejidos facilitando la difusión de la solución extravasada al espacio intravascular.

## DISCUSIÓN

El manejo de las patologías neonatales presenta elevada complejidad debido a la inmadurez de sus sistemas anatómicos y características farmacocinéticas diferenciales. Por lo tanto, es esencial la existencia de un equipo multidisciplinar especializado para abordar el tratamiento integral de estos pacientes de forma eficaz y segura. En el caso de nuestra paciente, a lo largo del ingreso se suceden situaciones que precisan colaboración farmacéutica de manera directa.

Estamos ante un paciente crítico con necesidad de cirugía y tratamiento farmacoterapéutico con fármacos de alto riesgo. Para disminuir la posibilidad de errores de prescripción y administración, se dispone de protocolos de tratamiento prediseñados, integrados en el software de prescripción electrónica, que ayudan a la prescripción segura. Además, las bombas de infusión continua disponen de un software de seguridad con una biblioteca definida para cada fármaco, con filtros por peso/edad y límites de seguridad en el ritmo, definidos con el trabajo conjunto de farmacéuticos y médicos de la unidad. En el caso de nuestra paciente, las administraciones de alprostadil, morfina, dexmedetomidina, milrinona, dopamina y furosemida en infusión continua son preparadas a concentraciones fijas por enfermeras especializadas, y administradas con estas bombas con software de seguridad.

La necesidad de soporte nutricional parenteral es habitual en los neonatos con cardiopatías congénitas, de forma pre-quirúrgica para garantizar un buen aporte nutricional que permita llegar al paciente en las mejores condiciones a la cirugía, y de forma post-quirúrgica durante el periodo de dieta absoluta. El aporte nutricional parenteral pre-cirugía es muy importante en un tipo de pacientes en que, por su cardiopatía, es difícil garantizar el aporte calórico objetivo por vía oral ya que, o bien se cansarían o podría suponer mucho volumen enteral. Según el protocolo de nutrición parenteral (NP) de nuestro centro hospitalario, se estratifica a los pacientes según la edad gestacional y se adapta a las necesidades particulares de cada paciente según su patología y situación clínica. Las NP se elaboran de forma individualizada y manual en las cabinas de flujo laminar horizontal del Servicio de Farmacia.

Por último, debido a la corta edad de la paciente, para la administración de determinados medicamentos se requieren formas farmacéuticas líquidas que no se encuentran

comercializadas. Este es el caso de furosemida, espironolactona, captopril y clonidina, que se elaboran en el Servicio de Farmacia. Además, la presentación comercial de sulfato de morfina contiene etanol, que es un excipiente a evitar en neonatos, y por esa razón se prepara una fórmula magistral libre de etanol. Se elabora a 0,5 mg/mL, que es una concentración más adecuada para recién nacidos, puesto que llevan dosis muy bajas, especialmente en los períodos de descenso progresivo de dosis.

## CONCLUSIONES

Existen diferentes tipos de cardiopatías congénitas y es importante conocer su fisiopatología para así poder optimizar su manejo. El tratamiento de estas patologías combina el manejo hemodinámico, respiratorio y nutricional, así como una correcta sedoanalgesia.

La implicación del farmacéutico en los equipos multidisciplinares que tratan a estos pacientes permite una atención integral a diferentes aspectos, entre ellos la seguridad en el uso de medicamentos de alto riesgo empleados en el manejo del paciente cardiópata quirúrgico pediátrico, donde nuestro papel puede ser esencial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. J.D. Shone, R.D. Sellers, R.C. Anderson, et al. The developmental complex of parachute mitral valve, supravalvular ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. *Am J Cardiol*, 11 (1963), pp. 714-725
2. Cardiopatías congénitas. Fundación Española del Corazón. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiotipas-congenitas.html> [Último acceso: marzo 2024]
3. Complejo de Shone. Orphanet. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/99063> [Último acceso: marzo 2024]
4. Dager, W. E., Gosselin, R. C., King, J. H., Christensen, C. L., Owings, J. T., & Larkin, E. C. (2004). Anti-Xa stability of diluted enoxaparin for use in pediatrics. *The Annals of Pharmacotherapy*, 38(4), 569–573. <https://doi.org/10.1345/aph.1D107>

## CASO CLÍNICO 6

# INTOXICACIÓN POR OPIOIDES Y BENZODIACEPINAS

**Marta Blázquez Vidal, Inés Angela García del Valle**

Hospital Universitario General de Cataluña, Sant Cugat del Vallès

*Revisora*

**Laura Val Prat**

Hospital Universitario General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès

---

## INTRODUCCIÓN

Las intervenciones sanitarias se realizan con el fin de beneficiar al paciente, pero también pueden llegar a suponer un daño que muchas veces es evitable. Se estima que la mitad de los daños evitables en atención sanitaria están causados por el mal uso de la medicación. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó que el tercer reto mundial por la seguridad del paciente fuera *Medication without harm*. Esta iniciativa tiene como objetivo reducir en un 50% los daños graves y evitables relacionados con los medicamentos en 5 años. Las áreas de actuación básicas del plan son las situaciones de alto riesgo, la polifarmacia y las transiciones asistenciales.

En el ámbito del uso seguro de los medicamentos existen conceptos relacionados entre los que se encuentran: las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), definidas como “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que ocurre en el ser humano a las dosis habitualmente utilizadas”; y los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), definidos como “cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente asociado a medicamentos y que interfiere o potencialmente puede interferir con el resultado deseado para el paciente”. Dentro de los PRM se incluyen los errores de medicación, las RAMs y los eventos adversos a medicamentos (cualquier evento médico en un paciente al que se le ha administrado una medicación pero que no necesariamente tiene una relación causal con ésta). Con el fin de reducirlos, es preciso valorar los factores de riesgo del paciente y la relación de beneficio/riesgo del fármaco tanto al inicio como a lo largo del tratamiento.

Es por ello que la implementación de un modelo de Atención Centrada en la persona es fundamental para los pacientes con problemas de salud crónicos independientemente de su edad, especialmente cuando existe una situación de fragilidad o cronicidad compleja (PCC). PCC, es un indicador que refleja la presencia de necesidades complejas de atención a nivel clínico, contextual y del propio sistema asistencial. El abordaje integral e integrado de este tipo de pacientes es necesario para garantizar su seguridad durante todo el proceso asistencial.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

El caso trata de una mujer de 78 años sin hábitos tóxicos, con funciones superiores conservadas y cierta dependencia física, agravada en los últimos años por problemas de movilidad. Como antecedentes patológicos de interés presenta hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, estenosis del canal lumbar y vejiga neurógena. Esta última ha condicionado la presencia de insuficiencia renal crónica, hidronefrosis bilateral y un sondaje vesical permanente (recambio trimestral). A nivel quirúrgico, se le habían realizado una apendicectomía, una histerectomía y una artrodesis lumbar. Además, es intolerante a los analgésicos opioides por la aparición de temblores. La paciente está identificada como PCC.

El 31 de agosto de 2022 ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro hospital. Al revisar los sucesos previos, se detecta que el 28 de agosto acudió a su centro de atención primaria, desde donde fue derivada a su hospital de referencia por sospecha de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o infección del tracto urinario. El día 29 es trasladada al servicio de urgencias de nuestro centro donde se solicitan marcadores cardíacos, un urinocultivo y se inicia tratamiento con furosemida y ceftriaxona.

### PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:

#### Intoxicación por opioides y benzodiacepinas derivada de las transiciones asistenciales

##### *Subjetivo*

Cuando la paciente acude a urgencias, manifiesta un cuadro de disnea y náuseas. En el momento de ser trasladada a la UCI está somnolienta, desorientada y con temblores en las extremidades superiores.

##### *Objetivo*

En urgencias se evidencia emesis, oliguria, edema en las extremidades inferiores y ausencia de fiebre, por lo que se realizan distintas pruebas complementarias:

- PCR de coronavirus: negativa.
- Radiografía de tórax: sin condensaciones ni signos de ICC.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal 75lpm, QRS estrecho y sin trastorno de la repolarización.
- Analítica: urea 150mg/dl, creatinina (Cr) 2,93mg/dl.
- Sedimento de orina: >50 leucocitos por campo, ausencia de hematíes y abundante flora bacteriana.

Al ingreso en la UCI la paciente se encuentra en coma, bradipneica, hipotensa y con una exacerbación de su insuficiencia renal de base. Presenta encefalopatía hipercápnica con requerimientos de ventilación no invasiva. Por sistemas:

- Neurológico: puntuación en la escala de Glasgow entre 7-10.
- Respiratorio: bradipneica con saturaciones alrededor de spO<sub>2</sub> 88-95% y acidosis respiratoria (pH:7,28).

- Hemodinámico: tensiones entre 90/70mmHg.
- Renal: diuresis correctas con valores de Cr:3mg/dl (Cr habitual:2mg/dl); FG (CKD-EPI):14,3ml/min.

### Análisis

En la revisión de antecedentes, aparecen múltiples consultas por mal control del dolor como consecuencia de la estenosis del canal lumbar, compresiones vertebrales y un aflojamiento de su artrodesis, estando en seguimiento por la Clínica del Dolor. En la última visita, se le realizó una modificación de su medicación habitual parándose el tratamiento con lorazepam y tapentadol e iniciándose clonazepam y oxicodona. Sin embargo, este cambio no se reflejó en la receta electrónica y la paciente mantuvo todos los fármacos. Además, estaba en tratamiento con pregabalina, hecho que pudo contribuir a su intoxicación.

En pacientes ancianos se deben priorizar tratamientos con benzodiazepinas de vida media corta (9-20h) que no experimenten primer paso hepático, como lorazepam, oxazepam y temazepam que presentan eliminación renal. En el caso del clonazepam, con una vida media más larga (30-40h), se debe usar la mínima dosis posible (inicialmente 0,5mg/día). Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por benzodiazepinas incluyen depresión del sistema nervioso central (SNC), estupor, nistagmo, apnea, alucinaciones, hipotermia e incluso coma. Las intoxicaciones agudas cursan con síntomas de sedación extrema, pérdida de conciencia y parada respiratoria, que puede conducir a la muerte. La administración urgente de flumazenilo, antagonista de los receptores GABA-benzodiazepínicos, revertirá los efectos de la sobredosis. Se recomienda la administración de 0,2mg intravenoso (iv), que puede ser repetida al cabo de 30-45s y posteriormente cada minuto, sin sobrepasar una dosis acumulativa total de 3mg. Si el paciente no responde, es poco probable que la sobredosis sea exclusivamente por benzodiazepinas. Uno de los riesgos del flumazenilo es que si el paciente hubiera desarrollado adicción, puede desencadenar un síndrome grave de abstinencia que podría manifestarse con convulsiones.

En el caso de los opioides, hay un mayor riesgo de intoxicación en personas >65 años, dosis altas, uso prolongado (>3 meses), formulaciones de liberación retardada, uso concomitante de benzodiazepinas, comorbilidades como enfermedad renal o hepática... Las manifestaciones clínicas por intoxicación son náuseas, vómitos, estreñimiento, bradicardia, hipotensión, miosis, somnolencia y depresión respiratoria, entre otras. El tratamiento de la intoxicación consiste en la administración por vía iv 0,2-0,4mg de naloxona, antagonista competitivo de los receptores opiáceos. Si no hay respuesta, se administran 0,4-0,8mg cada 2-3min hasta una dosis total de 2-4mg. Se pueden requerir dosis más elevadas en caso de intoxicaciones muy potentes como la producida por el fentanilo, pero sin pasar de 10mg. Cuando hay respuesta inicial al bolo se mantiene un bajo nivel de conciencia, se debe iniciar una perfusión continua (2mg en 500ml de suero glucosado 5% durante 4h).

El consumo de gabapentinoides ha aumentado en los últimos años como consecuencia de su uso en indicaciones no autorizadas y su participación en estrategias para evitar el consumo de opioides y reducir el de benzodiazepinas. Están indicados en el tratamiento de la epilepsia, dolor neuropático periférico y central (pregabalina) en adultos, y trastorno de la ansiedad

generalizada (pregabalina) en adultos. Entre las indicaciones no autorizadas se encuentra el dolor lumbar. Sus efectos adversos incluyen somnolencia, mareo, y edema, siendo los trastornos del comportamiento, la depresión respiratoria y el riesgo de abuso y adicción los más destacables. Los pacientes frágiles, con insuficiencia renal y/o en tratamiento con depresores del SNC presentan una mayor susceptibilidad a sufrirlos. Se recomienda realizar una revisión periódica del tratamiento y plantear una reducción de dosis y/o retirada progresivas cuando sea posible, teniendo en cuenta que los síntomas de abstinencia aparecen generalmente 1-3 días después del cambio de dosis.

### *Plan*

El cuadro se asocia a una intoxicación por opioides y benzodiazepinas por lo que inmediatamente se le administra un bolus iv de naloxona de 0,4mg y un bolus de flumazenilo de 0,5mg iv + 0,25mg iv, seguidos de una perfusión de naloxona de 2mg en 500ml de suero fisiológico 0,9% (SF 0,9%) y otra de flumazenilo de 2mg en 500ml de SF 0,9%. Cada 6h se hace una valoración clínica de la paciente para determinar si se pueden parar las perfusiones, deteniéndose finalmente dos días después.

Finalmente, pasa a planta de hospitalización el 5 de septiembre donde se realiza una revisión exhaustiva de su plan de medicación (**Tabla I**). En la revisión de la medicación habitual de la paciente, se detectó la duplicidad entre lorazepam y clonazepam, así como una duración mayor a 4 semanas. Además, se observaron asociaciones contraindicadas como la terapia concomitante de opioides y benzodiazepinas o de opioides y pregabalina, por un aumento del riesgo de sobredosis o de sedación y depresión respiratoria respectivamente. Por otra parte, la paciente estaba en tratamiento con ramipril (IECA), furosemida (diurético) y metamizol (antiinflamatorio), la triple Whammy. El término "Triple Whammy" hace referencia a los efectos adversos derivados de la asociación de IECA o ARA II, diuréticos y AINEs, principalmente aumento del riesgo de insuficiencia renal. Aunque el metamizol no se considera estrictamente un AINE, hay evidencia que sostiene que puede contribuir a este efecto. Por último, como criterio START, se consideró indicado iniciar tratamiento con bisacodilo como laxante profiláctico, por cumplimiento de los criterios edad avanzada, inmovilidad y neuropatía. El día 9 es dada de alta a domicilio con citas de seguimiento con su médico de Atención Primaria y especialistas habituales.

Medicación habitual	Medicación al alta
Amlodipino 10mg/24h	Amlodipino 10mg/24h
Ramipril 2,5mg/24h	-
Furosemida 40mg/12h	Furosemida 40mg/12h
Doxazosina 4mg/24h	Doxazosina 4mg/24h
Omeprazol 20mg/24h	Omeprazol 20mg/24h
Metamizol 575mg/12h	Metamizol 575mg/12h si precisa
Paracetamol 1g/8h	Paracetamol 650mg/8h si precisa
Pregabalina 150mg/12h	Pregabalina 75mg/12h
Trazodona 50mg/24h	Trazodona 50mg/24h
Lorazepam 1mg/24h	-
Clonazepam 0.8mg/24h	-
Tapentadol 150mg/12h	Tapentadol 50mg/12h
Oxicodona 10mg/12h	-
Oxicodona/naloxona 20/10mg/12h	-

Tabla 1. Medicación habitual al ingreso y al alta

## DISCUSIÓN

Los ancianos presentan cambios fisiológicos que pueden afectar a la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos. A nivel farmacocinético, se producen alteraciones en la absorción y función del tracto gastrointestinal, distribución, metabolismo hepático y excreción renal. Estas modificaciones contribuyen a un mayor riesgo de interacciones fármaco-fármaco, a un aumento de su semivida y a una reducción del metabolismo hepático y eliminación, entre otros. Todo ello puede conducir a una acumulación de fármacos en el organismo, potenciando su efecto y la probabilidad de RAMs. Además, desde el punto de vista farmacodinámico, se puede producir una reducción de la densidad de receptores y un incremento de su afinidad.

Existen distintas herramientas que ayudan a detectar prescripciones potencialmente inadecuadas en pacientes de edad avanzada, como los criterios STOPP/START.

En este caso, gran parte de la medicación habitual iba dirigida al control del dolor. El abordaje del dolor crónico no oncológico (DCNO) es complejo y requiere de objetivos realistas y una perspectiva multidisciplinar. Los opioides están indicados en el tratamiento del DCNO de manera individualizada, cuando el dolor es intenso, con impacto sobre la calidad de vida y como última línea de tratamiento. La rotación de opioides es una herramienta útil en aquellos casos en los que no se consigue controlar el dolor a pesar del aumento rápido de la dosis (aún y sin aparecer efectos adversos intolerables), cuando aparecen efectos adversos intolerables (a pesar del dolor controlado) o por motivos personales. La sustitución de un opioide por otro se realiza mediante la dosis equivalente de morfina por vía oral, calculando la dosis equianalgésica del nuevo opioide y valorando una reducción para evitar fenómenos de tolerancia cruzada. Se calculará también las dosis de rescate. En el dolor crónico no es posible realizar una equivalencia exacta entre opioides por los fenómenos de tolerancia e hiperalgesia mediados por estos fármacos. Además, existe cierta variabilidad en la equivalencia en función de la fuente consultada. La retirada de los opioides debe ser gradual, pudiéndose seguir distintas estrategias en función de la dosis y la duración del tratamiento. Entre los fármacos usados para el DCNO de la paciente se encontraban las benzodiazepinas, los opioides y los gabapentinoides.

## CONCLUSIONES

La polifarmacia puede provocar la aparición de problemas relacionados con la medicación, especialmente en el caso de PCCs. Los cambios fisiológicos que se producen en el adulto mayor condicionan la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos. La intoxicación mixta por opioides y benzodiazepinas puede tratarse con naloxona y flumazenilo respectivamente. El abordaje del DCNO precisa de objetivos reales y de una perspectiva multidisciplinar. La revisión de la medicación habitual debe ser un proceso dinámico para garantizar la seguridad del paciente y reducir problemas farmacoterapéuticos como las interacciones o las duplicidades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-1896.
2. Bases conceptuais i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). Barcelona: Direcció General de Planificació en Salut;2020.
3. Flumazenilo. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es>. Consultado en noviembre de 2022.
4. Monografía Flumazenilo. Red de Antídotos. Disponible en: <https://redantidotos.org>. Consultado en noviembre de 2022.
5. Naloxona. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es>. Consultado en noviembre de 2022.
6. Monografía Naloxona. Red de Antídotos. Disponible en: <https://redantidotos.org>. Consultado en noviembre de 2022.
7. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694.
8. Gallo C. Actualización de los criterios STOPP-START:una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. *Evid Act Pract Ambul.* 2015;18(4):124-129.
9. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.:Dolor iatrogénico. *Oncología.* 2005; 28(3):33-37.
10. Consens català de dolor crònic no oncològic. Societat Catalana de Dolor (SCD) i Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC);2017.
11. Lobos KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function - the “triple whammy”. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):239-243.
12. Dolor crónico no-oncológico:¿opioides?. INFAC. 2022;30(1):1-10.
13. Opioides en el manejo del dolor:el difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. INFAC. 2014;22(5):23-29.
14. Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgètics opioides. Barcelona:Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya;2018.
15. Rodríguez D, Llop R. Tractament farmacològic del dolor neuropàtic:actualització i controvèrsies. 2019;30(3):14-19.
16. Alzueta N, García P, Irigoyen I. Riesgos e incertidumbres de los gabapentinoides. *Bol Inf Farmacoter Navar.* 2021;29(2):1-14.

## CASO CLÍNICO 7

# PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. REBOTE TRAS LA SUSPENSIÓN DE FINGOLIMOD

**Xabier Larrea Urtaran, Mireia Bruguera Teixidor**

Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona

*Revisora*

**Cristina Díez Vallejo**

Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona

---

### INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC), inflamatoria, neurodegenerativa, inmunomediada y de etiología no bien conocida, que supone la primera causa de discapacidad no traumática en los adultos jóvenes en los países occidentales, siendo la enfermedad desmielinizante más frecuente del SNC.

Se estima que 2,8 millones de personas padecen EM en el mundo, con una prevalencia media de 35,9/100.000 habitantes. La distribución es irregular, pues existen zonas de alta, media y baja incidencia. Se estima que en España hay aproximadamente 55.000 pacientes con EM. Los estudios epidemiológicos realizados a partir del año 2010 reflejan cifras de 65-184 casos de EM por cada 100.000 habitantes, lo que corresponde con un área de prevalencia media-alta.

Aunque la EM no es una enfermedad hereditaria, en los últimos años se han publicado avances importantes en el conocimiento de los condicionantes genéticos de susceptibilidad. En cuanto a la etiopatogenia, intervienen mecanismos inmunes que desencadenan una cascada inflamatoria causando una desmielinización y daño axonal. Existe un componente de susceptibilidad genética sobre el que actúan factores macro-ambientales como infecciones (virus Epstein-Barr), hipovitaminosis D, hábitos tóxicos (tabaco) o dietéticos.

La evolución de la EM es muy variable, se diferencian 4 formas de EM según la clasificación de Lublin, teniendo en cuenta su progresión en el tiempo y la evolución de la discapacidad:

- Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EM-RR)
- Esclerosis Múltiple Primaria-Progresiva (EM-PP)
- Esclerosis Múltiple Progresiva-Remitente (EM-PR)
- Esclerosis Múltiple secundariamente progresiva (EM-SP)

Las manifestaciones clínicas son muy variables (visuales 50-53%, motoras 40-45%, sensitivas 40-43%, cerebelosas 20-25%, esfinterianas 10-13% o cognitivas 5% de los pacientes). Los

primeros síntomas se manifiestan como alteraciones neurológicas agudas (motoras, sensitivas) conocidas como brotes. Los brotes se definen como la aparición de una nueva manifestación neurológica de al menos 24 horas de duración, atribuible a la aparición de una o más lesiones desmielinizantes-inflamatorias nuevas en el SNC.

La Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) es uno de los instrumentos que más se utilizan para evaluar la progresión de la enfermedad. La asignación de puntos se basa en medidas de dificultad de ocho sistemas funcionales: piramidal (debilidad o dificultad para mover las extremidades), cerebelar (ataxia, pérdida de coordinación o temblores), bulbo raquídeo (problemas de habla, deglución y nistagmo), sensoriales, función intestinal y vesical, función visual, funciones cerebrales y otras. La EDSS presenta una puntuación de 0 a 10 con incrementos de 0,5 unidades, correspondiendo los valores más elevados con mayores niveles de discapacidad.

Hoy en día no se dispone de fármacos curativos para la EM. La finalidad del tratamiento específico es controlar la actividad inflamatoria para evitar la aparición de nuevos brotes y frenar la progresión de la discapacidad. Actualmente se disponen de fármacos modificadores de la enfermedad (FME) intravenosos, subcutáneos y orales.

El tratamiento de los brotes se basa en metilprednisolona, inmunoglobulinas o plasmaféresis. Los síntomas clínicos derivados de la EM como la fatiga, la alteración de la marcha o la depresión también deben ser manejados de forma individualizada. La elección del tratamiento se basa según la forma clínica y las preferencias de cada paciente.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un hombre de 37 años derivado a nuestro centro desde un hospital comarcal en 2013 para la valoración de lesiones observadas en la resonancia magnética (RM). Como antecedentes constan paciente fumador e hipercolesterolemia en tratamiento con atorvastatina 40 mg/24 h. En cuanto a los antecedentes familiares una prima con diagnóstico de EM-RR.

En los últimos años, el paciente había presentado 4 posibles brotes:

- 2004 – Brote hemisférico izquierdo con disminución de fuerza al hemicuerpo derecho de un mes de duración.
- 2007 – Brote de tronco con episodio de mareo e inestabilidad de una semana de evolución.
- 2011 – Brote hemisférico derecho con entumecimiento del brazo izquierdo de una semana de duración.
- 2012 – Brote medular con síntoma de torpeza de la pierna derecha de 2 semanas de duración.

En la RM se observó una distribución de lesiones típica de EM, bandas oligoclonales positivas y neuromielitis óptica negativa, con diagnóstico de EM-RR y una EDSS de 1,5.

Respecto al tratamiento a iniciar, se le ofreció la posibilidad de tratamiento según práctica clínica habitual o participación en un estudio clínico (fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo). El paciente aceptó la participación en el ensayo.

Dicho estudio clínico (CONCERTO) tenía como objetivo evaluar la efectividad, la seguridad y la tolerancia del laquinimod en pacientes con EM-RR. Los pacientes eran aleatorizados 1:1:1 a recibir placebo, laquinimod 1,2 mg o laquinimod 1,6 mg. El paciente fue asignado en la rama de 1,2 mg y recibió tratamiento durante 3 años hasta la finalización temprana del estudio por efectos adversos cardíacos.

Tras la suspensión del ensayo clínico, el paciente sufrió un brote a nivel visual y auditivo presentando un aumento de la carga lesional respecto a la última RM craneal, por lo que se decide inicio de tratamiento inmunomodulador de primera línea. Se optó por un tratamiento oral con teriflunomida 14 mg. Los criterios de inicio de tratamiento de CatSalut son pacientes con un primer brote que cumpla criterios diagnósticos de EM o EM activa que presenten un brote en el último año (más de 1 lesión captante de gadolinio en la última RM craneal o un aumento significativo de la carga lesional respecto a la última RM craneal); 2 brotes en los 2 últimos años o un brote en el último año con secuela (aumento de 1 punto en la escala EDSS).

### **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:** **Cambio de tratamiento de teriflunomida a fingolimod**

Paciente en tratamiento con teriflunomida desde hace 12 meses que acude a urgencias con un probable brote de 15 días de evolución.

#### *Subjetivo*

Disminución de la agudeza auditiva y visual izquierda de 15 días de evolución con recuperación progresiva.

#### *Objetivo*

RM craneal con nuevas lesiones a pedúnculo cerebeloso medio izquierdo con captación de contraste gadolinio positivo.

EDSS: 2,5.

#### *Evaluación*

Paciente en tratamiento con teriflunomida que acude a urgencias con un brote de EM de 15 días de evolución con disminución de alteración sensorial.

El paciente presenta una EM activa, por lo que según criterios establecidos por CatSalut (EDSS 8, evolución a EM-SP, toxicidad, planificación de embarazo, o EM activa) se recomienda cambio de tratamiento.

La teriflunomida presenta una semivida de 19 días, por lo que para iniciar un nuevo FME

deberíamos de esperar hasta 3,5 meses. Se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

### *Plan*

Dado que el paciente presenta un brote se decide tratar con dosis de 1000 mg de metilprednisolona durante 3 días, presentando mejora de los síntomas. Se decide cambio de tratamiento a un fármaco de segunda línea, cumpliendo criterios para iniciar tratamiento con fingolimod.

Los criterios clínicos para iniciar tratamiento con fingolimod son EM-RR grave de evolución rápida, o pacientes que sean no respondedores a FME de primera línea o pacientes que no sean respondedores a natalizumab.

Se realiza la eliminación acelerada mediante la administración de colestiramina, 3 veces al día, durante un período de 11 días y posteriormente verificar que los niveles plasmáticos de teriflunomida sean inferiores a 0,02 mg/l antes de iniciar tratamiento con fingolimod.

## **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II:** **Síndrome de rebote tras la suspensión de fingolimod**

Tras 5 años en tratamiento con fingolimod el paciente presenta una nueva lesión yuxtagortical frontal derecha y yuxtagortical temporal con captación de gadolinio. Por lo que se plantea cambio de tratamiento a ocrelizumab transcurrido las 6 semanas del periodo de lavado de fingolimod.

### *Subjetivo*

Cefalea hemicraneal izquierda de intensidad moderada. Dificultad motora y 24 horas de aguesia. Desde el servicio de urgencias se orientó como brote.

### *Objetivo*

EDSS 4

Neuroestatus: Visual: 0, Tronco: 2, Piramidal: 3, Sensibilidad: 3, Cerebelo: 2, Esfínteres: 1, Marcha: 1.

### *Evaluación*

Fingolimod es un FME de segunda línea indicado en la EM-RR activa o en la EM-RR grave de evolución rápida. Actúa como modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato bloqueando la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución de los linfocitos y no una disminución.

Antes de iniciar un nuevo FME se requiere un lavado de 6 semanas y normalización de recuento de linfocitos. En la práctica clínica se han descrito síndromes de rebote (signos clínicos y

radiológicos de exacerbación grave) dentro de las primeras 24 semanas post-suspensión de fingolimod en EM de distinta gravedad y duración.

Los síntomas descritos son dorsalgia, acroestesia, confusión, estreñimiento, diplopía, espasmos de los músculos faciales, fatiga, aumento de la debilidad de las piernas, náuseas, paraparesia y parestesias. Es posible que los pacientes no recuperen su estado funcional después de presentar un síndrome de rebote.

El síndrome de rebote se trata de la misma manera que los brotes. Como tratamiento de primera línea se utilizan mega bolus de corticoides (1g metilprednisolona intravenoso al día durante 3 días). En el caso de que no responda se pueden administrar inmunoglobulinas 2 g/kg o realizar plasmaféresis. En casos refractarios, se ha descrito el uso de ciclofosfamida 1 g intravenoso, tratamiento inmunosupresor que disminuye la gravedad de los brotes y enlentece la progresión.

#### *Plan*

Tras los síntomas se inició tratamiento con 1 g de metilprednisolona intravenoso al día durante 3 días y fue dado de alta. Viendo la afectación del brote se decidió adelantar el inicio de ocrelizumab, 4 semanas post-suspensión.

Dos días después del alta, el paciente acude de nuevo a urgencias presentando un empeoramiento clínico con inestabilidad de la marcha y disfagia. Se inició tratamiento con plasmaféresis y se realizó una RM, en la que se observaron lesiones compatibles con un rebote tras la suspensión de fingolimod.

El paciente presentaba disminución de la conciencia por lo que requirió ingreso en la unidad de críticos. Debido a que tras el tratamiento con plasmaféresis y corticoides a dosis altas no presentaba mejoría, se decidió administrar 1 g de ciclofosfamida.

La RM de control realizada presentaba nuevas lesiones con aumento de tamaño de las lesiones previas. En los siguientes días del ingreso el paciente presentó tetraparesia e inestabilidad hemodinámica, presentando una EDSS de 9.5, siendo *exitus*. El evento presentado fue notificado al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

## DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad neurológica crónica, autoinmune y discapacitante caracterizada por brotes y progresión con diferentes formas clínicas. La finalidad de los FME es evitar la aparición de brotes y frenar la progresión de la enfermedad.

El manejo de los pacientes con EM requiere la intervención de un equipo multidisciplinar donde el farmacéutico hospitalario está integrado aportando el conocimiento de las líneas terapéuticas disponibles, así como la adecuación del tratamiento, realizando atención farmacéutica durante los inicios de tratamiento y seguimiento y dando soporte en la farmacoterapéutica de los brotes.

El síndrome de rebote, aunque sea más frecuente en la retirada de otros tratamientos como

natalizumab, también se ha descrito en la retirada de fingolimod. Los síntomas del rebote pueden ser muy graves y difíciles de manejar, por lo que es necesario que los pacientes estén informados de los posibles síntomas relacionados con este síndrome para que en caso de padecerlos acudan con la mayor brevedad posible a un centro de salud.

## CONCLUSIONES

El caso que presentamos es un paciente joven con una evolución rápida de la EM-RR con un desarrollo fatídico tras la suspensión de un FME de segunda línea. En la literatura no hay muchos casos descritos de rebote en el periodo de lavado de fingolimod, por lo que la notificación de dichos casos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia resulta de vital importancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol.* 2016 Jul 1;73(7):790-4.
2. Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1241-1248.
3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018 Apr 21;391(10130):1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1. Epub 2018 Mar 23.
4. King R. Atlas de Esclerosis Múltiple. Primera parte: mapa mundial de esclerosis múltiple: las conclusiones epidemiológicas más importantes. 3<sup>a</sup> edición. Londres. 2020.
5. Rodríguez de Antigüedad A., Morales Torres E. et al. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2014. Madrid. 2014.
6. Barboza A. Suspensión de las terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple. Una aproximación multidimensional. *Neuarg.* 2018; 10 (4). 232-240.
7. Gilenya®. Fichas técnica del medicamento. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Centro de información de medicamento (CIMA). [Internet]. [Consultat 13 Mzo. 2024]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT\\_11677005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html).
8. CatSalut [Internet]. Catalunya. Programa d'harmonització de medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria (PHMHDA). Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús de teriflunomida en el tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent (EM-RR). [Consultat 13 Mzo. 2024]. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/teriflunomida/Dictamen-PHMHDA-teriflunomida.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/teriflunomida/Dictamen-PHMHDA-teriflunomida.pdf).
9. CatSalut [Internet]. Catalunya. Programa d'harmonització de medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria (PHMHDA). Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús de fingolimod en el tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent (EM-RR) molt activa. [Consultat 13 Mzo. 2024]. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/fingolimod/Dictamen-PHMHDA-fingolimod.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/fingolimod/Dictamen-PHMHDA-fingolimod.pdf).

## CASO CLÍNICO 8

# DOMANDO LA ESPONDILOARTRITIS REBELDE: A PROPÓSITO DE UN CASO

**Maria Oliver Cervelló, Teresa Rovira Medina**

Hospital Parc Taulí, Sabadell

*Revisor*

**Jorge del Estal Jiménez**

Hospital Parc Taulí, Sabadell

---

## INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (SpA) son una familia heterogénea de trastornos musculoesqueléticos inflamatorios que comparten rasgos clínicos, susceptibilidad genética y mecanismos fisiopatológicos. En España tienen una prevalencia de un 1,9% en la población general y afectan a un 13% de los pacientes atendidos por Reumatología.

Se clasifican en SpA axial (puede ser radiográfica -espondilitis anquilosante- o no radiográfica) y periférica, que incluye formas de SpA asociadas con psoriasis o artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis reactiva y SpA indiferenciadas.

El diagnóstico se basa en tres pilares:

1. Clínico: destacan dolor inflamatorio crónico lumbar para la SpA axial; artritis, entesitis, dactilitis (más frecuentes en SpA periféricas) y síntomas extra-musculoesqueléticos (EII, uveítis, psoriasis). El dolor suele responder bien al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
2. Analítico: determinación de reactantes de fase aguda, que suelen estar elevados (proteína C reactiva o PCR y velocidad de sedimentación globular o VSG) y del antígeno HLA-B27. Su positividad supone un refuerzo al diagnóstico, pero no es patognomónico, ya que existen pacientes con SpA y HLA-B27 negativo, y viceversa.
3. Radiológico: la prueba más importante es una radiografía anterior-posterior de la pelvis, acompañada de otras complementarias. Si es positiva para sacroiliitis y existe al menos un criterio adicional clínico-analítico, se confirma espondilitis anquilosante. En caso de negatividad radiográfica, pero con clínica y analítica compatibles se diagnostica otro tipo de SpA.

A nivel fisiopatológico, una de las principales vías alteradas es la de la IL17 y IL23. Algunas células presentadoras de antígeno activadas producen IL-23, responsable de activar distintas poblaciones de células inmunitarias (linfocitos T, mastocitos, neutrófilos...). Éstas secretan IL17, que induce a la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, responsables finales de la

inflamación en la entesis y las articulaciones, así como los procesos inflamatorios extra-articulares.

Los objetivos principales del tratamiento incluyen:

- Lograr el nivel más bajo posible de actividad de la enfermedad para prevenir el posible daño estructural.
- Reducir al mínimo nivel posible los síntomas, como dolor, rigidez, fatiga.
- Evitar o minimizar las complicaciones extra-musculoesqueléticas.

La base del tratamiento es el control sintomático con AINES, fisioterapia e inyecciones de glucocorticoides. Si no responden correctamente, la segunda línea son los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Estos pueden ser convencionales sintéticos para SpA periférica o biológicos, usados en todos los tipos de SpA.

Existen distintas escalas para poder evaluar de forma objetiva la respuesta a los tratamientos. En el caso de la espondilitis axial (SpAx), la guía de 2022 de la ASAS-EULAR recomienda el cuestionario ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), que incluye la perspectiva del paciente, y los valores de reactantes de fase aguda (PCR y VSG). Para la espondilitis periférica la respuesta no está tan estandarizada porque existe mucha variabilidad clínica.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 37 años, con síndrome ansioso como antecedente médico. Tratamiento habitual: escitalopram 15 mg/24h, clonazepam 0,5 mg/24h, bilastina si precisa.

A los 4 meses de su primer parto inicia clínica de erupción cutánea y dolor de espalda y articulaciones de las manos. Inicia tratamiento con AINEs, pero sigue teniendo dolor, por lo que posteriormente empieza tratamiento con metotrexato, que se acaba retirando por intolerancia (náuseas y mal estado general). Finalmente, acaba consultando en el Servicio de Reumatología.

### PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICO I: Elección del tratamiento en espondiloartritis mixta

#### *Subjetivo*

Dolor lumbar y en articulaciones de los dedos de las manos.

#### *Objetivo*

Exploración física: poliartritis junto con clínica cutánea. Analítica: reactantes de fase aguda (PCR y VSG) normales, el antígeno HLA-B27 positivo. Radiografía de las manos: artritis en los dos carpos.

## Análisis

Se establece el diagnóstico de espondiloartritis mixta, ya que cumple criterios tanto de axial (HLA-B27 positivo) como periférica (clínica, radiografía manos).

El manejo terapéutico de la Espondiloartritis será diferente según se trate de axial o periférica (figura 1). Al inicio de la enfermedad, cuando se empiezan a manifestar síntomas leves, el tratamiento de primera línea en la mayoría de pacientes es con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) independientemente de la clasificación. Cuando la respuesta es inadecuada a la terapia inicial con dos AINES diferentes durante 2-4 semanas cada uno, se sugiere iniciar un Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad (FAME). En nuestro caso, la paciente ya había realizado tratamiento con AINEs por dolor en las articulaciones de las manos.

En la SpA axial sintomática, la guía ASAS-EULAR recomienda añadir un FAME biológico. Los que están aprobados para esta indicación son los inhibidores del factor de necrosis tumoral (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) y los anti-IL17 (secukinumab y ixekizumab). Otra alternativa terapéutica son los inhibidores JAK que incluyen tofakinib y upadacitinib.

En la SpA periférica, además de los anti-TNF y anti-IL17, las guías incluyen los anti-IL12/23 (ustekinumab) y los anti-IL23 (guselkumab, risankizumab), aprobados para la artritis psoriásica.

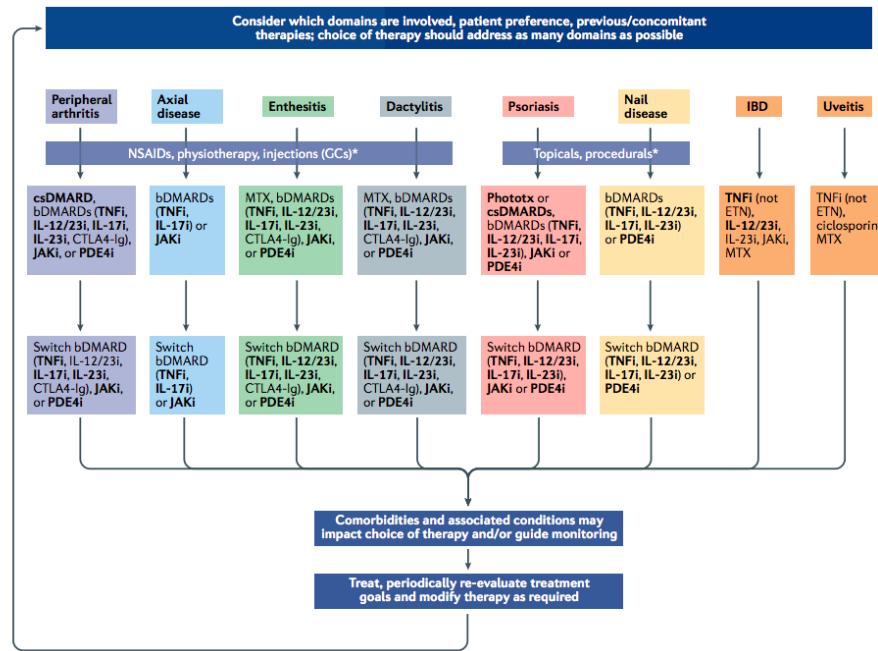


Figura 1. Opciones de tratamiento en las espondiloartritis<sup>(7)</sup>

## Plan

Se presenta el caso en un comité multidisciplinar, formado por reumatólogos y 2 farmacéuticos clínicos, para establecer el tratamiento que mejor se adapte a la paciente.

Se decidió iniciar tratamiento con adalimumab 40 mg cada 2 semanas, ya que es la terapia biológica de elección en pacientes con SpA mixta. Se realizó la primera visita de atención farmacéutica para iniciar tratamiento biológico.

Antes de iniciar tratamiento con el anti-TNF, se descartó que la paciente tuviera alguna infección activa. También se revisó que no tuviera antecedentes patológicos de insuficiencia cardíaca, neoplasia maligna, esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes. En estas situaciones están contraindicados y hay que considerar el uso de un fármaco biológico que no sea anti-TNF.

## **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II:** **Ineficacia primaria a adalimumab**

### *Subjetivo*

Dolor en articulaciones de los dedos de las manos

### *Objetivo*

- Inflamación articular: carpitis bilateral franca, dactilitis en 2 dedos de la mano.
- Clínica cutánea
- DAPSA: 40

### *Análisis*

Siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas, se realizó la evaluación de la respuesta a los 3 meses de tratamiento con adalimumab. Se ha decidido utilizar el índice DAPSA (*Disease Activity for Psoriatic Arthritis*) para evaluar la actividad de la espondilitis periférica, este índice tiene en cuenta el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, el valor de la PCR y la perspectiva del paciente. Se considera remisión con una puntuación total <4, actividad baja 5-14, actividad moderada 15-28, actividad alta>28.

Se evidencia que la paciente presenta actividad alta de la enfermedad. Ante un fallo primario al anti-TNF se decidió hacer cambio de diana terapéutica. En pacientes que no responden adecuadamente a un anti-TNF, se puede usar tanto un inhibidor de IL-17 (es decir, secukinumab o ixekizumab) como el inhibidor de IL-12/23 ustekinumab, ya que están los dos indicados en Artritis psoriásica.

### *Plan*

Se presentó de nuevo el caso al comité de reumatología y se decidió realizar switch a ustekinumab. Desde la consulta de farmacia ambulatoria, se realizó la visita de atención farmacéutica para explicar posología (Tabla 1) y los posibles efectos adversos del nuevo tratamiento. Se evaluó la respuesta a los 3 meses, y se observó respuesta parcial pero a los 8 estaba en recaída con mal control a nivel articular.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO III: Ineficacia a múltiples tratamientos

### *Subjetivo*

Dolor en las manos.

### *Objetivo*

- Poliartritis bilateral en manos.
- DAPSA 29
- Trombosis venosa profunda (TVP)

### *Análisis*

Ante ineficacia primaria a adalimumab y secundaria a ustekinumab, el equipo médico valoró iniciar tratamiento con un inhibidor JAK. En ese momento, las opciones disponibles eran los anti-IL17, y upadacitinib pendiente de precio reembolso. Desde la farmacia se evaluó el caso y se propuso la alternativa de un anti-IL17. Esta recomendación se realizó debido a que en ese momento el secukinumab e ixekizumab sí que tenían indicación y financiación en artritis psoriásica.

La paciente presentó ineficacia primaria a secukinumab, se volvió a plantear upadacitinib, el inhibidor de la JAK-kinasa (iJAK) que ya que, en ese momento, obtuvo la aprobación y la financiación en espondiloartropatías. Sin embargo, nos encontramos con el inconveniente de que la paciente había estado ingresada recientemente por una probable TVP. Esta situación, contraindicaría el tratamiento con iJAK, ya que estos aumentan el riesgo de TVP y embolia pulmonar.

### *Plan*

Se decide cambio de línea de tratamiento a guselkumab, indicado en artritis psoriásica. Aunque ya había llevado un anti IL23/12, sin mostrar resultados a nivel articular, quedaban pocas opciones terapéuticas. A las 6 semanas no se observó respuesta, por lo que se consideró ineficacia articular primaria. Llegados a este punto, se planteó de nuevo un cambio de tratamiento. La única alternativa disponible era un iJAK. Tras realizar un estudio más extenso, se concluyó que la paciente no había sufrido una TVP, sino un quiste de Baker. En este contexto se decidió iniciar tratamiento con upadacitinib. A las 8 semanas, cuando se evaluó la respuesta, estaba en remisión articular.

Mecanismo de acción	Fármaco	Indicación en SpA	Posología	Vía adm
Anti-TNF	<b>Adalimumab</b>		40mg/ 2 semanas	SC
	<b>Etanercept</b>		50mg/semana	SC
	<b>Infliximab</b>	Axial Periférica	Inducción: 5mg/kg (semana 0 y 2) Mantenimiento: 120mg/2 semanas	IV SC
	<b>Golimumab</b>		50mg/mes	SC
	<b>Certolizumab</b>		Inducción: 400mg (semana 0, 2 y 4) Mantenimiento: 400 mg/4 semanas	SC
Anti-IL17	<b>Secukinumab</b>	Axial Periférica	Inducción: 150-300mg (semana 0,1,2,3,4) Mantenimiento: 150-300mg/mes	SC
	<b>Ixekizumab</b>		Inducción: 160mg (semana 0) Mantenimiento: 80mg/4 semanas	SC
Anti-IL12/23	<b>Ustekinumab</b>	Periférica	Inducción: 90mg (semana 0 y 4) Mantenimiento: 90mg/12 semanas	SC
Anti-IL23	<b>Guselkumab</b>	Periférica	Inducción: 100mg (semana 0 y 4) Mantenimiento: 100mg/8 semanas	SC
	<b>Risankizumab</b>		Inducción: 150mg (semana 0 y 4) Mantenimiento: 150mg/12 semanas	SC
Inhibidor JAK	<b>Tofacitinib</b>	Axial Periférica	5mg/12h	V.O
	<b>Upadacitinib</b>		15mg/24h	V.O

Tabla 1. Indicaciones y posología de los fármacos indicados en espondiloartritis

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El abordaje terapéutico de la SpA puede llegar a ser muy complejo, ya que es una enfermedad en la que pueden verse afectados diferentes dominios, y, por tanto, producir diversas características clínicas (articulares y extra-articulares), que se tendrán que tener en cuenta para la elección de la terapia. Cuando se decide cuál es el tratamiento óptimo para el paciente, es conveniente que el farmacéutico esté presente. Los farmacéuticos tienen la responsabilidad de revisar que se cumple la indicación y los requisitos y criterios de financiación para poder empezar dicho tratamiento.

También hay que tener en cuenta una serie de consideraciones antes de iniciar tratamiento biológico (FAMEb, iJAK). Es necesario descartar infección tuberculosa activa o latente, realizar un cribado de virus hepatitis B (VHB), C (VHC) y VIH, tener el calendario vacunal actualizado (gripe, neumococo y hepatitis B) y descartar situaciones que esté contraindicado el fármaco. Por ejemplo, los anti-IL17 están contraindicados en caso de EII coexistente (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que el inicio de estos agentes se ha asociado con la aparición o exacerbación de una EII preexistente.

Es importante que el paciente tenga clara la pauta de su tratamiento y conozca los efectos adversos más frecuentes antes de marcharse de la visita farmacéutica, y para ello le podemos

facilitar material de apoyo. Las reacciones adversas más habituales de estas terapias biológicas son gastrointestinales.

En cuanto al tratamiento con iJAK, hay que tener en cuenta una serie de precauciones, como la toxicidad hematológica, el riesgo cardiovascular (aumento del colesterol total, LDL y HDL), elevación transaminasas, reactivación del herpes zoster y herpes simple, y aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. En noviembre de 2022 se publicó una nota de seguridad por parte de la Agencia Española del Medicamento, con una serie de recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves con inhibidores JAK, que recomienda su utilización si no hay alternativas terapéuticas en caso de pacientes de 65 años o más, fumadores o exfumadores y otros factores de riesgo CV o de desarrollo de neoplasias. Además, la vacuna del Herpes Zoster está disponible y financiada para pacientes >18 años y con factores de riesgo, considerándose dentro de este grupo a las personas que reciben tratamiento con un inhibidor JAK. Por último, de cara a una correcta validación farmacéutica, hay que considerar las posibles interacciones farmacológicas, ya que tanto upadacitinib como tofacitinib se metabolizan por el CYP3A4.

Como conclusión, la atención farmacéutica en los pacientes con enfermedad reumática juega un papel clave en el abordaje del tratamiento, tanto en su selección, adecuación y dispensación como en la educación al paciente y seguimiento para asegurar su eficacia y seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Merino V, Rudi N, Lopez P, Ibarra MO, Areas VL et al. Guía de práctica farmacéutica en espondiloartropatías [Internet]. 2019. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/espondilo/guia\\_espondiloartropatias.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/espondilo/guia_espondiloartropatias.pdf)
2. David T Yu, MD, Astrid van Tubergen, Overview of the clinical manifestations and classification of spondyloarthritis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed 15/01/2023.
3. Grupo de Trabajo ESPOGUIA, SER. Aprendiendo a convivir con la espondilitis anquilosante. 2018. Disponible en: [https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2016/03/aprendiendo\\_a\\_convivir\\_con\\_la\\_espondilitis\\_anquilosante.p](https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2016/03/aprendiendo_a_convivir_con_la_espondilitis_anquilosante.p)
4. Tsukazaki H, Kaito T. The role of the IL-23/IL-17 pathway in the pathogenesis of spondyloarthritis. Int J Mol Sci [Internet]. 2020;21(17):6401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21176401>
5. Carron P, De Craemer A-S, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. RMD Open [Internet]. 2020;6(1):e001136. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001136>
6. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis [Internet]. 2023;82(1):19–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223296>
7. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol (2022). <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00798-0>
8. CIMA (AEMPS), 2023. Fichas técnicas: adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, upadacitinib, tofacitinib.
9. Min, H.K.; Kim, S.H.; Kim, H.-R.; Lee, S.-H. Therapeutic Utility and Adverse Effects of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Inflammatory Arthritis. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 13913. <https://doi.org/10.3390/ijms232213913>.
10. Acord d'harmonització CFT-SISCAT FAMM biològics Artritis psoriàsica activa. CatSalut. 30.1.2019
11. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. Christopher R. Holroyd et al. Rheumatology 2019;58

## CASO CLÍNICO 9

# NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA SECUNDARIA A FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS

**Alba Escolà Rodríguez, Marta Albanell Fernández**

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

*Revisor*

**Carla Bastida**

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

---

### INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo es una de las enfermedades tropicales importadas que se diagnostica con más frecuencia en nuestro país. Se trata de una enfermedad producida por varias especies del género *Plasmodium* que se transmite a los humanos a través de la picadura de la hembra del mosquito del género *Anopheles*. En humanos, hay seis especies que causan enfermedad, de todas ellas, *P. falciparum*, provoca la forma más grave. La mortalidad en viajeros que adquieren la enfermedad oscila alrededor del 2-3%, siendo el principal factor asociado al mal pronóstico el retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento antiparasitario<sup>(1)</sup>.

Existen diferentes medidas para prevenirse la infección por malaria:

1. Medidas antimosquitos: repelentes y mosquiteras siguiendo la periodicidad recomendada por el fabricante y durante las horas en que el viajero realice actividades al aire libre desde la puesta del sol hasta las primeras horas de la mañana. Se recomienda dormir bajo mosquitera impregnada o en habitaciones con aire acondicionado.
2. Quimioprofilaxis o profilaxis antimalárica: toda persona que viaje a países en riesgo de malaria, independientemente de si se le recomienda quimioprofilaxis, o no, debe conocer que ésta no es 100% eficaz y en caso de presentar sintomatología compatible con la infección debe acudir a un centro de medicina tropical o a urgencias del centro sanitario.
3. Tratamiento de emergencia o autotratamiento.

Entre los fármacos empleados para la quimioprofilaxis destacan: atovacuona/proguanil, mefloquina, doxiciclina, cloroquina, proguanil y la sulfadoxina/pirimetamina<sup>(2)</sup>. Estos fármacos tienen un perfil de seguridad adecuado, sin embargo, como cualquier fármaco no está exento de producir efectos adversos. Uno de ellos, aunque muy poco frecuente es la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell.

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una reacción mucocutánea grave de tipo inmunológico que se caracteriza por necrosis epidérmica extensa y despegamiento cutáneo. Presenta una incidencia estimada de 0,4-1,4 casos por millón de habitantes/año y una tasa de mortalidad del 25% al 70%<sup>(3)</sup>, por lo que se considera el tipo de reacción adversa cutánea grave (RACG) con mayor morbimortalidad asociada.

El factor etiológico más común es el farmacológico, siendo el allopurinol, los antibióticos (especialmente sulfonamidas y penicilinas), los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los antiepilepticos (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), los fármacos más frecuentemente asociados<sup>(3-5)</sup>.

El tratamiento consiste en la interrupción inmediata del fármaco responsable y en la aplicación de medidas de soporte vital dado el alto riesgo de sepsis y pérdida de la homeostasis cutánea. Además, es habitual el uso de tratamientos complementarios para controlar la respuesta inflamatoria. Destacan en la literatura: fármacos inmunomoduladores (corticoides, inmunoglobulinas (IGIV), ciclosporina y agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa, como etanercept), así como técnicas que favorecen la eliminación del fármaco desencadenante (diálisis y plasmaféresis). No obstante, la evidencia de estos estudios es todavía insuficiente y controvertida<sup>(6,7)</sup>, siendo la combinación de corticoides con IGIV la única alternativa que ha demostrado de forma significativa reducir la mortalidad en un metaanálisis reciente<sup>(8)</sup>.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Hombre de 55 años, sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos conocidos. No presenta antecedentes patológicos de interés ni toma mediación de forma habitual. Se trata de un paciente que realiza viajes recurrentes a África por motivos laborales. El paciente realizó un viaje a Benín, que tuvo una duración aproximada de un mes. En este viaje se le pautó la profilaxis antipalúdica oral con atovacuona 250mg/proguanil 100mg, el cual inició dos días antes de viajar. Al cuarto día de tratamiento (día +2 del viaje), el paciente decidió suspender el tratamiento por mala tolerancia gastrointestinal. Dos días más tarde (día +4), inició una pauta profiláctica con sulfadoxina 500mg/pirimetamina 25mg (3 comprimidos/24h durante 21 días). Al día +25, en una analítica de control laboral previa a su regreso, se detectó paludismo residual, por lo que se inició tratamiento antipalúdico oral con sulfametoxipirazina 500mg/artesunato 200mg/pirimetamina 25mg (1 comprimido/24h durante 3 días). A las 24 horas, el paciente presentó un cuadro de prurito e irritación cutánea por lo que se modificó su tratamiento antimalárico por artemeter 20mg/lumefantrina 120mg. Al día siguiente (día +27), el paciente siguió con prurito y presentó empeoramiento clínico con aparición de placas eritematosas en tronco y conjuntivitis, por lo que se decidió suspender dicho fármaco. En el día +28, el paciente viajó de nuevo a España y, dos días más tarde, acudió a urgencias por empeoramiento sintomático.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:

### Tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica secundaria a la quimioprofilaxis antimarialárica

#### *Subjetivo*

Presenta malestar general, prurito, odinofagia, dolor al defecar y molestias oculares. Refiere haber tomado medicación para la profilaxis de la malaria.

#### *Objetivo*

Presenta afectación cutánea generalizada con afectación mucosa, fiebre (38°C) e hipertensión (160/100 mmHg). A la exploración física destaca la presencia de placas eritematosas generalizadas con afectación del 45% de la superficie corporal, principalmente en tronco, espalda y pliegues inguinales, con áreas de despegamiento epidérmico y signo de Nikolsky positivo. A nivel mucoso, presenta enantema perioral y perianal, afectación ocular con hiperemia conjuntival y úlceras bien delimitadas en genitales. Presenta un valor de 2 en la escala de SCORTEN (*Score of Toxic Epidermal Necrosis*).

#### *Análisis*

El cuadro clínico fue orientado como una NET. El tratamiento de ésta se basa en identificar y suspender de forma precoz el fármaco potencialmente causal, y en aplicar medidas de soporte para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente y prevenir complicaciones. En el caso que nos ocupa, se revisaron los tratamientos que había recibido el paciente y, tras aplicar el algoritmo de Naranjo, se objetivó una probable correlación causal (puntuación de 7) con la sulfadoxina/pirimetamina, por temporalidad (1-3 semanas tras inicio del fármaco) y mayor asociación a fármacos del grupo de las sulfamidas. Además, en la entrevista clínica con el paciente, se detectó que había tomado una dosis 21 veces superior a la indicada en profilaxis. Se revisaron los potenciales efectos adversos de la sobreexposición a dicho fármaco y se valoraron alternativas para favorecer su eliminación plasmática, como la plasmaféresis o la hemodiálisis.

#### *Plan*

- Tratamiento de la NET: el paciente recibió tratamiento IV con metilprednisolona a dosis de 1mg/kg/día durante 7 días e inmunoglobulinas IV a dosis de 0,5g/kg/día durante 4 días. Se descartó la realización de hemodiálisis debido al bajo rendimiento de la técnica para la eliminación de sulfadoxina/pirimetamina y se planeó realizar plasmaféresis en caso de evolución desfavorable y de no responder al tratamiento con corticoides e IGIV.
- Tratamiento de la mielotoxicidad causada por la sobreexposición a sulfadoxina/pirimetamina: folinato cálcico 15mg/día por vía IV durante 8 días.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II:

### Tratamiento de soporte para las afectaciones secundarias a la necrólisis epidérmica tóxica

#### *Subjetivo*

El paciente refiere malestar generalizado con una gran afectación cutánea, mucho picor en el tronco y brazos, y molestia ocular que le dificulta la visión.

#### *Objetivo*

En la exploración física destacaba la presencia de máculas eritematosas confluentes y de centro parduzco, en forma de dianas atípicas, con afectación del 45% de la superficie corporal. Además, presentaba áreas de despegamiento epidérmico con formación de vesículas flácidas a nivel pectoral y signo de Nikolsky positivo. A nivel mucoso, destacaba la presencia de erosiones labiales con formación de costras, enantema perianal, hiperemia conjuntival y úlceras bien delimitadas a nivel del glande. A nivel ocular presenta un marcado eritema biocular, diagnosticándose de conjuntivitis de carácter no infeccioso. También presenta fiebre y elevación de reactantes de fase aguda; proteína C reactiva (7,72mg/dL) y procalcitonina (0,8 ng/mL). El SCORTEN al ingreso era de 2.

#### *Análisis*

El paciente muestra sintomatología compatible con una NET. Se trata de una RACG con elevada morbimortalidad debido a la afectación sistémica que produce. Lo primero es identificar el agente causante de la NET y retirarlo. A continuación, se deben aplicar medidas de soporte vital para tratar la sintomatología desencadenada. Nos centraremos en el tratamiento de la sintomatología cutánea, ocular e infecciosa asociada a la NET.

#### *Plan*

- Para las lesiones mucocutáneas se realizaron curas tópicas diarias, lavados con suero fisiológico 0,9% seguidos de fomentos de Goulard en genitales, y permanganato potásico 1/10.000 en áreas denudadas. Se aplicó fusidato de sodio en crema en lesiones genitales y en labios, y vaselina líquida estéril en áreas no denudadas pero necróticas. Finalmente, se cubrieron todas las áreas erosionadas con apósitos de bálsamo de Perú y aceite de ricino.
- Para el tratamiento de la fiebre, ante la ausencia de cultivos positivos, se emplearon antibióticos empíricos. Para cubrir infecciones por bacterias Gram negativas y Gram positivas se empleó ceftriaxona y clindamicina intravenosa.
- El enantema perioral fue tratado con la fórmula magistral de solución para mucositis y dieta líquida. Además, se llevó a cabo un estricto control del dolor en las curas, con paracetamol, diazepam, morfina y fentanilo según tolerancia del paciente.
- A nivel ocular, se trató la hiperemia conjuntival con colirios antinflamatorios: colirio de prednisona al 1% (1 gota/4h) y antibióticos: ofloxacino al 0,3% (1 gota/8h).

## EVOLUCIÓN

Pasados 6 días del ingreso, el paciente presentó una evolución favorable sin progresión de la necrosis cutánea e inicio de focos de reepitelización. Los cultivos microbiológicos fueron negativos, así como la determinación de microfilarias en sangre, la serología de *Strongyloides* y el frotis de gota gruesa para malaria. El tratamiento antibiótico se mantuvo hasta completar un total de 7 días.

A los 12 días de ingreso, el paciente pudo ser trasladado a la sala de dermatología tras una completa reepitelización cutánea, mejoría de las lesiones en mucosa oral y genital, y disminución de la fotofobia y quemosis ocular. A los 14 días fue dado de alta continuando el tratamiento con corticoides orales en pauta descendente, colirios antibióticos, antinflamatorios y curas cutáneas.

Cuatro meses después del cuadro clínico, el paciente se encontraba asintomático, sin xerosis ni lesiones inflamatorias, continuaba presentando múltiples máculas hiperpigmentadas coalescentes en tronco y extremidades, sin lesiones a nivel de la mucosa oral y a nivel ocular, continuó con el tratamiento para la hiperemia conjuntival. En el momento actual, tras más de 20 meses del evento el paciente se encuentra asintomático, sin lesiones a niveles cutáneo ni en mucosas. Ha finalizado el tratamiento ocular y hace controles con el servicio de dermatología y oftalmología anuales.

## DISCUSIÓN

La NET es una reacción mucocutánea grave que requiere un estricto control clínico y farmacoterapéutico. Aunque en la literatura se encuentran series de casos y estudios observacionales con diferentes tratamientos específicos para este cuadro, la evidencia es todavía insuficiente, siendo la terapia combinada de corticoesteroides e IGIV la que mayor evidencia posee en la reducción de la mortalidad<sup>(8)</sup>. El manejo de la NET se basa en identificar y suspender de forma precoz el fármaco causal, y en aplicar medidas de soporte para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente y prevenir complicaciones<sup>(6,7)</sup>. La ciclosporina y el etanercept son tratamientos alternativos, de evidencia aún limitada<sup>(8)</sup>.

El proceso de evaluación de los posibles fármacos causantes de NET es esencial para un correcto diagnóstico y tratamiento. Al tratarse de una reacción que suele aparecer durante los 7-21 días posteriores al inicio del fármaco desencadenante<sup>(5)</sup>, se analizó el tiempo transcurrido desde la toma de éstos hasta la aparición de los síntomas. Se estableció una correlación entre la administración de sulfadoxina/pirimetamina entre los días +4 y +24 y la aparición de lesiones dérmicas sugestivas de NET el día +25, es decir, 21 días tras el inicio del tratamiento. Se descartó la sulfametoxipirazina como agente causal ya que el paciente únicamente había tomado una dosis el día antes del inicio de los primeros síntomas. Posteriormente, la relación causal se corroboró con el test *in vitro* de proliferación linfocitaria que fue positivo para sulfadoxina.

La sulfadoxina/pirimetamina contiene un fármaco del tipo sulfonamida, reportada como uno de los fármacos asociados con mayor frecuencia a esta reacción mucocutánea<sup>(4,5,9)</sup>. Este cuadro se ha observado con mayor prevalencia en pacientes que recibieron dosis múltiples, generalmente utilizadas en profilaxis, siendo menor esta asociación en los que recibieron dosis únicas utilizadas en el tratamiento de la malaria<sup>(10)</sup>.

A pesar de tratarse de una reacción idiosincrática no dependiente de la dosis<sup>(10)</sup>, en el paciente se evidenció que la exposición al fármaco había sido 21 veces superior a las dosis indicadas en profilaxis. Asimismo, se revisaron los principales efectos adversos del fármaco implicado. Tanto la sulfadoxina como la pirimetamina son antagonistas del ácido fólico y pueden causar mielotoxicidad, especialmente la pirimetamina. Para evitar este efecto adverso se recomendó tratar al paciente con folinato cálcico intravenoso con dosis de 15mg al día<sup>(11)</sup>.

La eliminación del fármaco causante mediante diálisis es otra opción de tratamiento para facilitar su eliminación. Las características farmacológicas que determinan la eliminación mediante esta técnica son la hidrosolubilidad, una baja unión a proteínas plasmáticas (UPP) y un peso molecular pequeño. En nuestro caso, se descartó el empleo de la diálisis por potencial baja eficacia de la técnica, dado que tanto sulfadoxina como pirimetamina presentan una UPP cercana al 90%<sup>(11)</sup>. De la misma manera, se evaluó como alternativa la realización de plasmaférésis, por haber sido descrita esta técnica como efectiva en pacientes refractarios al tratamiento de soporte y a la terapia sistémica con corticoides<sup>(3,4)</sup>. Sin embargo, dada la evolución favorable del paciente dicho procedimiento finalmente no fue necesario. El empleo de ciclosporina también se ha descrito como una alternativa para el tratamiento de la NET<sup>(4,7)</sup>. En nuestro caso se descartó debido a su potencial toxicidad hematológica. Al alta, se le indicó al paciente evitar el medicamento responsable de la NET, así como moléculas con estructura bioquímica similar por posibles reacciones cruzadas, especialmente entre las sulfonamidas antibióticas<sup>(9)</sup>.

Este caso pone de manifiesto el papel multidisciplinar del farmacéutico hospitalario en la asistencia del paciente crítico y en la detección de errores de medicación, efectos adversos y toxicidad asociada al tratamiento. Cabe destacar las soluciones aportadas, en la revisión del tratamiento y las técnicas de eliminación del fármaco causante.

## CONCLUSIONES

Los efectos adversos desencadenados por fármacos requieren de una identificación y tratamiento precoz, favorecido por un enfoque multidisciplinar. La NET es una reacción adversa poco frecuente, pero con una elevada morbilidad. Es crucial realizar una evaluación exhaustiva del agente potencialmente desencadenante para suspenderlo y establecer un tratamiento soporte para las diferentes manifestaciones sistémicas desencadenadas. El farmacéutico hospitalario tuvo un papel clave como miembro del equipo multidisciplinar en la identificación del agente causante de la NET y en la revisión del tratamiento, evaluando el uso de técnicas de eliminación del fármaco causante y el tratamiento de soporte.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Milner DJ. Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(1):a025569.
2. Schwartz E. Prophylaxis of Malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012;e2012045.
3. Nunes JM, Santareno S, Guerreiro L, Margalho AF. Lyell's Syndrome and Antimalarials: A Case Report and Clinical Review. *J Glob Infect Dis.* 2017;9(1):23-30. 2.
4. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research.* 2020;9:1-12.
5. Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials.* 2nd ed. Vol. 1. Elsevier; 2021. 149–158 p.
6. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez MS, Lorente JA. Necrolisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017 Oct 1;29(4):499–508.
7. Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Ther.* 2019 Jan 1;32(1):1-6.
8. Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, Hsieh TS, Wang HH, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Feb 1;84(2):390–7.
9. Dibbern DA, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfurcontaining drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):91–101.
10. Stürchler D, Mittelholzer ML, Kerr L. How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to Fansidar? *Drug Saf.* 1993;8(2):160–8.
11. Product Information: Fansidar(R) pyrimethamine/sulfadoxine. Roche Laboratories, Nutley, NJ, 1996.

## CASO CLÍNICO 10

# INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA POR MICOBACTERIA NO TUBERCULOSA

*Autores y revisores:*

**Noe Garin Escrivá, Borja Zarate Tamames**

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

## INTRODUCCIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones irreversibles de la luz bronquial que se caracterizan por la inflamación crónica de estas, que se traduce en síntomas inespecíficos como la disnea, la tos y la expectoración crónica<sup>(1,2)</sup>. Las bronquiectasias constituyen la tercera enfermedad inflamatoria crónica más frecuente del tracto respiratorio por detrás del asma y el EPOC<sup>(2,3)</sup>. La etiología más frecuente en nuestro medio es la post-infecciosa (40%) destacando entre ellas la post-tuberculosa<sup>(3)</sup>. El ciclo vicioso de Cole es una de las teorías más frecuentes para explicar la evolución de las bronquiectasias (Figura 1). En este modelo, un individuo predispuesto desarrolla una fuerte respuesta inflamatoria a una infección o daño tisular. El daño estructural consecuente favorece la estasis del moco en la zona, que a su vez favorece la aparición de infecciones, que pueden cronificarse y conducir a un mayor grado de inflamación y daño estructural<sup>(2)</sup>. Alrededor de un 60% de pacientes tiene al menos una exacerbación al año y el 13% una hospitalización<sup>(3)</sup>.



Figura 1. Ciclo vicioso de Cole

El deterioro del epitelio asociado a las bronquiectasias favorece la infección bronquial crónica (IBC) por algunos microorganismos. Se considera IBC cuando hay tres cultivos consecutivos positivos para un mismo microorganismo separados entre sí por al menos un mes en un periodo de mínimo seis meses<sup>(1)</sup>. Los pacientes con bronquiectasias que sufren IBC requieren más ingresos, una mayor duración de la estancia hospitalaria, un elevado número de visitas a consultas externas y un elevado consumo de recursos en terapias farmacológicas y no farmacológicas<sup>(3)</sup>. Estudios observacionales de cuatro años de seguimiento objetivan tasas de mortalidad entre el 10 y el 16%, cuya causa principal es la insuficiencia respiratoria<sup>(4)</sup>.

Los microorganismos aislados con más frecuencia en las IBC son: *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y *S. aureus*, aunque en otros casos se aíslan micobacterias<sup>(3)</sup>. Las micobacterias no tuberculosas (MNT) engloban a todas aquellas micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis* y *M. leprae*. Este grupo comprende más de 190 especies que pueden ocasionar infecciones tanto pulmonares como extrapulmonares en algunos casos llegando a producir infecciones diseminadas. Las MNT se clasifican en dos grandes grupos en función de sus características microbiológicas, clínicas y epidemiológicas: las de crecimiento lento, siendo las más frecuentes *M. avium complex* y *M. kansassii*, y las de crecimiento rápido donde encontramos *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*. Los pacientes infectados suelen presentar síntomas inespecíficos como tos, fiebre, disnea y pérdida de peso, pudiendo presentar hemoptisis en algunas ocasiones<sup>(5)</sup>.

Se han identificado algunos factores relacionados con un mal pronóstico para algunas MNT como son el sexo masculino, el IMC bajo, la edad avanzada, la enfermedad cavitaria, la hipoalbuminemia y la elevación de los marcadores inflamatorios<sup>(6)</sup>. Se estima que la mortalidad asociada a *M. abscessus* es del 10-15%<sup>(7,8)</sup>.

Por sus resistencias intrínsecas a las terapias habituales, el tratamiento de estos microorganismos resulta de gran complejidad. *M. abscessus* es intrínsecamente resistente a todos los antituberculosos de primera línea. Los fármacos que más actividad han demostrado son amikacina y macrólidos, siendo estos últimos la pieza central del tratamiento. Son tratamientos largos en los que se recomienda empezar por una fase intensiva, entre los que podemos encontrar antibióticos intravenosos, seguidos de una fase de mantenimiento vía oral<sup>(5,6)</sup>. Se trata de una terapia de larga duración que incluye varios antibióticos que, por su perfil de seguridad, hace necesario realizar una estrecha monitorización de los efectos adversos<sup>(9)</sup>. Estos condicionantes (politerapia, tratamiento de larga duración y posible aparición de efectos adversos) pueden comprometer la adherencia de los pacientes y con ello el éxito terapéutico, por todo esto es necesario reforzar la adherencia a lo largo durante todo el tratamiento<sup>(5,6,9)</sup>. La cirugía puede ser una opción en pacientes seleccionados con clínica grave y lesiones localizadas<sup>(6)</sup>. Debido a la complejidad del tratamiento y a la importancia al cumplimiento del mismo, la atención farmacéutica es una herramienta que puede ayudarnos a conseguir el éxito terapéutico en estos pacientes.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de 72 años con alergia a levofloxacino e intolerancia a tigeciclina y polineuropatía por linezolid. Como antecedentes personales presenta dislipemia en tratamiento con simvastatina 20 mg, ulcus duodenal por el que realizó tratamiento erradicador para *H. pylori*, epigastralgia crónica en tratamiento con omeprazol 20 mg/12 h y almagato a demanda, temblor cefálico y dolor neuropático secundario a polineuropatía por linezolid por el que está en tratamiento con pregabalina 75-0-100 mg. Como antecedentes neumológicos de interés presentó tuberculosis en la infancia y bronquiectasias bilaterales de predominio en lóbulo medio y lingula. Las bronquiectasias presentan una sobreinfección crónica por *M. abscessus* de 14 años de evolución con múltiples fracasos terapéuticos y que se manifiesta en forma de hemoptisis recurrentes. El último tratamiento de la paciente para la IBC

por *M. abscessus* fue hace 11 años.

En esta ocasión la paciente acude a urgencias por hemoptisis amenazante. Durante su visita a urgencias se confirma un empeoramiento clínico de la enfermedad y una progresión clínica según se observa en las pruebas de imagen, por lo que se decide abordar nuevamente el tratamiento de la infección por *M. abscessus* desde un entorno multidisciplinar.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:

### Tratamiento de *M. abscessus*

#### *Subjetivo*

Aumento de la disnea, astenia.

#### *Objetivo*

Hemoptisis con expectoración de 110 ml de sangre, imágenes de tomografía computarizada que muestran una progresión de las lesiones pulmonares. Hemoglobina: 87 g/L, PCR: 114 mg/l. Sat O<sub>2</sub>: 96% al aire.

#### *Análisis*

Ante el empeoramiento clínico y progresión de las imágenes radiológicas se decide volver a tratar a la paciente. El tratamiento de *M. abscessus* supone un reto clínico ya que presenta resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos, no hay mucha evidencia disponible y es necesario el uso de varios antibióticos para evitar el desarrollo de resistencias. Además, en este caso se suma que la paciente que ya ha sido tratada con anterioridad y ha mostrado alergia a levofloxacino y efectos adversos a fármacos como linezolid (polineuropatía) o tigecícina (intolerancia digestiva). Las recomendaciones actuales para el tratamiento de *M. abscessus* consisten en dos fases consecutivas: una fase inicial intensiva seguida de una segunda fase de mantenimiento. En nuestra paciente se decidió iniciar un tratamiento de fase intensiva de cuatro semanas de duración y una fase de mantenimiento con una duración mínima de 12 meses. La fase intensiva estuvo compuesta por meropenem, amikacina, moxifloxacino, azitromicina, clofazimina y tigecícina y la fase de mantenimiento por moxifloxacino, azitromicina, clofazimina y amikacina nebulizada.

#### *Plan*

La fase inicial requirió una monitorización estrecha de la paciente, dado el perfil de seguridad de estos fármacos, de especial interés al haber sufrido diversas reacciones adversas a fármacos en el pasado. Iniciamos la monitorización farmacocinética de amikacina (considerándose de elevado riesgo por la larga duración del tratamiento), evaluamos las posibles contraindicaciones, indicamos la necesidad de seguimiento del ECG por posible alargamiento del intervalo QT secundario a fármacos, revisamos las posibles interacciones y gestionamos la importación de clofazimina por medio la agencia española del medicamento y productos sanitarios. Durante la fase de mantenimiento explicamos a la paciente el método de preparación

(tipo y volumen de suero) y administración de amikacina nebulizada (nebulizador y técnica), así como el uso previo de broncodilatadores y expectorante (suero hipertónico en este caso), en ese orden, para facilitar la penetración del antibiótico (Figura 2).



Figura 2. Orden de administración de antibióticos nebulizados

De cara al alta también recomendamos a la paciente separar la administración de moxifloxacino de las sales de aluminio (almagato) que estaba tomando, para favorecer su absorción.

## PROBLEMA TERAPÉUTICO II: Toxicidad del tratamiento y aparición de resistencias

### Subjetivo

Dolor gastrointestinal, náuseas, vómitos y diarrea. Debilidad en miembros inferiores y parestesias progresivas. Intolerancia a amikacina nebulizada.

### Objetivo

Cultivos positivos a *M. abscessus* con resistencia a azitromicina.

### Análisis

Durante la fase intensiva de tratamiento, que tuvo lugar durante el ingreso, la paciente presentó los efectos adversos gastrointestinales mencionados anteriormente, que se achacaron a meropenem y clofazimina. Se han descrito efectos adversos gastrointestinales en el 50% de los pacientes que están a tratamiento con clofazimina, mientras que en el 7% de los pacientes a tratamiento con meropenem se puede observar la aparición de diarrea. Por esta razón, se redujo la dosis de los dos antibióticos. Por otra parte, durante la fase de mantenimiento, se produjo una progresión de la neuropatía de la paciente que se relacionó con el uso de fluoroquinolonas. Debido a su similitud estructural con el neurotransmisor GABA son capaces de actuar como antagonistas de sus receptores impidiendo la inhibición del estímulo nervioso. En este caso se optó por retirar moxifloxacino. Las nebulizaciones con amikacina le producían tos y broncoespasmo severo por lo que también se retiró de su tratamiento. Los antibióticos nebulizados producen en un moderado porcentaje de pacientes, efectos adversos derivados de la vía de administración, como pueden ser hemoptisis, disnea, broncoconstricción, tos, que pueden provocar, como en nuestro caso, la discontinuación del tratamiento antibiótico nebulizado. Además, *M. abscessus* continuó apareciendo en los cultivos de control, observándose el desarrollo de resistencias a macrólidos. Todo este cúmulo de circunstancias obligan a una modificación de la pauta terapéutica.

## Plan

De los cuatro antibióticos propuestos al alta de la paciente, únicamente se mantuvieron dos (clofazimina y azitromicina) debido a reacciones adversas e intolerancias por la vía de administración, a pesar de la aparición de resistencia a macrólidos se recomienda continuar con azitromicina por su acción inmunomoduladora a nivel pulmonar. Además, se tuvo que reducir la dosis de clofazimina al 50% para conseguir una mayor tolerancia. En esta situación se discutió el empleo de otro antibiótico para evitar el infratratamiento. Dado la ausencia de otra alternativa terapéutica, y a pesar de no tener la indicación, se decidió añadir bedaquilina. Al tratarse una indicación no autorizada, se solicitó su aprobación a la comisión de evaluación de tratamientos de uso en situaciones especiales del hospital. Una vez aprobado se revisaron las interacciones y se recordó la importancia de realizar electrocardiogramas de control debido a que tanto bedaquilina como azitromicina y clofazimina alargan el intervalo QT.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de las MNT supone un gran reto clínico por su complejidad, destacando la escasa evidencia disponible, las frecuentes resistencias a los antituberculosos de primera línea recomendados en otras micobacterias y la necesidad de una larga duración del tratamiento<sup>(5,6)</sup>. La elección del régimen adecuado dependerá de la especie aislada y de su susceptibilidad a los diferentes tratamientos.

En el tratamiento de *M. abscessus* es fundamental identificar la susceptibilidad a macrólidos porque constituye el pilar principal del tratamiento. Esta resistencia puede ser mutacional o inducible, por lo que la identificación precoz del antibiograma inicial se debe completar con la detección de gen *erm*, que es el causante de la resistencia inducible<sup>(5,6)</sup>. En algunos artículos publicados se observa una resistencia inicial a macrólidos del 7% que pasa a ser del 54% tras la incubación al realizar el antibiograma<sup>(10)</sup>.

Las guías más recientes recomiendan realizar una primera fase de tres o más antibióticos sensibles durante por lo menos un mes. Entre los tratamientos recomendados podemos encontrar intravenosos, como amikacina, tigeciclina o carbapenémicos (como imipenem), y orales como clofazimina, linezolid, azitromicina o moxifloxacino. A partir del mes de tratamiento se puede pasar a lo que se denomina fase de mantenimiento, en la que se recomienda tratar con por lo menos dos antibióticos, en esta fase podemos encontrar macrólidos, clofazimina, linezolid o moxifloxacino y nebulizados como amikacina. Se recomienda utilizar macrólidos incluso cuando haya resistencias, debido a sus propiedades inmunomoduladoras<sup>(5,6)</sup>. Sin embargo, en estos casos no cuentan como parte del régimen activo. Respecto a la duración del tratamiento no hay un consenso establecido, se tiene que individualizar en cada paciente.

En nuestro caso partíamos de una paciente que ya había sido tratada y que había tenido efectos adversos a algunos de los fármacos recomendados como intolerancia digestiva a tigeciclina y polineuropatía por linezolid por lo que se disponía de un arsenal aún más reducido.

Durante la primera fase de tratamiento es importante monitorizar estrechamente la aparición de

efectos adversos. La aparición de diarreas asociadas al uso de antibióticos es un efecto adverso frecuente que en ocasiones se puede controlar. En todo caso siempre es importante descartar la aparición de *C. difficile*. En el caso de que amikacina forme parte del régimen terapéutico es fundamental realizar una monitorización farmacocinética y de la función renal, teniendo en cuenta que la duración objetivo del tratamiento es de por lo menos cuatro semanas<sup>(5,6)</sup>.

Durante la fase de mantenimiento además de continuar con la monitorización de las reacciones adversas hay que asegurar el cumplimiento terapéutico. La atención farmacéutica con el objetivo de reforzar la adherencia y la revisión de interacciones con su tratamiento habitual es una herramienta clave para cumplir con el objetivo terapéutico. En el caso de nuestra paciente permitió asegurar la correcta toma de moxifloxacino, aunque hubo que suspenderlo por un agravamiento de la polineuropatía que padecía. Hay diversos antibióticos que comparten este efecto adverso. En nuestro caso, a pesar de que está descrito como efecto adverso de las fluoroquinolonas, se decidió su uso porque comparten un mecanismo de toxicidad diferente respecto a linezolid. Con este último, parece que es resultado de una toxicidad mitocondrial mientras que las fluoroquinolonas comparten relación estructural con el neurotransmisor GABA y se sospecha que actúan como antagonistas de sus receptores<sup>(11,12)</sup>. El hecho de tener que suspender moxifloxacino (y también amikacina nebulizada por intolerancia) dejaba a la paciente infratratada, por eso se decidió añadir otro antibiótico. Dada la limitación de alternativas terapéuticas y a pesar de que únicamente está indicado para *M. tuberculosis* multirresistente, se decidió usar bedaquilina por su actividad in vitro frente a *M. abscessus*<sup>(6,13,14)</sup>.

En este caso se recomendó al equipo médico la realización del electrocardiograma para vigilar el posible alargamiento del intervalo QT al recibir tratamiento con tres fármacos diferentes con potencial daño en este aspecto. A la paciente se le explicó la pauta posológica del mismo y la importancia de tomarlo con comidas grasas para favorecer su absorción, así como la transcendencia del buen cumplimiento y la necesidad de seguimiento durante su tratamiento.

## CONCLUSIONES

El papel del farmacéutico es esencial en la gestión de las infecciones por MNT dentro del equipo multidisciplinar. Esta patología supone un gran desafío por la complejidad del tratamiento, la limitada evidencia disponible y las resistencias frecuentes a los medicamentos de primera línea. En particular, el tratamiento de *M. abscessus* destaca la importancia de la identificación temprana de la resistencia a macrólidos, pieza fundamental de la terapia. Las pautas actuales sugieren una fase inicial de tratamiento con múltiples antibióticos sensibles, seguida de una fase de mantenimiento con al menos dos antibióticos. La duración del tratamiento debe individualizarse para cada paciente. Sin embargo, los efectos adversos y las intolerancias a los medicamentos pueden complicar el manejo terapéutico, requiriendo una monitorización estrecha y ajustes en el régimen. En casos donde las opciones terapéuticas son limitadas, como en el caso descrito, la selección de medicamentos debe realizarse cuidadosamente, considerando la eficacia y la tolerabilidad. Además, es crucial el seguimiento de posibles complicaciones, como el alargamiento del intervalo QT, la monitorización farmacocinética y la educación del paciente sobre la importancia del cumplimiento terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Girón RM, Martínez-Vergara A, Oscullo Yépez G, Martínez-García MA. Las bronquiectasias como enfermedad compleja. *Open Respir Arch.* 1 de julio de 2020;2(3):226-34.
2. Romero S, Graziani D. Bronquiectasias. *Medicine (Madr).* octubre de 2018;12(63):3691-8.
3. Martínez-García MA, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, Maíz L, García-Clemente M, et al. RIBRON: The spanish Online Bronchiectasis Registry. Characterization of the First 1912 Patients. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* enero de 2021;57(1):28-35.
4. De la Rosa Carrillo D, Prados Sánchez C. Epidemiología y diversidad geográfica de las bronquiectasias. *Open Respir Arch.* 1 de julio de 2020;2(3):215-25.
5. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* julio de 2020;56(1):2000535.
6. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* noviembre de 2017;72(Suppl 2):ii1-64.
7. Rapidly growing mycobacterial infections: *Mycobacterium abscessus, chelonae, and fortuitum* - UpToDate [Internet]. [citado 27 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www-upToDate-com>.
8. Montufar Andrade FE, Aguilar Londoño C, Saldarriaga Acevedo C, Quiroga Echeverri A, Builes Montaño CE, Mesa Navas MA, et al. [Clinical features, risk factors and susceptibility profile of mycobacterial infections documented by culture in a university hospital of high complexity in Medellin (Colombia)]. *Rev Chilena Infectol.* diciembre de 2014;31(6):735-42.
9. Kumar K, Daley CL, Griffith DE, Loebinger MR. Management of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: therapeutic advances and emerging treatments. *Eur Respir Rev.* 31 de marzo de 2022;31(163):210212.
10. Ren W, Tan Y, Ma Z, Shang Y, Li S, Zhang X, et al. In vitro susceptibility of nontuberculous mycobacteria in China. *BMC Infect Dis.* 23 de enero de 2024;24(1):118.
11. Iglesias-Otero M, Portela-Romero M. Neurotoxicidad por levofloxacino: a propósito de un caso y una revisión. *Semergen.* 1 de marzo de 2016;42(2):e9-11.
12. Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, Guarc-Prades E, García-Navarro B, Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, et al. Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos. *Farmacia Hospitalaria.* abril de 2019;43(2):61-5.
13. Schulthess B, Akdoğan Kittana FN, Hömke R, Sander P. In Vitro Bedaquiline and Clofazimine Susceptibility Testing in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 17 de mayo de 2022;66(5):e0234621.
14. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. In Vitro Susceptibility Testing of Bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* Complex. *Antimicrob Agents Chemother.* febrero de 2019;63(2):e01919-18.

## CASO CLÍNICO 11

# INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON VIH

**Marc Bitloch Obiols, Andrea Corderí Sierra**

Hospital de Mataró, Mataró

*Revisor*

**Laia López Vinardell**

Hospital de Mataró, Mataró

## INTRODUCCIÓN

El VIH sigue siendo uno de los principales problemas de salud en los países desarrollados. En España se calcula que hay alrededor de 3.000 nuevos diagnósticos anuales, lo que representa 6 casos por cada 100.000 habitantes. La edad media de diagnóstico es de 36 años y el 86% son hombres. De todos los nuevos diagnósticos, 340 se diagnostican en estadio SIDA, reflejando la importancia de un diagnóstico precoz.

Las enfermedades definitorias de SIDA engloban infecciones oportunistas, neoplasias y un conjunto de síntomas (ver Tabla 1). La principal infección oportunista es la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, seguida de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar y candidiasis orofaríngea. La principal neoplasia asociada a SIDA es el sarcoma de Kaposi<sup>(1,2)</sup>.

INFECCIONES OPORTUNISTAS	NEOPLASIAS	CONJUNTO DE SÍNTOMAS
Neumonía adquirida en la comunidad	Sarcoma de Kaposi	Encefalopatía asociada al VIH
Infecciones bacterianas recurrentes	Linfoma de Burkitt	Síndrome de caquexia progresiva por VIH
Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella</i>	Carcinoma de cérvix uterino invasivo	
Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar		
Candidiasis en esófago, bronquios, tráquea o pulmones		
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>		
Histoplasmosis, coccidiomicosis, criptococcosis, isosporosis y criptosporidiosis		
Infecciones por el virus del herpes simple		
Infecciones por citomegalovirus		
Toxoplasmosis de órganos internos		
Leucoencefalopatía multifocal progresiva		

Tabla 1. Enfermedades definitorias de SIDA

El tratamiento del VIH y de las posibles infecciones oportunistas cuando se diagnostica un nuevo caso suponen un reto médico y farmacéutico para garantizar la administración correcta de los medicamentos a nivel de dosis, forma farmacéutica e interacciones medicamentosas entre otras.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 33 años natural de Malawi, sin alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes patológicos de interés destacan, una infección por *Helicobacter pylori* tratada y candidiasis orales de repetición, tratadas con nistatina oral.

Acude a urgencias con clínica de malestar general, diarrea y dolor abdominal con fiebre de hasta 38°C de 3 meses de evolución. Durante la estancia en urgencias su estado clínico empeora por lo que se le realiza una analítica completa, una radiografía de tórax, y un TAC toraco-abdominal.

En los resultados de la analítica, se observa una leucopenia con linfopenia, por lo que se le realiza la detección rápida de anticuerpos para el VIH, que resulta positiva. Además, el estudio serológico da positivo en citomegalovirus. Por otro lado, la radiografía de tórax, así como el TAC toraco-abdominal muestran un patrón sugestivo de tuberculosis miliar, por lo que se decide completar el estudio realizando una fibrobroncoscopia (FBC) y un lavado broncoalveolar (BAL), con posterior cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Con todos estos resultados, se diagnostica a la paciente de una infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) con infecciones oportunistas diseminadas.

### PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:

#### Infección por VIH

##### *Subjetivo*

Paciente de 33 años natural de Malawi con antecedentes de candidiasis orofaríngeas recurrentes.

##### *Objetivo*

- Leucopenia (L 2450 u/ $\mu$ L) con linfopenia (linfocitos 12%, 294 u/ $\mu$ L)
- Ac VIH (test rápido) positivo, resultado confirmatorio (inmunocromatografía) positivo para VIH tipo 1; CV VIH 1039 copias/mL, 4,0 log, LT CD4 2 u/ $\mu$ L
- Test de resistencias (genotipado): negativo.

##### *Análisis*

La paciente presenta una infección por VIH tipo 1. La *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) clasifica las etapas clínicas del VIH en diferentes categorías basadas en la

progresión de la infección y los niveles de inmunodeficiencia (CD4) <sup>(3)</sup>. En este caso, la paciente presenta un recuento de CD4 de 2 µL e infección por citomegalovirus y tuberculosis pulmonar. De acuerdo con la CDC, al tener un recuento de CD4 < 199 µL y 2 enfermedades definitorias de SIDA, se encuentra en el estadio C3 (SIDA).

Como la paciente presenta infección activa por tuberculosis, según las guías de GeSIDA se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral (TAR) para el VIH independientemente de las cifras de CD4+ en las dos primeras semanas desde el diagnóstico, una vez comprobada la tolerancia al tratamiento antituberculoso, por tal de disminuir el riesgo de desarrollo de un síndrome de reconstitución inmune (SIRI) <sup>(2)</sup>. El SIRI, es un fenómeno inflamatorio que se da a consecuencia de la rápida restauración del sistema inmunológico al inicio del TAR. Por ello según las guías, en pacientes con CD4 < 100 células/µL se recomienda administrar prednisona (PDN) 40 mg/día durante 2 semanas seguido de 20 mg/día 2 semanas más. En caso de desarrollar SIRI, se recomienda mantener el TAR y el antituberculoso, añadiendo AINE en casos leves y PDN o equivalente en casos moderados-graves (1,5 mg/kg/día durante 2 semanas + 0,75 mg/kg/día 2 semanas más en paciente que reciben rifampicina) <sup>(2)</sup>.

El TAR de elección es la triple terapia, generalmente compuesto por 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), más, 1 inhibidor de integrasa (INI) (2,3). Las opciones formalmente aprobadas se describen en la Figura 1 <sup>(3)</sup>.

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	<span style="color: red;">I</span> (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) <span style="color: red;">II</span> (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		<span style="color: red;">II</span> (Weight increase (BIC, TAF))
<span style="border: 1px solid blue; padding: 2px;">TAF/FTC or TDF/XTC + DTG</span>		<span style="color: red;">II</span> (Weight increase (DTG, TAF)) <span style="color: red;">III</span> (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
<span style="border: 1px solid blue; padding: 2px;">TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid</span>		<span style="color: red;">II</span> (Weight increase (RAL, TAF)) <span style="color: red;">III</span> (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) <span style="color: red;">IV</span> (RAL: dosing)
<b>1 NRTI + INSTI</b>		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/ml Not recommended after PrEP failure	<span style="color: red;">II</span> (Weight increase (DTG)) <span style="color: red;">V</span> (3TC/DTG not after PrEP failure)

Figura 1. Tratamiento antirretroviral de elección (primera línea de tratamiento)

Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN): ABC: Abacavir, TDF/TAF: Tenofovir disoproxilo/alafenamida; 3TC: Lamivudina, FTC: emtricitabina; Inhibidores de integrasa (INI): DTG: dolutegravir, RAL: raltegravir, BIC: bictegravir

Dado que la paciente va con tratamiento antituberculosos y lleva colocada una sonda nasoeyunal (SNY), nos piden que revisemos interacciones y la posibilidad de administrar el TAR por SNY <sup>(3)</sup>. La utilización del antituberculoso rifampicina está contraindicada con determinados antirretrovirales, ya que ésta, al ser un inductor enzimático disminuye las concentraciones plasmáticas del TAR <sup>(2)</sup>. En términos generales está contraindicada con diferentes inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) (rilpivirina, etravirina y doravirina), todos los inhibidores de la proteasa (IP), diferentes INI (elvitegravir, bictegravir y cabotegravir) y el ITIAN tenofovir alafenamida.

En el momento del inicio del TAR no se dispone de la mutación HLA-B\*5701, esta mutación se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves al ABC, como la hipersensibilidad cutánea y otros síntomas sistémicos potencialmente mortales, por lo que tampoco se puede poner ABC. Las opciones de primera línea disponibles en triple terapia aptas para administrar por SNY, son la combinación de TDF/FTC + DTG a dosis de 50mg c/12h o TDF/FTC + RAL a dosis 800 mg c/12h (dosis dobles de DTG y RAL por interacción con rifampicina) <sup>(2,3)</sup>.

#### *Plan*

Se recomienda esperar al menos 2 semanas antes de iniciar el TAR, ya que la paciente está con tratamiento antituberculoso y podría desarrollar un SIRI. Revisadas las interacciones y la posibilidad de administración por SNY, se recomienda iniciar tratamiento con Emtricitabina 200mg/ Tenofovir disoproxilo 245 mg (Truvada<sup>®</sup>) 1 comprimido cada 24 horas, junto con Raltegravir (Isentress<sup>®</sup>) 800 mg cada 12 horas por SNY, a mantener mientras dure el tratamiento antituberculoso.

Pocos días después, la paciente muestra signos y síntomas de SIRI, por lo que se opta por mantener el TAR y los antituberculosos e iniciar tratamiento corticoide. Debido a la intolerancia por vía oral, se decide iniciar equivalente de PDN por vía intravenosa (metilprednisolona a 1,5 mg/kg/día) hasta tolerancia por vía oral. Es dada de alta con pauta descendiente de prednisona por vía oral.

### **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II: Infección por tuberculosis**

#### *Subjetivo*

Paciente inmunodeprimida (VIH positivo), con fiebre y malestar general, que precisa de soporte ventilatorio por desaturación al aire ambiente.

#### *Objetivo*

- Radiografía tórax y TAC toraco-abdominal: patrón sugestivo de tuberculosis miliar.
- FBC/BAL: Ziel-Neelsen positivo para Bacilos Ácido Alcohol Resistentes (BAAR).
- Cultivo de esputo/BAL: positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex*. Antibiograma: Sensible a Etambutol, Isoniazida, Pirazinamida, Rifampicina y Estreptomicina.

#### *Análisis*

El tratamiento para la tuberculosis pulmonar, en general, sigue los mismos principios que para personas no infectadas por VIH. El tratamiento de elección es la cuádruple terapia compuesta por isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) (2 meses), seguido de isoniazida y rifampicina (4-7 meses adicionales), dosificadas por peso (Kg). La fase de mantenimiento debe ampliarse hasta 7 meses en caso de recuento de linfocitos CD4+ < 100

cél/ $\mu$ L, como es el caso de nuestra paciente <sup>(2,3)</sup>.

Inicialmente, la paciente recibe los antituberculosos por vía intravenosa por imposibilidad de vía oral. Actualmente en España solo está comercializado el Rifaldin® (Rifampicina) 600 mg vial y el Cemidon® (Isoniazida) 300 mg vial intravenoso, y existe fórmula magistral de Etambutol 1g/5mL vial, pero no de pirazinamida intravenosa. Por lo que, para realizar cuádruple terapia, en una paciente con alto inóculo, se tiene que utilizar un fármaco de segunda línea: levofloxacino 750 mg – 1 g/día o moxifloxacino 400 mg/día, linezolid 600 mg/día, entre otros <sup>(3)</sup>.

Posteriormente, se le coloca una SNY por la que se le administra nutrición enteral (NE), y desde farmacia nos revisamos que formas farmacéuticas de los antituberculosos disponibles son aptas para ser administradas por SNY. Hay que tener en cuenta, que la rifampicina y la isoniazida se han de administrar en ayunas (1 h antes o 2 h después de la NE) ya que su absorción disminuye por la presencia de alimentos. Existen formas farmacéuticas que contienen combinaciones de los 4 principios activos, como es el Rimstar® (HRZE), pero no hay suficiente información que avale su utilización por SNY.

Una opción apta para administrar por SNG es la combinación formada por: Rifaldin® (Rifampicina 300 mg + Isoniazida 150 mg) comprimidos, se han de administrar en ayunas y medio ácido, para garantizar su absorción; Myambutol® (Emtabutol 400 mg) comprimidos; y, Pirazinamida Prodes® (Pirazinamida 250 mg) comprimidos.

#### *Plan*

La paciente inicia tratamiento antituberculoso con cuádruple terapia administrada por vía intravenosa para un peso de 55 Kg con Rifampicina 600 mg/24h (10 mg/Kg), Isoniazida 300 mg/24h (5 mg/Kg), Etambutol 1000 mg/24h (20 mg/Kg) y levofloxacino 1 g/24h, hasta colocación de la SNY.

Posteriormente, para evitar interacciones con la NE administrada por la SNY, se decide mantener Rifampicina e Isoniazida intravenosas hasta tolerancia vía oral, e iniciar Etambutol más Pirazinamida 1250 mg/24h (25 mg/Kg) vía oral, en sustitución a levofloxacino. Finalmente, tras la retirada de la SNY, la paciente marcha de alta con Rimstar® (HRZE) 4 comprimidos/24h según peso 55 Kg, administrados en ayunas hasta finalizar los dos meses, y continuar con Rifaldin® (HR) por 7 meses.

### **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO III:** **Infección por citomegalovirus**

#### *Subjetivo*

Paciente VIH, con fiebre, malestar general y dolor abdominal con posterior perforación intestinal.

### Objetivo

- IgM negativa e IgG CMV positiva.
- PCR en sangre: DNA CMV 1846 U/mL.

### Análisis

La enfermedad por CMV ocurre fundamentalmente por reactivación en pacientes inmunodeprimidos ( $CD4+ < 50$  cél/ $\mu L$ ), como es el caso de nuestra paciente. Los síndromes clínicos más frecuentes son: la retinitis, colitis, esofagitis, neumonitis, polirradiculoneuritis y encefalitis, en este caso, la paciente solo presenta afectación intestinal. El tratamiento de primera línea en el caso de afectación intestinal es Ganciclovir 5 mg/Kg cada 12 horas intravenoso, pudiéndose pasar a Valganciclovir 900 mg cada 12 horas cuando tolere vía oral, a realizar durante 21-42 días o hasta resolución de los síntomas. Posteriormente se debe mantener profilaxis con Ganciclovir 5 mg/Kg/24h intravenoso, o Valganciclovir 900 mg/24h si tolera vía oral, hasta que los niveles de  $CD4+ > 100$  cél/ $\mu L$  <sup>(2)</sup>.

El principal efecto secundario asociado a ganciclovir es la mielodepresión (neutropenia y trombopenia), según ficha técnica, debe considerarse la adición de factores de crecimiento y/o la suspensión del tratamiento en pacientes con neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave.

### Plan

Inicialmente la paciente recibe Ganciclovir 300 mg/12h (5 mg/Kg) ajustado a un peso de 60 Kg. Desde farmacia se recomienda ajustar a 250 mg/12h por peso real (55 Kg), ya que se trata de una paciente con riesgo de padecer mielodepresión asociada al tratamiento. Catorce días después del inicio del tratamiento, la paciente empieza a mostrar signos de mielodepresión (neutropenia leve, Grado 2 (1450 U/ $\mu L$ )), y dada la mejoría clínica de la paciente, después de haber realizado 3 semanas de tratamiento intravenoso, se decide pasar a pauta profiláctica (Ganciclovir 5 mg/Kg/24h) y pedir nuevo control de carga viral, que resulta ser no detectable. Finalmente, la paciente inicia tolerancia por vía oral, y marcha de alta con profilaxis secundaria con Valganciclovir 900 mg/24h, hasta que los  $CD4+$  sean  $> 100$  cél/ $\mu L$ .

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO IV:

### Profilaxis primaria *Pneumocystis jirovecii*

### Subjetivo

Paciente VIH, con fiebre y malestar general, con infección por tuberculosis activa.

### Objetivo

PCR *Pneumocystis jirovecii*: negativa.

### Análisis

El tratamiento de las infecciones graves por *Pneumocystis* se debe realizar con Cotrimoxazol,

dosificado a 15 mg/Kg de Trimetoprim + 20 mg/Kg de Sulfametoxazol repartidos en 3-4 dosis, asociado a prednisona oral (en las primeras 72 horas de inicio del tratamiento) en pauta descendiente: días 1-5: 40 mg/12h; días 6-10: 40 mg/24h; días 11-21: 20 mg/24h <sup>(2)</sup>. Durante el tratamiento con cotrimoxazol es importante monitorizar ionograma y hemograma, ya que puede causar toxicidad hematológica (anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia), hiperpotasemia, entre otros, así como comprobar la tolerancia gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos).

La PCR para *Pneumocystis* resulta negativa. Las guías GeSIDA recomiendan realizar profilaxis primaria para *Pneumocystis jiroveci* en todos aquellos pacientes que presenten < 200 cél/μL CD4+. El tratamiento profiláctico de primera línea es con Cotrimoxazol 160/800 mg 1 comprimido cada 24 h o 1 comprimido lunes, miércoles y viernes, a mantener hasta  $\geq$  6 meses de TAR eficaz, si CD4+ > 100 cél/μL y viremia indetectable durante  $\geq$  3 meses <sup>(2)</sup>.

#### *Plan*

A la espera del resultado de la PCR, y por criterios de gravedad se decide iniciar tratamiento para el *Pneumocystis* con Cotrimoxazol 160/800 mg 2 viales cada 8 horas (55 kg) asociados a metilprednisolona 40 mg/12h intravenosos. Despues de una semana de tratamiento, ante los resultados negativos de la PCR y al tratarse de una paciente con < 100 cél/μL CD4+, se pasa a pauta profiláctica de Cotrimoxazol 160/800 mg/24h por vía intravenosa lunes-miércoles-viernes asociado a pauta descendiente de corticoides (hasta tolerancia por vía oral). Finalmente, la paciente es dada de alta con profilaxis primaria de Cotrimoxazol 160/800 mg/24 h vía oral lunes-miércoles-viernes.

## DISCUSIÓN

Los problemas farmacoterapéuticos anteriormente comentados son solo algunos ejemplos de las diferentes situaciones que nos podemos encontrar como farmacéuticos cuando validamos un paciente.

Centrándonos en la farmacoterapia del VIH, es común encontrarse con interacciones entre medicamentos que requieren ajustes en las dosis de los antirretrovirales. Además, al diagnosticar a un paciente con VIH y enfermedades oportunistas, suele ser necesario adaptar la vía de administración de los medicamentos según las circunstancias, esto puede implicar cambiar de la administración endovenosa a oral, e incluso ajustar la forma farmacéutica según la vía de administración (p. ej., SNY). También, es importante monitorizar los posibles efectos adversos de los medicamentos.

Todo ello hace indispensable una reevaluación constante de la adecuación de la medicación a la situación del paciente ofreciéndonos a los farmacéuticos desarrollar un rol clave en un equipo multidisciplinar.

## CONCLUSIONES

- Importancia de la validación farmacéutica del tratamiento y posible ajuste de dosis.
- Recomendaciones sobre la vía de administración y la forma de administración por diferentes dispositivos médicos.
- Revisión de la medicación concomitante para evitar interacciones y/o contraindicaciones y toxicidades.
- Implicación en el equipo multidisciplinar para elaborar el plan terapéutico del paciente.
- Importancia del cribaje y control de las infecciones oportunistas asociadas a las infecciones por VIH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España 2021. Actualización 30 junio del 2022. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos del VIH. Registro Nacional de Casos de SIDA. Dirección general de salud pública. Sistemas autonómicos de vigilancia epidemiológica. Noviembre del 2022.
2. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Actualización 2021. GESIDA Grupo de estudio del SIDA-SEIMC.
3. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines version 12, October 23, English (Internet) [citado el 28 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>.

## CASO CLÍNICO 12

# PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE

### ***Manejo farmacoterapéutico en un paciente pediátrico***

**Alba Pau Parra<sup>1</sup>, Jose Manuel Del Río Gutiérrez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia (ICO), Horta de Llobregat

*Revisor*

**Laura Gómez Ganda**

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

---

### INTRODUCCIÓN

#### Virus del papiloma humano (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) es el agente implicado en el desarrollo de la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR)<sup>(1)</sup>, una enfermedad rara caracterizada por la formación recurrente de papilomas dentro de las vías respiratorias, afectando especialmente la laringe y, en ocasiones, extendiéndose a los pulmones y otras áreas del tracto respiratorio superior<sup>(1)</sup>. Esto es debido a que el VPH presenta afinidad específica por los tejidos epiteliales, infectando principalmente la piel y las membranas mucosas, lo que resulta en el desarrollo de proliferaciones conocidas como papilomas, los cuales pueden evolucionar hacia una transformación maligna<sup>(2)</sup>.

El genoma del VPH es un ADN circular de doble cadena que incluye aproximadamente diez regiones codificantes. Se divide en genes de expresión temprana (E1-E8), que codifican proteínas no estructurales y están involucrados en la regulación de la replicación del ADN y en la proliferación celular, y genes de expresión tardía (L1-L2), que codifican proteínas estructurales esenciales para formar la cápside del virus<sup>(3)</sup>. Durante las infecciones productivas, la replicación viral ocurre en las capas diferenciadas del epitelio escamoso, causando característicos cambios celulares como hiperplasia celular e hiperqueratosis<sup>(4)</sup>, lo que lleva a la formación de papilomas. Sin embargo, en las infecciones latentes, el virus reside en células menos diferenciadas del epitelio sin causar cambios morfológicos perceptibles. El ciclo replicativo inicia con la entrada del virus a la célula, seguido de la expresión de los genes tempranos, que promueven la proliferación celular. Seguidamente, la maduración y liberación de viriones ocurren en las capas superiores del epitelio<sup>(4)</sup>.

Los oncogenes del VPH, particularmente de E5 a E7, juegan un papel crucial en la transformación maligna al interferir con las proteínas reguladoras del ciclo celular, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para E5, la proteína supresora de tumores p53 para E6, y la proteína del retinoblastoma (pRb) para E7, promoviendo una proliferación

celular descontrolada<sup>(5)</sup>. Este fenómeno, provocado principalmente por los genotipos VPH-6 o VPH-11<sup>(1)</sup>, constituye la PRR, una enfermedad rara que afecta significativamente la calidad de vida, especialmente en la población pediátrica<sup>(6)</sup>. Aunque suele ser benigna, la PRR puede evolucionar de manera impredecible, llegando a ser agresiva e incluso mortal<sup>(6)</sup>.

### Papilomatosis respiratoria recurrente (PRR)

La PRR representa la forma más frecuente de tumor benigno en las vías respiratorias<sup>(1)</sup>. Se caracteriza por la formación reiterada de papilomas en el tracto respiratorio, afectando con mayor frecuencia a laringe y tráquea, aunque, ocasionalmente, puede involucrar bronquios y parénquima pulmonar<sup>(7)</sup>. Los serotipos de VPH más comúnmente asociados son el 6 y el 11, que son responsables del 90% de los casos benignos. Se clasifica en dos categorías según la edad de inicio: la forma adulta y la forma juvenil (< 18 años), siendo esta última más agresiva y con un riesgo más elevado de recurrencias<sup>(6)</sup>. Los niños afectados por esta condición suelen experimentar síntomas más severos que los adultos, incluyendo dificultades respiratorias durante el sueño o de deglución debido al rápido crecimiento de los papilomas. Otras manifestaciones clínicas que pueden estar presentes en ambas formas incluyen afonía, obstrucción vía aérea, disnea, estridor y tos, con una gravedad condicionada por la agresividad y la extensión de la papilomatosis<sup>(7)</sup>. En ocasiones, por la similitud de los síntomas, la PRR puede ser erróneamente diagnosticada como asma o bronquitis crónica.

La prevalencia e incidencia de la PRR no están claramente establecidas, considerándose una enfermedad rara, cuya incidencia ha disminuido con la introducción de la vacuna contra el VPH<sup>(1)</sup>. El diagnóstico se realiza a través de la fibrolaringoscopia y se confirma con un análisis anatomico-pathológico, identificando el genotipo de VPH presente<sup>(2)</sup>.

### Manejo terapéutico de la PRR

La resección de papilomas en el tracto respiratorio es considerada el tratamiento de elección<sup>(8)</sup>. Este enfoque quirúrgico es esencial para aliviar los síntomas y prevenir nuevas recurrencias, aunque en algunos casos puede ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas periódicas para mantener despejadas las vías respiratorias<sup>(9)</sup>.

A pesar de que el tratamiento inicial se basa en la resección quirúrgica de los papilomas, en la mayoría de los pacientes no es suficiente y se requiere la eliminación del VPH latente mediante terapias adyuvantes.

Recientemente han surgido terapias más dirigidas contra la enfermedad, aprovechando los cambios moleculares observados en la PRR<sup>(2)</sup>. La sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del EGFR han abierto nuevas puertas terapéuticas. En este sentido, el bevacizumab<sup>(10,11)</sup>, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, ha emergido como una opción importante al inhibir la vascularización del tejido infectado y, por ende, la proliferación celular. Asimismo, los inhibidores de EGFR, como erlotinib, se perfilan como herramientas prometedoras al bloquear la señalización por EGFR<sup>(8,9)</sup>.

Además, se ha documentado la sobreexpresión de la ciclooxygenasa-2<sup>(8,9)</sup> (COX-2) en la PRR, lo que conlleva a una mayor síntesis de prostaglandina E2 (PGE2). Considerando esta

asociación, los inhibidores selectivos de COX-2, como el celecoxib<sup>(12,13)</sup>, pueden ofrecer ventajas terapéuticas al reducir la inflamación y la proliferación celular asociadas con la sobreexpresión de COX-2.

Una estrategia terapéutica combinada, que incluya tanto la resección quirúrgica como tratamiento intralesional y/o sistémico, puede ser efectiva para prevenir las recidivas. El tratamiento intralesional puede involucrar el uso de sustancias como bevacizumab y cidofovir<sup>(11,14)</sup>, mientras que el tratamiento sistémico podría incluir bevacizumab, cidofovir, la vacuna contra el VPH (Gardasil®), inhibidores de EGFR como erlotinib y gefitinib, celecoxib, inhibidores PD-1/L1 como pembrolizumab y avelumab, interferón- $\alpha$ , aciclovir, retinoides, terapia fotodinámica e indol-3-carbinol<sup>(8-17)</sup>.

Es crucial destacar que estos tratamientos están fuera de las indicaciones aprobadas (*off-label*) y cuentan con evidencia limitada. Por lo tanto, su uso debe ser cuidadosamente evaluado teniendo en cuenta los riesgos y beneficios individuales de cada paciente.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un paciente de 13 años de edad, con un peso de 95 kg y una estatura de 172 cm, obesidad grado II (índice de masa corporal (IMC) de 32 kg/m<sup>2</sup>) y con diagnóstico de PPR laringotraqueopulmonar de transmisión vertical. A los 15 meses de vida debutó con un cuadro de disfonía persistente, por lo que se realizó una fibrolaringoscopia y se confirmó mediante anatomía patológica la presencia del VPH-6. Debido a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea, se realizó una traqueostomía cuando tenía 2 años, manteniéndose desde 2011 hasta 2015. Durante este periodo, el paciente experimentó múltiples recurrencias y fue sometido a múltiples intervenciones quirúrgicas para resección de los papilomas. Por tanto, se trata de un caso de PRR juvenil, al ser diagnosticado a los 2 años. Como es común en las formas juveniles de diagnóstico temprano, la enfermedad se caracteriza por presentarse como una forma agresiva.

El tratamiento inicial en este paciente incluyó Interferón- $\alpha$  recombinante, administrado por vía intramuscular, cidofovir intralesional y la vacunación con Gardasil®, sin evidenciarse mejoría clínica ni radiológica significativa. Por ello, en 2014, se inició el tratamiento con bevacizumab endovenoso (EV). Este cambio de estrategia terapéutica resultó en una buena respuesta clínica, permitiendo la decanulación de la traqueostomía en 2015. Sin embargo, el tratamiento con bevacizumab tuvo que ser suspendido debido a efectos secundarios, incluyendo proteinuria y sinovitis de cadera. A pesar de la interrupción, se decidió reiniciar el bevacizumab EV el año siguiente (2016), con una dosis de 10 mg/kg cada 4 semanas, debido a la recaída de la enfermedad, manifestado con una obstrucción parcial de la vía aérea como consecuencia del aumento de las lesiones laríngeas. Entre 2017 y 2019, el paciente alcanzó estabilidad clínica y el tratamiento se pudo espaciar hasta una dosis cada 10 semanas. En 2020, coincidiendo con un nuevo ingreso en nuestro centro, se realiza resección de papilomas para repermeabilización de la vía aérea y se decide intensificar de nuevo el tratamiento con bevacizumab, requiriendo desde entonces varios ingresos por reagudizaciones respiratorias y resecciones quirúrgicas (>30 en total).

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:

### Optimización farmacoterapéutica en el trasplante pulmonar

#### *Subjetivo*

El paciente refiere empeoramiento clínico en los últimos meses, con disnea marcada asociada a mínimos esfuerzos, requiriendo oxigenoterapia domiciliaria, y afonía secundaria a esta PRR con afectación laríngea, traqueal y pulmonar.

#### *Objetivo*

En las pruebas de imagen (TAC torácico) se evidencian múltiples bronquiectasias y nódulos quísticos, asociado a un patrón espirométrico mixto muy grave (FVC 36%, FEV1 20%, FEV1/FVC 48%).

#### *Análisis*

Dada la situación clínica del paciente, a pesar de una respuesta parcial a bevacizumab a nivel laríngeo y traqueal, así como estabilidad pulmonar, se evalúa la posibilidad de trasplante pulmonar como estrategia. Se considera relevante el riesgo de hemorragias y retraso de la cicatrización asociado al tratamiento con bevacizumab, lo que contraindicaría su uso en caso de trasplante y haría necesario modificar la terapia de mantenimiento de la PRR. Por otro lado, en el Comité de Trasplante, se indica la necesidad de optimizar la pauta de inmunosupresión post-trasplante con el objetivo de evitar la reactivación de la papilomatosis respiratoria, además del riesgo de una forma diseminada en contexto de la inmunosupresión.

#### *Plan*

- **Búsqueda de alternativa terapéutica al bevacizumab como tratamiento de mantenimiento de la PRR.** En la Ficha Técnica del bevacizumab se indica que el tratamiento debe suspenderse al menos 4 semanas antes de la cirugía y no reintroducirse hasta pasadas otras 4 semanas. Se descarta el uso de cidofovir intravenoso debido al riesgo de nefrotoxicidad y se plantea la utilización de erlotinib en combinación con celecoxib, tratándose de una indicación no autorizada (INA), por lo que requiere informe individualizado para su aprobación por la Comisión de Evaluación de Tratamiento en Situaciones Especiales de nuestro centro. Dado que se trata de un paciente con necesidad de trasplante pulmonar como última estrategia para el manejo de su forma agresiva de PRR, se acepta la combinación de erlotinib 150 mg/día + celecoxib 200 mg/12h. El uso de esta terapia está basado en dos casos clínicos (Limsukon A et al., 2009; Rojas-Lechuga MJ et al., 2020)<sup>(6,7)</sup> en los que se indica esta combinación en pacientes con PRR sin respuesta a tratamiento previos y con múltiples recurrencias, objetivándose una marcada mejoría clínica.
- **Individualización de la pauta de inmunosupresión.** Se plantea una pauta de inmunosupresión reducida basada en la combinación de basiliximab (día 0 y 4 post-trasplante), corticoides a dosis reducidas y tacrolimus, sin incorporar micofenolato de mofetilo, con el objetivo de minimizar el riesgo de reactivación del VPH.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II:

### Reactivación de citomegalovirus post-trasplante

#### *Subjetivo*

El paciente presenta una re-infección por citomegalovirus latente (CMV) a causa de la inmunosupresión recibida tras el trasplante. No llega a presentar síntomas debido a la detección precoz del virus.

#### *Objetivo*

Se detecta en analítica de rutina una cantidad de copias de CMV superior a 4500 UI/mL.

#### *Análisis*

Debido a que la infección por CMV es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones post-trasplante como la neumonitis o el rechazo del órgano transplantado, se decide un tratamiento inicial con ganciclovir que posteriormente se secuencia a valganciclovir. No obstante, pese al tratamiento, el paciente continúa con viremia positiva por lo que se decide realizar un estudio de resistencias al CMV con el cual se detecta una resistencia de bajo grado a ganciclovir no cruzada con otros antivirales.

#### *Plan*

- **Adecuación del tratamiento del CMV en caso de resistencias.** Debido a la resistencia de bajo grado las dosis habituales de ganciclovir no son eficaces, con lo cual se decide intensificar a 10 mg/kg/12 h<sup>(18)</sup>. Tras el aumento de la dosis no se produce la negativización del CMV, por lo que se cambia el tratamiento a foscarnet; con una pauta de inducción de 90 mg/kg/12h durante 3 semanas y una pauta de mantenimiento de 90 mg/kg/24 h junto con la administración de 5 dosis de Ig-antiCMV en intervalos de 4 días a 400 UI/kg. Tras finalizar este tratamiento, el paciente se negativiza de la infección. Continúa con tandas de Igs-antiCMV como mantenimiento.
- **Monitorización de las concentraciones de ganciclovir en sangre.** A causa del empleo de ganciclovir a unas dosis más altas de las habituales, se decide monitorizar las concentraciones de ganciclovir en sangre con el fin de evaluar una posible toxicidad al tratamiento. Se emplean los rangos de concentración siguientes: valle 0,5-2 µg/mL y pico: 8 – 12 µg/mL<sup>(19)</sup>.
- **Dosificación de antivirales en obesidad.** A la hora de dosificar los fármacos antivirales y las Igs-antiCMV se tiene en cuenta también que el paciente presenta un IMC de 32, clasificado como obesidad de grado 2. El ganciclovir, foscarnet y la Ig-antiCMV son moléculas con un bajo volumen de distribución y con una baja penetración en tejidos lipídicos por lo que una dosificación según el peso total del paciente conlleva riesgo de toxicidad<sup>(14)</sup>. Teniendo en cuenta esto se decide dosificar según Peso Ajustado (PA) y no Peso Total (PT). En el cálculo del PA se aplica un factor de corrección que representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima que se distribuye el fármaco, evitando de esta manera una sobreexposición al medicamento<sup>(20)</sup>.

## DISCUSIÓN

El caso de este paciente plantea una serie de desafíos terapéuticos complejos que requieren una cuidadosa consideración y abordaje multidisciplinario. La presentación de la PRR en este paciente a una edad tan temprana y su historial clínico subraya la agresividad y la imprevisibilidad de esta enfermedad.

Uno de los principales problemas terapéuticos abordados en este caso es la optimización del tratamiento pre y post-trasplante pulmonar. Ante la refractariedad del paciente a las terapias convencionales, se plantea la posibilidad de un trasplante pulmonar como última estrategia terapéutica. Sin embargo, surge la preocupación de evitar la reactivación de la PRR post-trasplante y minimizar los riesgos asociados con la inmunosupresión. En este contexto, se discute la necesidad de individualizar la terapia de mantenimiento de la PRR y optimizar la pauta de inmunosupresión post-trasplante.

Para abordar estos desafíos, se propone una estrategia terapéutica multifacética que incluye el uso de erlotinib en combinación con celecoxib como alternativa al bevacizumab y una pauta de inmunosupresión reducida post-trasplante, que excluye el micofenolato de mofetilo.

El segundo problema discutido se centra en la reactivación del citomegalovirus (CMV) post-trasplante. Dado el riesgo de complicaciones graves asociadas con la infección por CMV, se destaca la importancia de un tratamiento efectivo del CMV para prevenir complicaciones. Ante la resistencia de bajo grado al ganciclovir, se plantea el uso de foscarnet como alternativa terapéutica, junto con la administración de inmunoglobulinas anti-CMV para potenciar la respuesta inmune del paciente.

Además, se enfatiza la importancia de la monitorización cuidadosa de las concentraciones de ganciclovir en sangre para evitar la toxicidad asociada con dosis más altas de las habituales, especialmente en pacientes con obesidad como en este caso. Se discute la necesidad de dosificar los fármacos antivirales y las inmunoglobulinas anti-CMV según el peso ajustado del paciente para garantizar una terapia segura y efectiva.

## CONCLUSIONES

Este caso subraya la naturaleza desafiante de la PRR, especialmente en poblaciones pediátricas, y la necesidad de un enfoque personalizado y flexible en el manejo terapéutico. Además, resalta la importancia de monitorizar y manejar los efectos secundarios de los tratamientos potentes como el bevacizumab, que, a pesar de sus beneficios en el control de la enfermedad, puede presentar complicaciones significativas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Welschmeyer A, Berke GS. An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021 Jan 28;6(2):226-233. doi: 10.1002/lio2.521. PMID: 33869755; PMCID: PMC8035934.
2. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008;118:1236-1247. 10.1097/MLG.0b013e31816a7135.
3. Straub E, Fertey J, Dreer M, Iftner T, Stubenrauch F. Characterization of the Human Papillomavirus 16 E8 Promoter. *J Virol*. 2015 Jul;89(14):7304-13. doi: 10.1128/JVI.00616-15. Epub 2015 May 6. PMID: 25948744; PMCID: PMC4473580.
4. Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Semin Cancer Biol*. 1999 Dec;9(6):379-86. doi: 10.1006/scbi.1999.0141. PMID: 10712884
5. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol*. 2004 Nov;78(21):11451-60. doi: 10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004. PMID: 15479788; PMCID: PMC523272.
6. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochhegger B, Souza CA, Marchiori E. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med*. 2017 May;126:116-121. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.030. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28427542.
7. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012 Jun;45(3):671-94, viii-ix. doi: 10.1016/j.otc.2012.03.006. PMID: 22588043; PMCID: PMC3682415.
8. Allen CT. Biologics for the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021 Aug;54(4):769-777. doi: 10.1016/j.otc.2021.05.002. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34099306; PMCID: PMC8254746.
9. Donne AJ, Kinshuck A. Pharmacotherapy for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): a treatment update. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Oct;22(14):1901-1908. doi: 10.1080/14656566.2021.1935870. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34080517.
10. Enrique OH, Eloy SH, Adrian TP, Perla V. Systemic bevacizumab as adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis in children: A series of three pediatric cases and literature review. *Am J Otolaryngol*. 2021 Sep-Oct;42(5):103126. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103126. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175693.
11. Hall SR, Thiriveedi M, Yandrapalli U, Zhang N, Lott DG. Sublesional Bevacizumab Injection for Recurrent Respiratory Papillomatosis: Evaluation of Utility in a Typical Clinical Practice. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021 Oct;130(10):1164-1170. doi: 10.1177/0003489421998215. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33648353.
12. Wu R, Abramson AL, Shikowitz MJ, Dannenberg AJ, Steinberg BM. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated through phosphatidylinositol-3 kinase, not mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase, in recurrent respiratory papillomas. *Clin Cancer Res*. 2005 Sep 1;11(17):6155-61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2664. PMID: 16144915.

13. Limsukon A, Susanto I, Soo Hoo GW, Dubinett SM, Batra RK. Regression of recurrent respiratory papillomatosis with celecoxib and erlotinib combination therapy. *Chest*. 2009 Sep;136(3):924-926. doi: 10.1378/chest.08-2639. PMID: 19736197.
14. Chadha NK, James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD005053. doi:10.1002/14651858.CD005053.pub4. PMID: 23235619; PMCID: PMC7208975.
15. Rojas-Lechuga MJ, Remacha J, González-Sánchez N, Grau JJ, Castillo P, Haag O, Vilaseca I. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis treated with combined erlotinib and celecoxib: Initial report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Oct;137:110194. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110194. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32658799.
16. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *J Voice*. 2015 Mar;29(2):223-9. doi: 10.1016/j.jvoice.2014.08.003. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25619468.
17. Ahn J, Bishop JA, Roden RBS, Allen CT, Best SRA. The PD-1 and PD-L1 pathway in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2018 Jan;128(1):E27-E32. doi: 10.1002/lary.26847. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28940446; PMCID: PMC5771441.
18. Gracia-Ahufinger I, Gutiérrez-Aroca J, Cordero E, Vidal E, Cantisán S, del Castillo D, Martín-Gandul C, Rivero A, Torre-Cisneros J. Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-inducing mutations. *Transplantation*. 2013 Apr 27;95(8):1015-20. doi: 10.1097/TP.0b013e31828555ac. PMID: 23407543.
19. Märtsö AG, Edwina AE, Kim HY, Knoester M, Touw DJ, Sturkenboom MGG, Alffenaar JC. Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir: Where Are We? *Ther Drug Monit*. 2022 Feb 1;44(1):138-147. doi: 10.1097/FTD.0000000000000925. PMID: 34610621; PMCID: PMC8746890.
20. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Dallas, TX :Antimicrobial Therapy, Inc., 1995.

# CASO CLÍNICO 13

## UNA DULCE INFECCIÓN

**Luis Coronel Cordero, Manuel Cano Alonso**

Hospital General de Granollers, Granollers

*Revisor*

**Milagros García Peláez**

Hospital General de Granollers, Granollers

---

### INTRODUCCIÓN

En los servicios de urgencias hospitalarias se congregan una multitud de distintos tipos de pacientes que requieren una gran cantidad de distintos profesionales médicos. Así mismo son zonas de alta carga de trabajo en las que muchas veces hay que actuar contrarreloj. Un tipo de paciente especial es el paciente pluripatológico, como su nombre indica, por la presencia de una gran cantidad de entidades clínicas que padece que pueden o no estar interrelacionadas. Esto conlleva que su plan farmacoterapéutico esté formado por un alto número de fármacos que pueden dificultar en la adherencia a dichos tratamientos, afectando a la eficacia y a la seguridad.

En la diabetes mellitus 2 (DM2) se puede desencadenar el síndrome hiperosmolar hiperglucémico (SHH) y los episodios sépticos cuando hay un mal manejo de la enfermedad. Ambas entidades clínicas pueden causar graves complicaciones e incluso la muerte si no se actúa con rapidez en su diagnóstico y en la instauración del tratamiento.

Por otro lado, la sepsis es la primera causa de muerte hospitalaria en el mundo occidental, siendo las infecciones genitourinarias y respiratorias el origen más frecuente. Una diabetes mal controlada es un factor que favorece la aparición de sepsis urinaria.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 83 años que acude al servicio de urgencias por hiperglicemia detectada mediante el GlucoTest® realizado en su domicilio y fiebre termometrada de 39°C. Como antecedentes patológicos (AP) presenta:

- Proceso neoformativo a nivel renal no tributario a tratamiento
- Insuficiencia renal crónica (IRC) estadio IIIa
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)
- Hipertensión arterial (HTA)
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con fracción de eyeción del ventrículo izquierdo conservada (FEVic)
- Cardiopatía isquémica

- Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) portador de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)
- Úlcera sacra y úlcera en el talón resueltas
- Hiperuricemia crónica
- Dolor neuropático habitual
- Hiperplasia benigna de próstata

Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y no padece deterioro cognitivo.

Su tratamiento habitual: bisoprolol 2.5mg/24h, paracetamol 1g si precisa (sp), dexametasona 2mg/24h, insulina glargina 26UI/24h, gabapentina 300mg/24h, allopurinol 100mg/24h y furosemida 40mg/24h.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I: Hiperglicemia no cetósica

### *Subjetivo*

El paciente refiere resultado “*Hi*” en el GlucoTest® y astenia generalizada.

### *Objetivo*

Normocoloreado y normohidratado, así como consciente y orientado en las 3 esferas.

- Constantes vitales:
  - Tensión arterial (TA): 180/48 mmHg
  - Frecuencia cardíaca (FC): 119 latidos por minuto (lpm)
- Pruebas diagnósticas:
  - Test rápido de glucosa: “*Hi*” y cetonemia de 0,1
  - Analítica sanguínea (AS):
    - Glucosa (mg/dL): 717 (75-115)
    - Sodio (mmol/L): 119 (136-146)
    - Potasio (mmol/L): 7,14 (3,5-5,1)
    - Filtrado glomerular (FG): 19,4 (60-90)
    - Proteína C reactiva (PCR; mg/dL): 29,61 (0-0,5)
    - Hemoglobina (g/dL): 11,5 (13,0-17,0)
    - Hematócitos ( $10^6$ U/mc): 3,58 (4,50-5,50)
    - Leucocitos ( $10^3$ U/mc): 16,82 (4,0-10,0)
    - Neutrófilos totales ( $10^3$ U/mc): 16,04 (2,0-7,0)
    - Linfocitos T ( $10^3$ U/mc): 0,57 (1,0-3,0)
    - Plaquetas ( $10^3$ U/mc): 119 (150-410)
    - Osmolalidad plasmática (mOsm/kg): 347 (275-300)
    - Parámetros de coagulación y hepáticos dentro de la normalidad.

## Análisis

Los signos y síntomas que presenta el paciente juntamente con los resultados de las pruebas realizadas confirman el SHH, conocido anteriormente como *Coma hiperosmolar no cetósico*.

Se trata de una entidad clínica de aparición variable pero altamente mortal que suele desencadenarse por episodios sépticos urinarios y respiratorios, así como por ciertos fármacos, situaciones de severa deshidratación (grandes quemados, hemorragias) y ciertas endocrinopatías (síndrome de Cushing, tirotoxicosis). Actualmente su incidencia ha aumentado en la población pediátrica y el adulto joven como forma de debut de DM2 (1).

Su desarrollo es lento y progresivo debido a la descompensación de los niveles de glucosa que da lugar a una severa deshidratación acompañado de alteraciones iónicas. Así pues, el paciente inicia con signos y síntomas de poliuria y polidipsia, provocando una diuresis osmótica con la consiguiente pérdida de iones, dando lugar a la deshidratación y al conjunto de múltiples manifestaciones: hipotensión, taquicardia, taquipnea. Si el cuadro no se revierte, aparece clínica neurológica: somnolencia, obnubilación, coma...

El diagnóstico del SHH se basa en todo el conjunto de manifestaciones descritas anteriormente y una serie de criterios diagnósticos que ayudan a descartar otras patologías (diagnóstico diferencial):

1. Hipovolemia.
2. Osmolalidad ( $>320 \text{ mmOsm/kg}$ ). Para su cálculo existen múltiples fórmulas descritas y usadas en práctica clínica, sin llegar a un consenso común. Así mismo, entre los expertos existen discrepancias con respecto a la inclusión de la urea para el cálculo debido a que no se le reconoce como un compuesto alterador de la diuresis. No obstante, se recomienda como parámetro evolutivo del manejo de la deshidratación (directamente proporcional: a mayor deshidratación, mayor concentración de urea).
3. Hiperglucemia ( $> 600 \text{ mg/dL}$ ).
4. No cetonemia ( $< 3,0 \text{ mmol/L}$ ) o levemente positiva sin ocasionar clínica. Se trata del principal parámetro diferencial respecto a la cetoacidosis diabética.
5. No estar en situación de acidosis ( $\text{pH} \geq 7,3$ ) con el bicarbonato estable ( $>15 \text{ mmol/L}$ ). Se trata de un criterio un tanto controvertido ya que un 20 % de los pacientes puede presentar acidosis leve que requiere aportes de bicarbonato para la reversión.

Al ser una situación de urgencia requiere un abordaje rápido para evitar la evolución de la sintomatología. El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales:

1. Normalizar la osmolalidad.
2. Reemplazar la pérdida de fluidos y electrolitos.
3. Normalizar los niveles séricos de glucosa.

Como medicación se administrará:

1. Fluidoterapia: calcular el déficit hídrico del paciente teniendo en cuenta natremia y kalemia.
  - Durante la primera hora se debe administrar entre 1-1,5 L de su déficit hídrico con suero fisiológico (SF) 0,9 % (isotónico) para provocar la reexpansión del volumen intra y extracelular y restaurar la perfusión renal.
  - Posterior a la primera hora hay que determinar la natremia.
    - o Natremia > 150 mEq/L: administrar 1 L de SF 0,45 % (hipotónico) en 8 horas y posteriormente administrar el restante de balance hídrico necesario en 12 horas con SF isotónico o hipotónico según el nuevo valor de natremia.
    - o Sodio en rango: administrar el restante de balance hídrico con SF 0,9 % en volúmenes de 250-500 mL cada 6-8 horas.
  - Valorar la estabilidad hemodinámica cada dos o tres horas.
  - En el caso de que con la fluidoterapia se obtenga una glucemia hasta 250 mg/dL, se debe añadir concomitantemente seroterapia glucosada al 5%.
2. Insulinoterapia: se añadirá insulina en aquellos casos graves y/o refractarios según el siguiente esquema:
  - Administración bolus IV de insulina (aspart, lispro o análoga humana) 0,1 UI/kg.
  - Administración en bomba de perfusión continua de la misma insulina iniciada a razón de 0,1 UI/kg/h.
  - Paso a administración vía subcutánea (SC) una vez glicemias estabilizadas.

Uno de los mecanismos de acción de la insulina es que provoca la entrada de potasio (K) al interior celular disminuyendo los niveles séricos de K. Por lo tanto, uno de los factores a tener en cuenta previo al inicio de insulina es la valoración de la kalemia:

  - *Si  $K \leq 3,3 \text{ mEq/L}$* : no se debe iniciar tratamiento con insulina y primero hay que reponer K. Valorarlo a las 3 horas y si hay estabilidad de los niveles, iniciar insulina y seguir con la reposición iónica.
  - *Si  $K \geq 6 \text{ mEq/L}$* : en una situación de hipertotasemia, determinar la causa que suele ser farmacológica o por acidosis metabólica. Una vez tratada la causa, revierten los altos niveles de potasio.
3. Medicación concomitante: el SHH incrementa el riesgo de padecer tromboembolismo venoso profundo (TVP) por lo que se debe iniciar heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica antitrombótica (0,5 mg/kg/día).

*Plan*

Una vez filiado el diagnóstico se inició fluidoterapia intensiva e insulina en bomba intravenosa con potasio. Se iniciaron ambas terapias conjuntamente debido a la glucemia inicial (mayor de 600 mg/dL), por las posibles complicaciones de la DM2 (actualmente con una úlcera por presión) que pudiera llegar a desarrollar y por el mal control de la enfermedad teniendo en cuenta peso y talla del paciente.

Durante las monitorizaciones el paciente se mantuvo con estabilidad hemodinámica y una buena evolución con lo que pudieron retirar la bomba de insulina con glicemias de 147 mg/dL. Así mismo se realizó reposición de bicarbonato, se corrigió la hiperkalemia y se inició tromboprofilaxis con enoxaparina 20 mg/día ajustado a la función renal alterada.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II:

### Sepsis urinaria

#### *Subjetivo*

El paciente refiere fiebre, taquicardia e hiperglicemia en un paciente con infección reciente de una úlcera por presión en tratamiento antibiótico con ciprofloxacino.

#### *Objetivo*

Las mismas constantes vitales y pruebas diagnósticas que en el primer problema farmacoterapéutico.

#### *Análisis*

El paciente ingresa en estado de sepsis en el contexto de infecciones urinarias previas además de una infección reciente en tratamiento antibiótico con ciprofloxacino por una úlcera por presión en el primer dedo del pie izquierdo. A su llegada se realiza un urocultivo y se revisan urocultivos previos donde destaca el crecimiento de *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino y amoxicilina/clavulánico. Se analiza la antibioticoterapia recibida en el último año y se detectan 2 ciclos de tratamiento con ciprofloxacino y 3 ciclos de tratamiento con amoxicilina/clavulánico de forma ambulatoria.

Para el diagnóstico de sepsis, el paciente debe hallarse en estado de infección y cumplirse mínimo 2 criterios de 3 de la escala *quick Sequential Organ Failure* (qSOFA): presión arterial sistólica (PAS)  $\leq 100$  mmHg, frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm y escala de coma de Glasgow (GCS)  $< 13$ . Al considerarse qSOFA una escala con una baja sensibilidad, se recomienda no utilizar esta escala como herramienta única de cribado en sepsis o shock séptico, sino utilizar otra escala como la SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), según la actualización de 2021 de las guías de sepsis (Sepsis Survival Campaign).

#### *Plan*

El manejo de una sepsis urinaria se basa en dos pilares fundamentales: la fluidoterapia y el tratamiento antibiótico. La urgencia de iniciar antibioticoterapia en una sepsis depende de si hay presencia o no de shock, y de si estamos ante una sepsis definida, probable o posible. Si estamos delante de una sepsis definida o probable se iniciará el antibiótico en el plazo de 1 hora desde la llegada del paciente. Se permite demorar 3 horas si nos encontramos delante de una sepsis posible siempre que no esté el paciente en shock. Por último, no hay que esperar a los horarios de administración rutinarios de los fármacos en el hospital.

La elección del antibiótico debe proporcionar una cobertura adecuada en función del foco a tratar, del riesgo de multirresistencias y de la gravedad del paciente. En el caso de las ITU los patógenos más frecuentemente implicados son *Escherichia coli* (con una elevada tasa de resistencia a quinolonas) y Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Algunos estudios que comparan amplio o estrecho espectro antibiótico en una ITU en urgencias y que requieren ingreso en la unidad de curas intensivas (UCI) han demostrado tener resultados similares, razón para priorizar amplio espectro en los escenarios más complicados o con mayor probabilidad de multirresistencias.

En el caso de iniciar antibioticoterapia con amplio espectro se evaluará durante los siguientes días la desescalada en función de la clínica y de los resultados microbiológicos. El tratamiento será largo o corto en función de si se consigue el control del foco, sugiriéndose el uso de pauta corta antibiótica en función del foco controlado, que puede ser de 5 días en el caso de una sepsis urinaria controlada. La procalcitonina no está validada como indicador para iniciar tratamiento antibiótico, pero sí resulta útil junto a la valoración clínica para valorar la suspensión del tratamiento.

Por último, si el paciente se encuentra con una insuficiencia renal aguda (IRA), aumenta el volumen de distribución y disminuye el aclaramiento plasmático, motivo por el cual, en sepsis, es necesaria una dosis de carga más larga, especialmente en betalactámicos. No se recomienda el ajuste renal de la primera dosis de tratamiento antibiótico.

En el contexto de una sepsis urinaria al paciente se le decide iniciar meropenem de forma urgente y luego se deja ajustada la pauta por IRA a 1 g cada 12 horas. Del urocultivo crecidos microorganismos: *Proteus mirabilis* sensible a amoxicilina/clavulánico, piperacilina tazobactam, cefuroxima y cefotaxima e intermedio a imipenem, y resistente a fluoroquinolonas y aminoglucósidos; y *Escherichia coli* multi-sensible (betalactámicos, cefalosporinas y carbapenémicos) pero resistente a ciprofloxacino y levofloxacino. Además, crece una *Escherichia coli* en 2 hemocultivos de 4, por lo que se desescaliza a ceftriaxona. Posteriormente el paciente ingresa a planta en la unidad de agudos de geriatría cuando se ha estabilizado el SHH y la sepsis para completar tratamiento.

## DISCUSIÓN

El farmacéutico validador de tratamientos como el SHH y la sepsis en urgencias es fundamental en la cadena asistencial para garantizar la efectividad y seguridad de la medicación prescrita en el paciente. La correcta conciliación de la medicación, que implica verificar de forma precisa los medicamentos del paciente, es un componente más en el proceso de calidad asistencial. El farmacéutico también debe conocer las guías más actualizadas de las patologías más frecuentes en urgencias para dar las recomendaciones adecuadas. Finalmente, el uso correcto de los antibióticos es un paso vital para prevenir la resistencia a los antibióticos y garantizar que los pacientes reciban el tratamiento más efectivo para su condición.

## CONCLUSIONES

Los servicios de urgencias deben de estar capacitados para recibir pacientes pluripatológicos de edad avanzada y difícil manejo. El SHH se trata de una complicación que conlleva una elevada mortalidad si no se actúa con rapidez. Un buen manejo en la reposición de la fluidoterapia en el paciente con SHH evita complicaciones graves. La insulina se trata de un medicamento de alto riesgo que se ha de manejar de manera experta. Es necesario realizar el seguimiento de los iones ya que estos pacientes sufren fuertes descompensaciones, habrá que aplicar los protocolos vigentes en urgencias en relación a la reposición o eliminación de los mismos. Se recomienda el inicio de antibioticoterapia empírica durante la primera hora en enfermos con sepsis confirmada o probable. Se ha de desescalar el tratamiento antibiótico empírico cuando la situación clínica del paciente y la dilucidación del patógeno lo permitan.

## BIBLIOGRAFIA

1. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The Management of Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in Adults. 2022.
2. De la Cal Ramírez M.A.; Becerra Mayor M.M.; García Sánchez M.O.; et al. Manejo y Control de la Glucemia de Pacientes Adultos en los Servicios de Urgencias. Grupo de Trabajo de Diabetes SEMES Andalucía. 2016 (2).
3. Álvarez-Rodríguez, E; Olaizola Mendibil, A; de los Ángeles San Martín Díez, M; et al. Documento de Consenso. Recomendaciones para el manejo de la hiperpotasemia en urgencias. Emergencias. 2022; 34: 287-97.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
5. Kooda KJ, Rudis M, Mara K, Clements C, Bellolio F. Critically Ill Health Care-Associated Urinary Tract Infection: Broad vs. Narrow Antibiotics in the Emergency Department Have Similar Outcomes. J Emerg Med. 2021 Jan;60(1):8-16.
6. Patel SK, Elshaboury RH, Gandhi RG, Hayes BD, Yun BJ, Koehl JL. Assessment and Optimization of the Empiric Treatment of Urinary Tract Infections in an Academic Emergency Department Observation Unit. J Emerg Med. 2020 Feb;58(2):203-210.
7. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. Crit Care. 2018 Aug 15;22(1):191.

## CASO CLÍNICO 14

# SÍNDROME DE INTESTINO CORTO: A PROPÓSITO DE UN CASO

**Carla Subirana Batlle, Carmen Ortí Juan**

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona

*Revisor*

**Neus Sunyer Esquerrà**

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona

---

### INTRODUCCIÓN

Se define como fallo intestinal la reducción de la función intestinal que impide mantener los balances energético-proteico, hidroelectrolítico o de micronutrientes mediante una dieta normal. El síndrome de intestino corto (SIC) corresponde al fallo intestinal más común y se produce cuando la longitud de intestino delgado remanente es inferior a 200 cm o <50% de su longitud inicial en adultos. Se distinguen tres tipos de intestino corto <sup>(1-3)</sup>:

- Tipo I: corresponde a una yeyunostomía terminal en la que se ha realizado una resección de yeyuno, íleo y colon. El intestino delgado remanente es <115 cm.
- Tipo II: corresponde a una resección ileal y puede tratarse de una anastomosis yeyuno-cólica sin válvula ileocecal o de una resección íleo-cólica. El intestino delgado remanente es <60 cm.
- Tipo III: corresponde a una resección yeyunal en la que se ha realizado una anastomosis yeyuno-ileal manteniendo la válvula ileocecal y colon íntegro. El intestino delgado remanente es <35 cm. Se trata del tipo de síndrome de intestino corto de mejor pronóstico porque se conserva la funcionalidad del colon.

La gravedad de la malabsorción de los nutrientes y el pronóstico del fallo intestinal asociado a SIC dependen de la localización y extensión del segmento intestinal resecado, la longitud y estado del remanente intestinal (presencia de enfermedad subyacente) y de la presencia o ausencia de colon y/o de válvula ileocecal <sup>(3)</sup>. La longitud remanente de intestino se correlaciona con el grado de autonomía nutricional del paciente, la presencia de íleon o colon se correlaciona con mejor pronóstico y la presencia de válvula ileocecal es un factor importante ya que evita el paso de bacterias colónicas al intestino delgado y enlentece el tránsito intestinal <sup>(3,4)</sup>.

La mayor parte de la absorción de macronutrientes tiene lugar en el duodeno y yeyuno, mientras que el íleon se absorben sales biliares y vitamina B12. En el colon tiene lugar la absorción de agua e iones <sup>(4)</sup>.

Después de la resección intestinal masiva, tiene lugar un proceso de adaptación intestinal, que

dura de uno a tres años en los que el intestino experimenta cambios microscópicos y macroscópicos, con el fin de incrementar su capacidad de absorción. Una resección a nivel duodenal y/o yeyunal es mejor tolerada que una ileal ya que el íleon tiene mejor capacidad de adaptación<sup>(4)</sup>.

La adaptación del intestino residual es determinante para la progresión del SIC del paciente y su dependencia a nutrición parenteral domiciliaria (NPD). Esta adaptación ocurre por un aumento de la ingesta del paciente (hiperfagia), un aumento de la superficie absorbiva (adaptación estructural) y/o un enlentecimiento del tránsito gastrointestinal (adaptación funcional). La adaptación yeyunal es sólo funcional, mientras que la ileal es funcional y estructural. La presencia de colon también es determinante ya que éste, puede incrementar su capacidad de absorción hasta 5 veces tras una resección<sup>(3,4)</sup>.

El manejo del SIC consiste principalmente en el mantenimiento del estado nutricional y electrolítico, así como el tratamiento de las complicaciones derivadas del SIC. Es importante estimular la adaptación intestinal mediante la presencia de nutrientes en la luz intestinal, por eso se debe iniciar la nutrición oral o enteral lo antes posible (5). La nutrición parenteral (NP) prolongada representa el tratamiento fundamental en el fallo intestinal, por eso, es necesario realizar una valoración completa del estadio nutricional del paciente y un seguimiento estrecho del manejo y las posibles complicaciones derivadas de ésta<sup>(5, 6)</sup>.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 70 años sin alergias medicamentosas conocidas con antecedentes patológicos de síndrome metabólico (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, obesidad e hiperlipidemia), esteatosis hepática, hiperparatiroidismo, síndrome ansiosa-depresiva y hemorragia subaracnoidea no traumática (2014). En tratamiento domiciliario con lisinopril 20mg/hidroclorotiazida 12,5 mg/24h, levotiroxina 50 mcg/24h, omeprazol 40 mg/24h, gemfibrozilo 600 mg/24h, metformina 850 mg/24h, amitriptilina 50 mg/24h, paracetamol 1 g si precisa, latanoprost 50 mcg/ml 1 gota/24h. Como antecedentes quirúrgicos presenta múltiples intervenciones quirúrgicas de diversas hernias umbilicales y eventraciones encanceradas realizadas entre el año 2006 y el año 2022 con complicaciones en forma de fistulas colónicas, abscesos y suboclusiones intestinales requiriendo numerosas consultas a urgencias e ingresos hospitalarios durante este período.

La paciente consulta a urgencias en agosto de 2022 por un cuadro de suboclusión intestinal con dolor abdominal sin náuseas ni vómitos, pero con algún episodio de diarrea. Se realiza una tomografía computarizada (TC) que evidencia orificio de la eventración por lo que ingresa para intervención quirúrgica urgente. Se realiza una laparatomía exploradora con reparación de hernia incisional y resección segmentaria múltiple de intestino delgado con anastomosis, resultando una resección de 120 cm de intestino delgado. Durante los días posteriores, la paciente presenta náuseas y dolor abdominal con necesidad de colocación de sonda nasogástrica en aspiración con débito bilioso presentando un cuadro compatible con diagnóstico de ileo paralítico. Se indica inicio de NP y reposo intestinal ante el riesgo de dehiscencia de sutura. El soporte nutricional con NP se mantiene durante diez días hasta que se inicia progresión de dieta

oral con buena tolerancia inicial, pero la paciente presenta dehiscencia de la herida requiriendo colocación de cierre asistido por vacío (VAC) y tratamiento conservador con reinicio de la NP y somatostatina.

A los dos meses del ingreso y ante el fracaso del tratamiento conservador, se decide reintervenir a la paciente con laparotomía exploradora que resulta en una resección intestinal en bloque con yeyunostomía e intestino remanente equivalente a 30 cm de duodeno y 80 cm de yeyuno por lo que se diagnostica de síndrome de intestino corto tipo I.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I:

### Soporte nutricional en paciente obeso

#### *Subjetivo*

- Abdomen distendido
- Débito bilioso
- Náuseas

#### *Objetivo*

Peso: 108 kg; talla: 157 cm; IMC: 44 kg/m<sup>2</sup>

#### Inicio NP (día 3 ingreso)

- Analítica (día +3): albúmina 2,4 g/dL, prealbúmina 9 mg/dL, **creatinina 1,33 mg/dL**, PCR 54,14 mg/dL, fosfato 3,5 mg/dL
- Analítica (día +4): albúmina 2,6 g/dL, prealbúmina 4,5 mg/dL, creatinina 0,91 mg/dL, PCR 49,28 mg/dL, **fosfato 1,9 mg/dL**
- Analítica (día+8): albúmina 2,38 g/dL, prealbúmina 7,2 mg/dL, creatinina 0,46 mg/dL, PCR 16,47 mg/dL, **fosfato 1,4 mg/dL**
- Analítica (día +12): albúmina 2,53 g/dL, prealbúmina 8,34 mg/dL, creatinina 0,56 mg/dL, PCR 27 mg/dL, fosfato 2,9 mg/dL

#### Se finaliza NP (día 14 ingreso)

#### Reinicio NP (día 20 ingreso)

- Analítica (día +26): **triglicéridos 391 mg/dL, fosfato 1,5 mmol/dL**
- Analítica (día +48): **calcio iónico 5,97 mg/dL**
- Analítica (día +50): **potasio 5,3 mEq/L**

#### *Análisis*

Ante la necesidad de soporte nutricional con nutrición parenteral total, es necesario realizar una valoración nutricional del paciente. Los criterios diagnósticos de malnutrición de GLIM (*Global Leadership Initiative on malnutrition*) incluyen criterios fenotípicos y etiológicos. Se

debe de cumplir un criterio etiológico y un criterio fenotípico para el diagnóstico. Dentro de los criterios fenotípicos se tiene en cuenta la pérdida de peso y la reducción de masa muscular, por lo que pueden ser útiles en pacientes obesos ya que no se tiene en cuenta exclusivamente en IMC<sup>(7)</sup>.

El paciente obeso presenta particularidades para el cálculo de los requerimientos nutricionales ya que habitualmente es adecuado utilizar el peso ideal o el peso ajustado y, además, presenta unos requerimientos elevados de proteína. El objetivo es proporcionar suficiente aporte nutricional para minimizar las pérdidas catabólicas y al mismo tiempo evitar problemas de hipernutrición por este motivo, la práctica estándar en el soporte nutricional del paciente obeso corresponde a una nutrición hipocalórica e hiperproteica<sup>(8)</sup>.

Las recomendaciones específicas para el cálculo de requerimientos nutricionales en el paciente obeso se encuentran recogidas en las guías de práctica clínica:

GUÍAS	REQUERIMIENTOS CALÓRICOS EN OBESIDAD	REQUERIMIENTOS PROTEICOS EN OBESIDAD
ASPEN 2016	IMC 30-50: 11-14 kcal/kg peso real IMC>50: 22-25 kcal/kg peso ideal	IMC 30-39.9: 2 g/kg peso ideal IMC $\geq$ 40: 2.5 g/kg peso ideal
ESPEN 2019	Utilizar peso ajustado	Utilizar peso ajustado
SEMICYUC- SENPE 2011	11-14 Kcal/kg peso real o 22-25 Kcal/kg peso ideal	IMC 30-40: 1.8-2 g/kg peso ideal IMC>40: 2.1-2.5 kcal/kg peso ideal

Tabla 1. Requerimientos calóricos y proteicos en paciente obeso<sup>(9-11)</sup>

### Plan

A partir de la valoración nutricional de la paciente se obtuvo un índice de masa corporal (IMC)  $> 40$  (con un peso ideal de 54 kg). La paciente no presentaba criterios de desnutrición según los criterios fenotípicos y etiológicos de GLIM. Con el cálculo de los requerimientos nutricionales para paciente obeso se obtuvieron unos requerimientos calóricos de 1350 Kcal (según peso ideal) - 1512 Kcal (según peso real) y unos requerimientos proteicos de 135 g de proteína (21,6 g N<sub>2</sub>). Se inició el soporte nutricional con una NP con bajo aporte calórico, de aproximadamente 1000 Kcal y bajo aporte proteico por presentar una función renal alterada (Fórmula: 9 g N<sub>2</sub>/41 g lípidos/110 g carbohidratos). En los siguientes días se ajustó la nutrición aumentando progresivamente el aporte calórico total hasta necesidades nutricionales totales y el aporte proteico según mejoría progresiva de la función renal.

Como complicaciones metabólicas, cuando reinició la NP debido a la dehiscencia de sutura, la paciente presentó hiperglicemia requiriendo ajuste con pauta de insulina, hipertrigliceridemia que se reguló con reducción e incluso retirada del aporte lipídico dentro de la NP (y posterior reintroducción en el momento de normalización de los valores de triglicéridos), hipertotasemia e hipercalcemia que se corrigieron con la retirada de los electrolitos de la NP y colestasis que se trató mediante ciclación de la NP teniendo en cuenta las velocidades máximas de infusión de lípidos y glucosa.

## PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II:

### Tratamiento del síndrome de intestino corto a largo plazo: NPD y ajuste farmacológico y dietético

#### *Subjetivo*

Diarrea secretora con esteatorrea.

#### *Objetivo*

#### Inicio NPD

- Analítica (día +1): albúmina 4,14 g/dL, prealbúmina 26,8 mg/dL, **magnesio 1,51 mg/dL**
- Analítica (día +10): **magnesio 0,77 mg/dL**

#### *Análisis*

En el SIC, además de la reducción de la superficie de absorción, tiene lugar un aumento de la motilidad intestinal por pérdida de hormonas inhibitorias. Por otra parte, se produce una hipersecreción gástrica que dificulta la absorción de nutrientes, pudiendo ocasionar diarrea osmótica. Una resección ileal provoca que no se absorban sales biliares y tenga lugar una malabsorción de grasas y diarrea secretora con esteatorrea. Además, se puede producir sobrecrecimiento bacteriano (crecimiento de flora colónica en intestino delgado) a causa de la adaptación de la luz intestinal y la pérdida de válvula ileocecal. Este sobrecrecimiento bacteriano puede tener un impacto negativo en la absorción de nutrientes e intervenir en la aparición de diarrea con esteatorrea y, además, aumenta el riesgo de translocación bacteriana y sepsis.

El tratamiento farmacológico consiste en disminuir la motilidad y las pérdidas intestinales con antidiarreicos, reducir la hipersecreción gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y/o antihistamínicos tipo 2 (anti-H2). Pueden ser necesarios probióticos y antibióticos para evitar o tratar el sobrecrecimiento bacteriano y enzimas pancreáticas o colestiramina para reducir la esteatorrea.

Por otra parte, en el SIC puede tener lugar una disminución de la absorción de medicamentos ya que la mayoría se absorben en segmentos proximales del intestino delgado (yeyuno). Es importante revisar la medicación domiciliaria de los pacientes con SIC con el objetivo de optimizar el tratamiento.

#### *Plan*

Durante el ingreso, la NP se ajustó por parte del Servicio de Farmacia y de Endocrinología según requerimientos nutricionales y parámetros analíticos. La paciente se dio de alta con necesidad de NPD. Se indicó a la paciente realizar una dieta triturada (con control por dietistas) para estimular la adaptación intestinal y beber 1-3 L de bebidas isotónicas para reducir las

pérdidas de fluidos y electrolitos y a aumentar la absorción. Además, la paciente requirió tratamiento con loperamida y codeína para controlar la diarrea y suplementación con magnesio ya que presentaba una importante hipomagnesemia.

Inicialmente la paciente fue dada de alta con una fórmula de NPD hiperproteica con elevados aportes calóricos con 1790 Kcal (Fórmula: 20 g N<sub>2</sub>/60 g lípidos/170 g carbohidratos) y suplementación de magnesio y fosfato a administrar de forma ciclada durante 12 hora al día a administrar 7 días a la semana (14 L de volumen total semanal en NP). Se redujo el aporte nutricional de la NP a medida que la paciente presentaba un aumento de la ingesta y la absorción de nutrientes. Finalmente, se pudo reducir el aporte de la NP a 1000 Kcal (Fórmula: 14 g N<sub>2</sub>/30 g lípidos/100 g carbohidratos) a administrar 5 días por semana (7 L de volumen total semanal en NP).

Se revisó el tratamiento farmacológico de la paciente y se realizaron algunos cambios en el plan de medicación con el objetivo de mejorar la absorción de fármacos y optimizar el tratamiento. Se cambió la presentación de amitriptilina comprimidos recubiertos por cápsulas y el magnesio y la codeína en comprimidos por las soluciones orales.

## DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen de la resección realizada y pueden ser muy heterogéneas, requiriendo la optimización nutricional y farmacológica.

Los avances terapéuticos que han tenido lugar en los últimos años pueden ofrecer a algunos pacientes con SIC la posibilidad de no depender de la NP o la fluidoterapia intravenosa de forma domiciliaria y/o prolongada. Algunas de estas estrategias terapéuticas podrían incluir somatostatina o derivados (octreotida), análogos del péptido similar al glucagón de tipo-2 (teduglutida) o el trasplante intestinal. El objetivo es reducir o retirar la dependencia a la NP a largo plazo una vez se ha logrado la máxima adaptación (3 años), especialmente por el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, complicaciones metabólicas que puede dar la NP y el empeoramiento de la calidad de vida <sup>(6, 12)</sup>.

La teduglutida es un análogo del glucagón GLP-2 que está indicado en el tratamiento del SIC una vez superada la etapa de adaptación. Es eficaz en la reducción de más del 20% en el volumen de nutrición parenteral semanal debido a que permite la reparación de la mucosa intestinal y estimula el crecimiento de las vellosidades intestinales y profundidad de las criptas y disminuye la apoptosis epitelial. Antes de iniciar el tratamiento con teduglutida debe haberse optimizado y estabilizado el tratamiento nutricional y la fluidoterapia <sup>(12)</sup>.

## CONCLUSIONES

El SIC es un tipo de fallo intestinal en el que puede verse afectada la absorción de nutrientes y fármacos. Según el grado de afectación, algunos pacientes pueden requerir soporte nutricional domiciliario. Además, hay que tener en cuenta las complicaciones debidas al SIC que pueden presentarse a corto y largo plazo, así como las particularidades de cada paciente en la valoración

nutricional (p. ej. obesidad)

El farmacéutico puede tener un papel importante en el manejo del SIC llevando a cabo la valoración y ajuste del soporte nutricional, garantizando la estabilidad de la NP y revisando la absorción de fármacos a nivel intestinal monitorizando aquellos con estrecho margen terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nightingale J, Woodward JM; Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv12.
2. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults [published correction appears in *Clin Nutr*. 2017 Apr;36(2):619]. *Clin Nutr*. 2016;35(2):247-307.
3. Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A. Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr. Hosp.* 2007; 22(Suppl2):74-85.
4. Leyva-Martínez S, Fernández-Lloret S, Martín-Ruiz JL. Resección intestinal masiva: Proceso de adaptación nutricional. *Nutr. Hosp.* 2007; 22(5):616-620.
5. Pérez de la Cruz A.J., Moreno-Torres Herrera R., Pérez Roca C. Tratamiento nutricional del fallo intestinal y potenciales mecanismos de estimulación. *Nutr Hosp.* 2007;22(Supl.2):86-102
6. Messing B, et al. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 117: 1043-50.
7. Gutiérrez Oliet M, León Sanz M. Criterios GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition): desarrollo, validación y aplicación en la práctica clínica. *Nutr Clin Med* 2022; XVI (3): 195-207
8. Mesejo Arizmendi, A.; Argüeso García, M.; Martínez Maicas, H. Soporte nutricional en el paciente obeso crítico. *Nutrición Hospitalaria*, vol. 3, núm. 1, mayo, 2010: 62-71
9. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.
10. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.
11. Mesejo A., Sánchez Álvarez C, Arboleda Sánchez JA. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Obese patient. *Nutr. Hosp.* 2011; 26(Suppl 2):54-58.
12. Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Teduglutida per al tractament de la síndrome de l'intestí curt. CatSalut [Internet]. 2017 [citado 26 Marzo 2024]. Disponible en: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/teduglutida-SIC/teduglutida-sic-informe.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/teduglutida-SIC/teduglutida-sic-informe.pdf)

