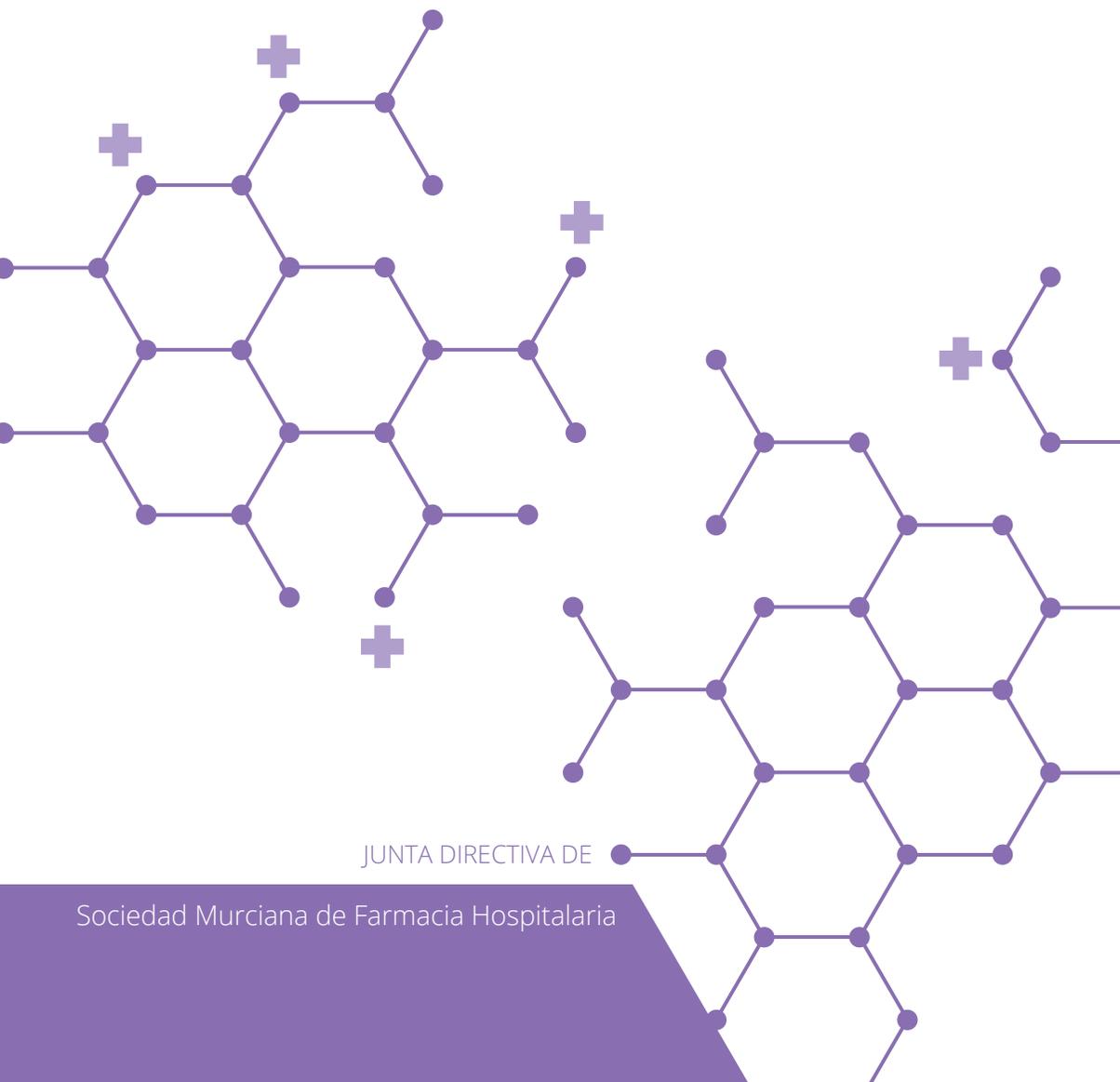


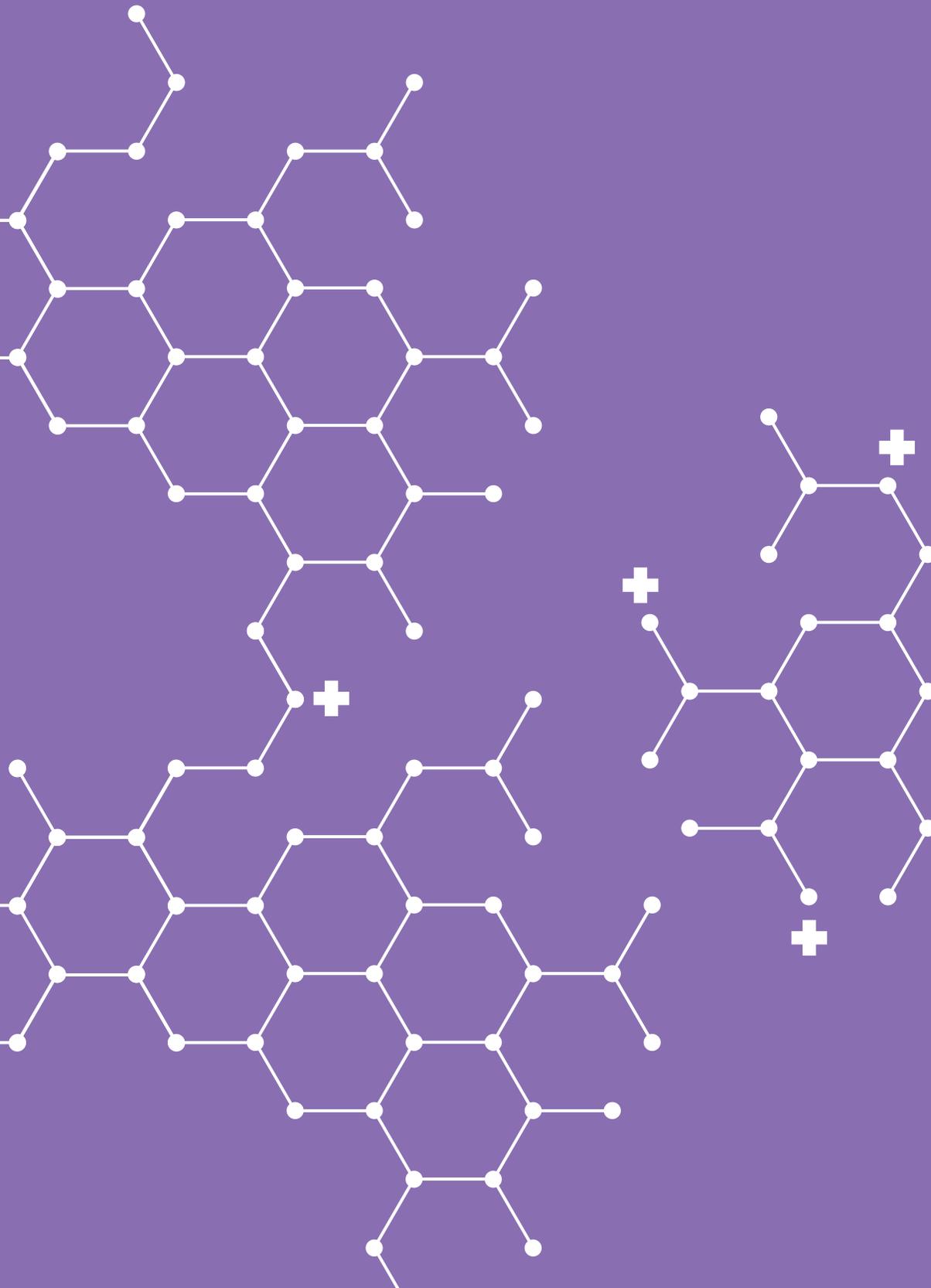
# CASOS CLÍNICOS

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA  
REGIÓN DE MURCIA



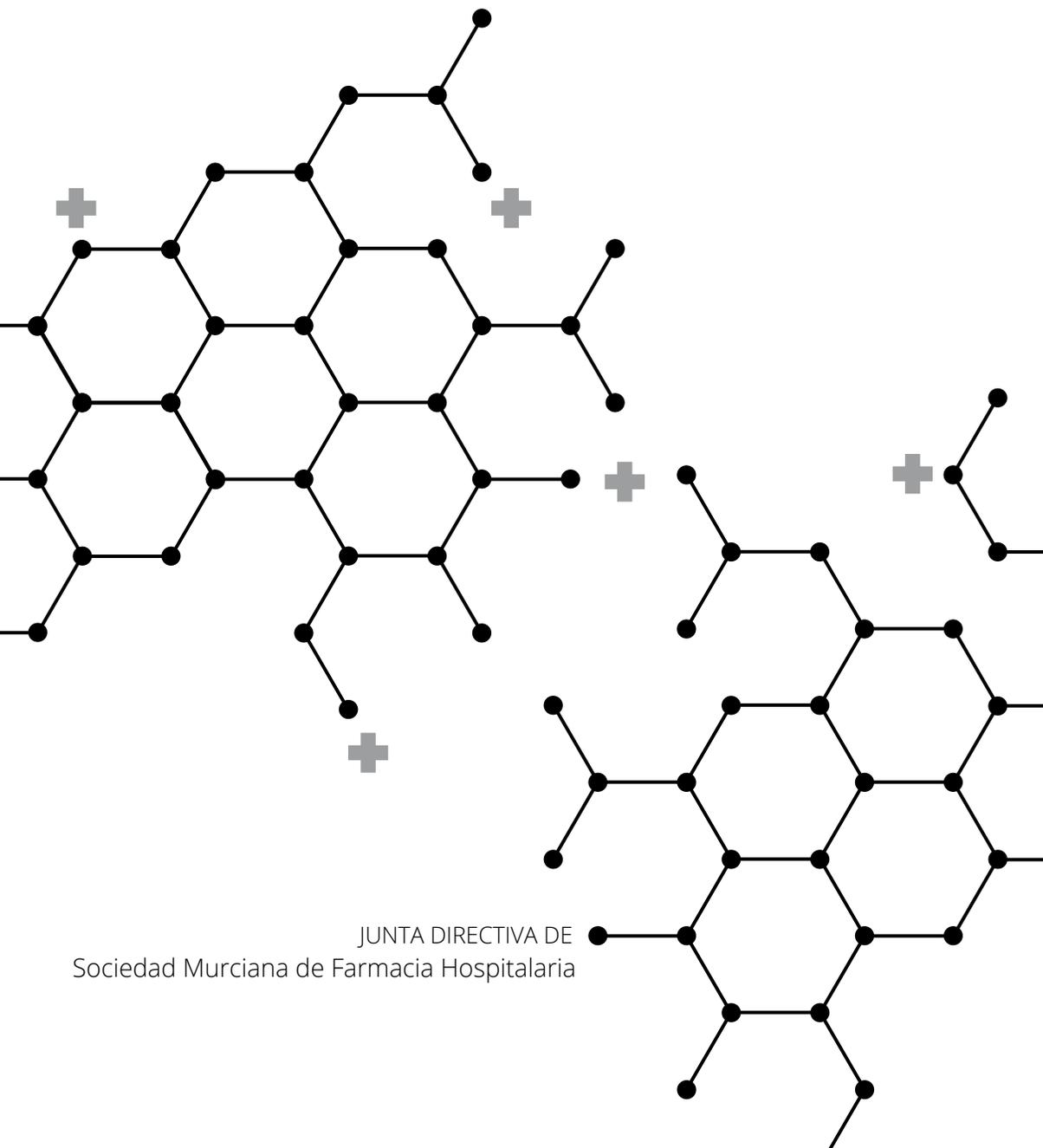
JUNTA DIRECTIVA DE

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

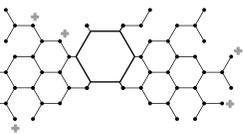


# CASOS CLÍNICOS

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA  
**REGIÓN DE MURCIA**



JUNTA DIRECTIVA DE  
Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

**Título del Documento:**

CASOS CLÍNICOS  
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA.  
REGIÓN DE MURCIA

**Copyright**

SOMUFARH

**Edita**

JUNTA DIRECTIVA DE SOMUFARH

Alberto Espuny Miró  
Inmaculada G. Pérez Pérez  
Miguel Almanchel Rivadeneyra  
Ana Aranda García  
Francisco de Asís López Guerrero  
Consuelo Garcia Motos  
Juan Jose Fernandez Ávila  
Celia M<sup>a</sup> González Ponce  
Almudena Mancebo González  
José Ángel Cano Molina

**Fecha de Edición:**

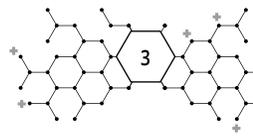
Julio de 2020

**ISBN:**

978-84-09-22006-9

**D.L.:**

MU 534-2020



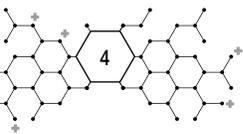
## Prólogo/Introducción

Los profesionales sanitarios, y en concreto los farmacéuticos de hospital, desarrollan su actividad en un entorno sumamente dinámico y cambiante, caracterizado por la incorporación constante de nuevos fármacos y nuevas tecnologías asistenciales, junto con una creciente demanda ciudadana en seguridad, participación y transparencia. En este contexto, es imprescindible la formación continuada para el mantenimiento y la adquisición tanto de conocimientos como de competencias; para ello es recomendable, por no decir necesario, incorporar como método el aprendizaje basado en problemas. Siendo, no tengo duda, el estudio y análisis de casos clínicos uno de los más útiles para nosotros como profesionales sanitarios.

Siempre hay cambios, pero en el momento actual más si cabe; estamos ante el desafío de un cambio importante en la denominación de nuestra especialidad y, como consecuencia inevitable, también habrá un cambio en el programa formativo de la misma. Sean cuales sean estos cambios, lo que si podemos estar seguros es que la formación y evaluación de nuestros residentes en competencias y habilidades será clave. En este contexto, la formación centrada en casos clínicos es de especial relevancia ya que, por un lado, facilita y fomenta las competencias clínicas del farmacéutico y, por el otro, se centran en el paciente, y todo ello, sin olvidar el objetivo de fomentar el uso racional del medicamento.

Recordar también que el marco legal confiere el derecho y la obligación para todos los profesionales sanitarios, estén o no en período de formación, de una formación continuada. En este sentido, este tipo de iniciativas permiten la participación de todo el colectivo de la Farmacia Hospitalaria incrementando el nivel de competencias y habilidades del colectivo en su conjunto.

La Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria (SOMUFARH) apostó, ya en 2008, por este tipo de formación para los residentes de Farmacia Hospitalaria de la Región de Murcia. Desde el primer momento, la SOMUFARH ha apoyado este proyecto en el convencimiento de que toda inversión en la formación de nuestros residentes es una inversión de futuro, siendo la recopilación de los ca-



Los casos clínicos y su publicación en formato libro recompensa al trabajo realizado por todos. El primer libro de casos clínicos se editó en 2011 y, como prueba del éxito de la iniciativa, tras doce años de andadura casi ininterrumpida de dicha actividad formativa, estamos presentando orgullosos la cuarta edición. Además, con una altísima participación, ya que incluye 28 casos.

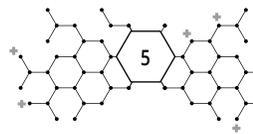
Tradicionalmente, los casos clínicos se han expuesto en reuniones presenciales antes de su publicación. En esta ocasión, y como consecuencia de la situación excepcional ocasionada por la pandemia de la COVID-19, hemos tenido que adaptarnos a las nuevas circunstancias y se ha realizado una exposición virtual de los mismos; en concreto, dada la alta participación, en tres sesiones. Quiero resaltar que este hecho no merma, en absoluto, la calidad de los casos presentados y, en este sentido, felicitar a todos los participantes por el esfuerzo, trabajo, reflexiones y las excelentes presentaciones realizadas.

Es importante destacar que esta iniciativa de la SOMUFARH ha sido conducida en una parte importante por los propios residentes, con una alta implicación de dicho colectivo, a través de su vocalía dentro de la Sociedad. Por este motivo, deseo expresar mi reconocimiento y apoyo a todos los residentes de Farmacia Hospitalaria de la Región de Murcia que lo han hecho posible. En particular, en esta cuarta edición, por el trabajo de coordinación, de estandarización, recopilación de materiales y por su compromiso, creo que merece una mención especial el actual vocal de residentes José Ángel Cano Molina.

Por último, como presidente y en nombre de la SOMUFARH, solo me queda dar la enhorabuena y felicitar a todos los participantes de esta edición por el esfuerzo, dedicación y excelente trabajo realizado.

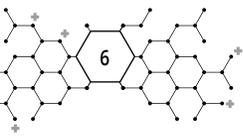
Muchas gracias a todos.

Alberto Espuny Miró  
Presidente Somufarh

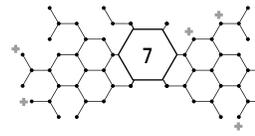


## Abreviaturas y siglas

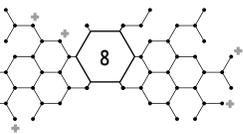
<b>5-FU</b>	5-fluorouracilo
<b>AA</b>	Alopecia areata
<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>ABVD (1)</b>	Adriamicina, bleomicina, vincristina, dacarbazina
<b>ABVD (2)</b>	Actividades básicas de la vida diaria
<b>Ac</b>	Anticuerpo
<b>AC</b>	Auscultación cardíaca
<b>ACG</b>	Arteritis de células gigantes
<b>ACP</b>	Arteria cerebral posterior
<b>ADH</b>	Hormona antidiurética
<b>AEMPS</b>	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
<b>AGE</b>	Ácido graso esencial
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>AM</b>	Acidosis metabólica
<b>ANA</b>	Anticuerpo antinuclear
<b>ANCAs</b>	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
<b>AP (1)</b>	Acidemia propiónica
<b>AP (2)</b>	Auscultación pulmonar
<b>API</b>	Agua para inyección
<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>ASPEN</b>	Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral
<b>AST</b>	Aspartato transaminasa
<b>ATB</b>	Antibiótico
<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato
<b>AZT</b>	Zidovudina
<b>BAG</b>	Biopsia con aguja gruesa
<b>BD</b>	Bilirrubina directa
<b>BGN</b>	Bacilo gram negativo
<b>BIPAP</b>	<i>Biphasic positive airway pressure</i> (Presión positiva con dos niveles de presión)



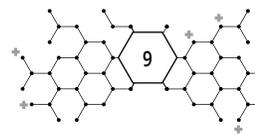
BIS	Índice biespecctral
BT	Bilirrubina total
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CEV	Contraste endovenoso
CFLV	Campana de flujo laminar vertical
CH	Concentrado de hematíes
cm	Centímetros
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CMV	Citomegalovirus
COVID-19	Enfermedad del coronavirus 2019
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> (Presión positiva continua en la vía respiratoria)
CPK	Creatinfosfoquinasa
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
Cr	Creatinina; <b>ClCr</b> : Aclaramiento de creatinina
CRFT	Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
CSD	Daño crónico al sol
CV	Carga viral
Cvalle	Concentración valle
DDR	Receptores del dominio discoidin
dL	Decilitros
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus; <b>DM2</b> : Diabetes mellitus tipo 2
DNE	Donante no emparentado
EBNA	Antígeno nuclear de Epstein-Barr
ECD	Enfermedad de Erdheim-Chester
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Clasificación de estadio funcional en pacientes oncológicos de la <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE (1)	Estatus epiléptico; <b>EER</b> : Estatus epiléptico refractario
EE (2)	Enfermedad estable
EEG	Electroencefalograma
EEII	Extremidades inferiores
EI	Endocarditis infecciosa
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica



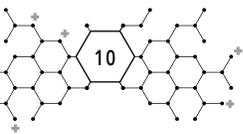
ERC	Enfermedad renal crónica
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
EVA	Escala visual analógica
EVO	Enfermedad venooclusiva; <b>EVOH</b> : Enfermedad venooclusiva hepática
FA (1)	Fosfatasa alcalina
FA (2)	Fibrilación auricular
FAE	Fármaco antiepiléptico
FAME	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad
FC	Frecuencia cardíaca
FEC	Fístula enterocutánea
FFT	Fuera de ficha técnica
FR	Frecuencia respiratoria
FSH	Hormona folículoestimulante
g	Gramos
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GEB	Gasto energético basal
GET	Gasto energético total
GI	Gastrointestinal
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico pirúvica
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HC (1)	Hemocultivo
HC (2)	Hidratos de carbono
HCL	Histiocitosis de células de Langerhans
HDA	Hemorragia digestiva alta
HDFVVC	Hemodiafiltración venovenosa continua
HHV	Virus del herpes humano
HIPEC	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
HLH	Linfocitosis hemofagocítica
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA
HRS	Células de Reed-Sternberg
HTA	Hipertensión arterial



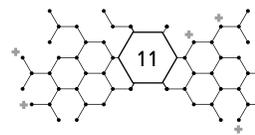
<b>Hto</b>	Hematocrito
<b>HTP</b>	Hipertensión portal
<b>I<sup>131</sup></b>	Yodo radioactivo
<b>IBP</b>	Inhibidor de la bomba de protones
<b>IC</b>	Interconsulta
<b>ID</b>	Intestino delgado
<b>Ig</b>	Inmunoglobulinas
<b>IGEV</b>	Ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina
<b>IIA</b>	Infecioso intraabdominal
<b>IL</b>	Interleukina
<b>ILE</b>	Intervalo libre de enfermedad
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>INR</b>	<i>International normalised ratio</i> (Cociente internacional normalizado)
<b>IPS</b>	Índice pronóstico internacional
<b>ISRS</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>ITU</b>	Infección del tracto urinario
<b>IV</b>	Intravenosa
<b>JAK</b>	Quinasa de Janus
<b>kcal</b>	Kilocaloría
<b>kg</b>	Kilogramos
<b>L o l</b>	Litro
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LDH</b>	Lactato deshidrogenasa
<b>LES</b>	Lupus eritematoso sistémico
<b>LH</b>	Linfoma de Hodgkin
<b>LH</b>	Hormona luteinizante
<b>LMC</b>	Leucemia mieloide crónica
<b>lpm</b>	Latidos por minuto
<b>LSD</b>	Lóbulo superior derecho
<b>LSI</b>	Lóbulo superior izquierdo
<b>M</b>	Molar
<b>m</b>	Metro
<b>MAT</b>	Microangiopatía trombótica aguda
<b>mcg o µg</b>	Microgramos
<b>mCi</b>	milicurio



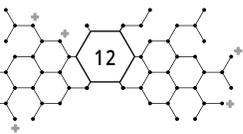
MCT	Triglicéridos de cadena media
mEq	Miliequivalente
MERS	Medicamento susceptible de evaluación de resultados en salud
mg	Miligramos
MG	Miastenia gravis
MI	Medicina Interna
MID	Miembro inferior derecho
MII	Miembro inferior izquierdo
mL o ml	Mililitro
mm	Milímetro
MMF	Micofenolato mofetilo
mmHg	Milímetro de mercurio
mmol	Milimol
mOsm	Miliosmol
MSI	Miembro superior izquierdo
MTX	Metotrexato
NAC	N-Acetilcisteína
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
NE	Nutrición enteral
NET	Necrólisis epidérmica tóxica
ng	Nanogramos
NP	Nutrición parenteral; <b>NPT</b> : Nutrición parenteral total
NRL	Neurología
NT-proBNP	Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA	<i>New York Heart Association</i> (Asociación del corazón de Nueva York)
O3	Omega 3
O6	Omega 6
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAAF	Punción aspirativa con aguja fina
PC (1)	Perímetro cefálico
PC (2)	Perfusión continua
PCC	Propionil-CoA carboxilasa
PCR (1)	Proteína C reactiva
PCR (2)	Reacción en cadena de la polimerasa



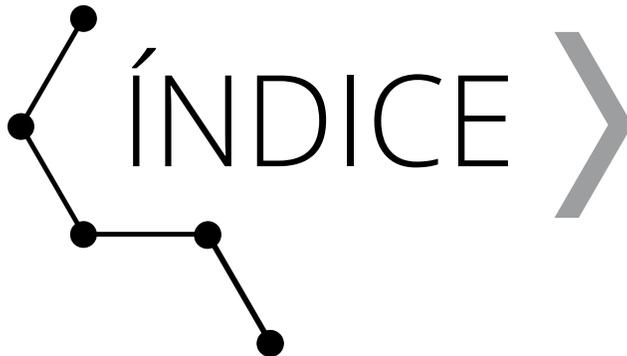
PDGR-alfa	Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGR-beta	Receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PEAT	Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral
PEG	Gastrostomía endoscópica percutánea
pegIFN	peg-interferon, interferón pegilado
PET	<i>Positron emission tomography</i> (Tomografía por emisión de positrones)
pg	Picogramos
PH	Progenitores hematopoyéticos; <b>TPH</b> : Trasplante de progenitores hematopoyéticos
PIO	Presión intraocular
PLP	Piridoxal-5'-fosfato
PMR	Polimialgia reumática
PNPO	Piridoxamina 5'-fosfato oxidasa
PS	<i>Performance status</i>
PTH	Hormona paratiroidea
PTT	Púrpura trombótica trombocitopénica
QT	Quimioterapia
RAM	Reacción adversa a medicamentos
RC	Respuesta completa
RE	Recto externo
RFA	Reactante de fase aguda
RM	Resonancia magnética; <b>RMN</b> : Resonancia magnética nuclear
RNM	Resultados negativos asociados a la medicación
RNPT	Recién nacido pretérmino (prematureo)
RP	Respuesta parcial
RT	Radioterapia
RVS	Respuesta viral sostenida
Rx	Radiografía
SAM	Síndrome de activación macrofágica
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
sc	Subcutáneo
SF (1)	Servicio de Farmacia
SF (2)	Suero fisiológico
SG (1)	Semana de gestación
SG (2)	Supervivencia global
SG (3)	Suero glucosado



SHUa	Síndrome hemolítico urémico atípico
SIADH	Síndrome de secreción inadecuada de ADH
SII	Síndrome intestino irritable
sl	Sublingual
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNC	Sistema nervioso central
SNG	Sonda nasogástrica
SS	Síndrome de Sjögren
SSE	Supervivencia sin enfermedad
STP	Sonda transpilórica
SUAP	Servicio de urgencias de atención primaria
$T_{1/2}$	Tiempo de vida media
TA	Tensión arterial
TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TASPE	Trasplante autólogo de sangre periférica
TBC	Tuberculosis
TC	Tomografía computarizada; <b>TAC</b> : Tomografía axial computarizada
TCD	Test de Coombs directo
TCE	Tasa de control de la enfermedad
TCPH	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
TCRR	Terapia continua de reemplazo renal
TDAA	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TG	Triglicéridos
TMVL	Pérdida de visión monocular transitoria
TOC	Trastorno obsesivo-compulsivo
TRO	Tasa de respuesta objetiva
TSH	Hormona tiroestimulante o Tirotropina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
TVP	Trombosis venosa profunda
UCI	Unidad de cuidados intensivos/Medicina Intensiva
uds	Unidades
UFC	Unidad formadora de colonias
UI	Unidad Internacional



<b>μL o μl o</b>	
<b>mcL o mcl</b>	Microlitro
<b>ULVWF</b>	Formas multiméricas ultra grandes del factor de von Willebrand
<b>VAC</b>	Cierre asistido por vacío
<b>VAIN</b>	Neoplasia vaginal intraepitelial
<b>VCA</b>	Antígeno de la cápside viral
<b>Vd</b>	Volumen de distribución
<b>VEB</b>	Virus de Epstein-Barr
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento del endotelio vascular
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VIN</b>	Neoplasia vulvar intraepitelial
<b>VM</b>	Ventilación mecánica
<b>VMI</b>	Ventilación mecánica invasiva
<b>VMK</b>	Ventimask
<b>VMNI</b>	Ventilación mecánica no invasiva
<b>vo</b>	Vía oral
<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano
<b>VRS</b>	Virus respiratorio sincitial
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular
<b>VVZ</b>	Virus Varicela-zoster
<b>vWF</b>	Factor de von Willebrand



# ÍNDICE

## INFECCIOSAS

Caso Clínico 1

### **BACTERIEMIA NOSOCOMIAL POR SARM CON EMBOLISMOS PULMONARES Y PÉLVICOS EN PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS**

Autoras: Sara Núñez Bracamonte  
Elena Conesa Nicolás

Revisoras: M<sup>a</sup> Sergia García Simón  
Nazaret Cobos Trigueros

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

21 >

Caso Clínico 2

### **ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON PERITONITIS FECALOIDEA**

Autoras: Sara Núñez Bracamonte  
Elena Conesa Nicolás

Revisora: María Henar García Lagunar

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

33 >

Caso Clínico 3

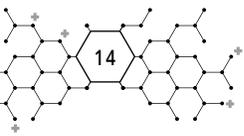
### **ABORDAJE TERAPÉUTICO DE PACIENTE COINFECTADO CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y VIRUS HEPATITIS C CON MÚLTIPLES RECAÍDAS**

Autoras: Carmen Natividad García Matillas  
Ana Lloret Llorca

Revisora: María Henar García Lagunar

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

45 >



## ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA

Caso Clínico 4

### **SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN TRASPLANTE AUTÓLOGO POR LINFOMA DE HODGKIN**

Autoras: Taida M<sup>a</sup> Rodríguez Martínez

Sheila Clavijos Bautista

Revisora: María Teresa Alonso Domínguez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

55 >

Caso Clínico 5

### **SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR**

Autoras: Agustina Ruiz Gómez

María Sáez Garrido

Revisoras: Olga M<sup>a</sup> García Molina

Celia M<sup>a</sup> González Ponce

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

67 >

Caso Clínico 6

### **N-ACETILCISTEÍNA Y PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA**

Autores: José Ángel Cano Molina

Marta Díaz Ramón

Revisor: Juan José Fernández Ávila

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

81 >

Caso Clínico 7

### **LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTE EMBARAZADA. ADECUACIÓN DE DOSIS Y ANTIEMESIS**

Autoras: Marta Díaz Ramón

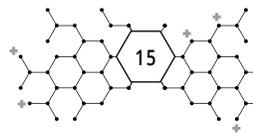
Ana Laorden Carrasco

Revisores: María Sacramento Díaz Carrasco

Juan José Fernández Ávila

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

91 >



Caso Clínico 8

**TRATAMIENTO DEL ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED REFRACTARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Autores: Ana Laorden Carrasco  
José Ángel Cano Molina

Revisor: Vicente Arocas Casañ

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

103 >

Caso Clínico 9

**AMAUROSIS TRANSITORIA EN PACIENTE CON QUIMIOTERAPIA POR ADENOCARCINOMA DE CIEGO METASTÁSICO**

Autores: Pilar Pacheco López  
Javier Ibáñez Caturla

Revisor: José Carlos Titos Arcos

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

115 >

Caso Clínico 10

**ENCEFALOPATÍA SECUNDARIA A IFOSFAMIDA, TRATAMIENTO CON AZUL DE METILENO**

Autoras: Sheila Clavijos Bautista  
Taida M<sup>a</sup> Rodríguez Martínez

Revisores: María Ventura López  
José Carlos Titos Arcos

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

127 >

Caso Clínico 11

**COMPLICACIONES EN PACIENTE POSTRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO**

Autoras: Sheila Clavijos Bautista  
Taida Rodríguez Martínez

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

139 >

Caso Clínico 12

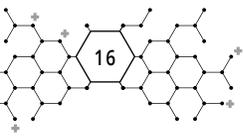
**IMATINIB FUERA DE INDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTE CON MELANOMA ANAL C-KIT MUTADO**

Autoras: Celia Fernández Zamora  
Pilar Pacheco López

Revisora: Vanessa Domínguez Leñero

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

155 >



## NUTRICIÓN

Caso Clínico 13

### **DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA EN PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA**

Autoras: Elena Conesa Nicolás  
Sara Núñez Bracamonte  
Revisora: Amelia María Chica Marchal  
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

167 >

Caso Clínico 14

### **MANEJO NUTRICIONAL DE UN PACIENTE CON QUILOTÓRAX**

Autores: M<sup>a</sup> Antonia Meroño Saura  
Miguel Ángel Carvajal Sánchez  
Revisoras: Sara Esplá González  
María Ventura López  
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

179 >

Caso Clínico 15

### **MANEJO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTE VIH CON DIETA ABSOLUTA**

Autoras: Celia Juez Santamaría  
Carmen Natividad García Matillas  
Revisora: María Henar García Lagunar  
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

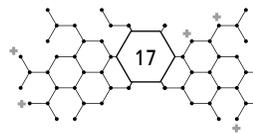
195 >

Caso Clínico 16

### **SOPORTE NUTRICIONAL EN PACIENTE CON FÍSTULA ENTEROCUTÁNEA DE EVOLUCIÓN COMPLICADA**

Autoras: Pilar Pacheco López  
María Antonia Meroño Saura  
Revisoras: María Ventura López  
Sara Esplá González  
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

207 >



## PEDIATRÍA

Caso Clínico 17

### **CONVULSIONES SENSIBLES A PIRIDOXAL FOSFATO: DEFICIENCIA DE PIRIDOXAMINA 5'-FOSFATO OXIDASA (PNPO)**

Autoras: Sara Núñez Bracamonte

Elena Conesa Nicolás

Revisora: Amelia María Chica Marchal

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

221 >

Caso Clínico 18

### **SÍNDROME DE CHARGE EN PACIENTE NEONATO**

Autoras: Ana Lloret Llorca

Celia Juez Santamaría

Revisora: Amelia María Chica Marchal

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

233 >

Caso Clínico 19

### **HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN PACIENTE PEDIÁTRICO**

Autores: María Sáez Garrido

Pablo Fernández García

Revisor: Vicente Arocas Casañ

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

247 >

Caso Clínico 20

### **ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTE CON ESTATUS EPILÉPTICO Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

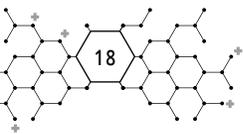
Autoras: Elena Conesa Nicolás

Sara Núñez Bracamonte

Revisora: María Sergia García Simón

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

257 >



Caso Clínico 21

**INTOXICACIÓN POR LITIO DEBIDA A INSUFICIENCIA RENAL  
AGUDA EN CONTEXTO DE DIARREA CRÓNICA**

Autoras: Taida M<sup>a</sup> Rodríguez Martínez

Sheila Clavijos Bautista

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

271 >

**OTROS**

Caso Clínico 22

**MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE BUERGER Y SUS  
COMPLICACIONES**

Autoras: M<sup>a</sup> Antonia Meroño Saura

Celia Fernández Zamora

Revisora: M<sup>a</sup> Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

287 >

Caso Clínico 23

**MANEJO TERAPÉUTICO DE LA INTOXICACIÓN POR MORDEDURA  
DE VÍBORA**

Autoras: Elena Conesa Nicolás

Sara Núñez Bracamonte

Revisora: Bárbara Fernández-Lobato

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

303 >

Caso Clínico 24

**DE ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES A ENFERMEDAD  
DE STILL DEL ADULTO**

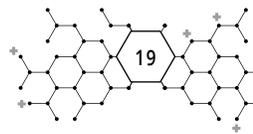
Autoras: María Sáez Garrido

Agustina Ruiz Gómez

Revisor: Vicente Arocas Casañ

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

313 >



Caso Clínico 25

**SINDROME DE DRESS POR ALOPURINOL EN PACIENTE  
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO IV**

Autores: Farbod Golnabi Dowlatshahi  
Miguel Ángel Martínez Ibáñez

Revisor: Pablo de la Cruz Murie

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

323 >

Caso Clínico 26

**PRUEBAS CUTÁNEAS EN PACIENTE CON SÍNDROME  
DE LYELL SECUNDARIO A SORAFENIB**

Autores: Miguel Ángel Martínez Ibáñez  
Farbod Golnabi Dowlatshahi

Revisora: Amparo Bosó Ribelles

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

335 >

Caso Clínico 27

**ALOPECIA UNIVERSAL SECUNDARIA A SÍNDROME DE SJÖGREN**

Autores: Javier Ibáñez Caturla  
Pilar Pacheco López

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

343 >

Caso Clínico 28

**TRATAMIENTO CON L-ARGININA EN PACIENTE  
CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE MELAS**

Autores: Miguel Ángel Carvajal Sánchez  
María Antonia Meroño Saura

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

357 >





# CASO CLÍNICO

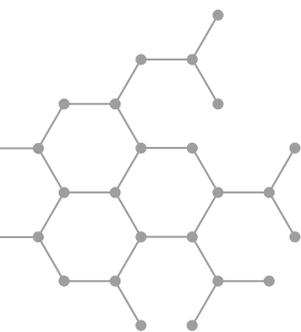
## BACTERIEMIA NOSOCOMIAL POR SARM CON EMBOLISMOS PULMONARES Y PÉLVICOS EN PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS

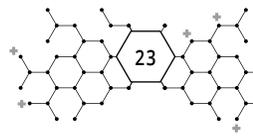
Autoras: Sara Núñez Bracamonte  
Elena Conesa Nicolás

Revisoras: M<sup>a</sup> Sergia García Simón  
Nazaret Cobos Trigueros

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**







# 1 CASO CLÍNICO

## BACTERIEMIA NOSOCOMIAL POR SARM CON EMBOLISMOS PULMONARES Y PÉLVICOS EN PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS

Autoras: Sara Núñez Bracamonte

Elena Conesa Nicolás

Revisoras: M<sup>a</sup> Sergia García Simón

Nazaret Cobos Trigueros

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

PALABRAS CLAVE: SARM, Bacteriemia, Embolismos sépticos

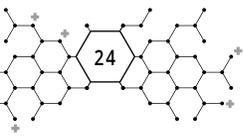
### ANTECEDENTES:

Mujer de 72 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Obesidad, hipertensión arterial, cardiopatía, miastenia gravis (MG) antiMusk positiva de debut hace 2 años, síndrome de apneas-hipopneas del sueño severo.

Ingreso previo en Medicina Interna (alta hace 3 días), precisando ingreso en UCI por shock séptico de origen urinario por *Proteus mirabilis* e insuficiencia respiratoria secundaria a tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral. Herpes zoster facial relacionado con inmunodepresión.

### TRATAMIENTO CRÓNICO

CPAP. Acenocumarol. Amlodipino 5 mg/24h, doxazosina 4 mg/24h, ácido fólico 5 mg/24h, pantoprazol 20 mg/24h, sertralina 50 mg/24h, piridostigmina 60 mg/6h, prednisona 60 mg/24h hasta nueva indicación.



## HISTORIA ACTUAL

Acude a Urgencias por empeoramiento de disfagia y disnea de reposo de 3-4 días de evolución, junto con fiebre de 38 °C en las 48 horas previas. Niega dolor torácico, aumento de edemas o recorte de diuresis. No tos o expectoración purulenta, clínica urinaria, diarrea u otra sintomatología.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN A LA FARMACOTERAPIA

### SUBJETIVO

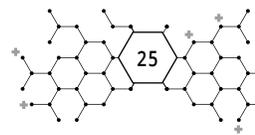
Estado general aceptable, eupneica en reposo, consciente y orientada, cara de luna llena. Auscultación cardiaca: rítmica, no soplos. Auscultación pulmonar: leve hipofonosis generalizada con crepitantes secos bibasales, no roncus ni sibilantes. Abdomen blando y depresible, no doloroso.

### OBJETIVO

Exploración física al ingreso: 36,6 °C; TA 150/79 mmHg; FC 106 lpm, FR 15 r/min, sat.O<sub>2</sub> 96% con VMK al 28%.

*Pruebas complementarias al ingreso:*

- Analítica: glucosa 184 mg/dL; creatinina 0,70 mg/dL; sodio 135 mEq/L; potasio 3,4 mEq/L; PCR 29,25 mg/dL.
- Analítica de orina: densidad 1,01 g/mL; pH 6,5; proteínas ++; nitritos +; leucocitos +++; sangre ++; > 300 leucocitos/campo; abundante bacteriuria.
- Hemograma: hematíes 3,4 x10<sup>9</sup>/L; hemoglobina 9,7 g/dL; hematocrito 30,1%; leucocitos 24,92x10<sup>6</sup>/L; neutrófilos 23,87x10<sup>6</sup>/L; linfocitos 0,38x10<sup>6</sup>/L; plaquetas 235x10<sup>6</sup>/L.
- Coagulación: INR 2,57; TTPA 0,97.
- Radiografía (Rx) de tórax: silueta cardíaca de tamaño normal, refuerzo hilar bilateral sin signos de sobrecarga. No claras condensaciones.



### Evolución de las pruebas complementarias durante el ingreso

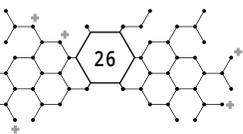
BIOQUÍMICA	Ingreso	+2	+8	+13	+15	+22	+24	+25	+31	+35	+38	+57
Creatinina (0,7-1,2 mg/dL)	0,70	0,60	0,48	0,51	0,51	0,28	0,47	0,34	0,48	0,23	0,30	0,36
PCR (< 0,5 mg/dL)	29,25	28,83	8,87	0,62	10,87	2,2	11,32	15,16	5,59	0,90	13,83	0,61
Procalcitonina (< 0,5 ng/mL)		0,87	0,27		9,50	0,62	7,29			5,31		0,06

HEMOGRAMA	Ingreso	+2	+8	+13	+15	+22	+24	+25	+31	+35	+38	+57
Hematías (4,5-5,9 x10 <sup>9</sup> /L)	3,5	3,3	3,4	2,7	3,8	3,4	3	4,1	4,2	3,9	3,7	3,7
Hemoglobina (13,5-17,5 g/dL)	9,7	9,4	9,5	7,6	10,8	9,7	8,7	11,8	12,1	11,2	10,7	11,1
Hematocrito (41-53%)	30,1	29,6	30	24,3	32,3	30,2	26,8	36,1	37,2	35,1	32	34,5
Leucocitos (4,5-11 x10 <sup>6</sup> /L)	24,92	14,95	13,99	7,9	8,87	9,39	17,07	16,77	13,96	13,18	18,52	5,67
Neutrófilos (1,8-7,7 x10 <sup>6</sup> /L)	23,87	13,69	12,49	7,67	6,63	6,38	14,92	17,70	12,90	10,59	17,47	3,91
Linfocitos (1-4 x10 <sup>6</sup> /L)	0,38	0,8	1,20	1,54	1,80	2,23	1,66	1,15	0,73	1,79	0,79	1,18
Plaquetas (150-400 x10 <sup>6</sup> /L)	235	249	272	253	245	423	546	358	561	403	314	199

### Microbiología:

Día	Muestra	Resultado
Ingreso	Hemocultivo (HC) x2	<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)
Ingreso	Urocultivo	<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)
+2	Test gripe	Negativo
+2	HC x2	<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)
+2	Heces	Toxina de <i>Clostridioides difficile</i> : negativo
+8	HC x2	Negativo a los 5 días
+15	Serología	Negativo
+18	HC x2	Negativo a los 5 días
+21	Absceso	<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)
+24	HC x2	Negativo a los 5 días
+35	Heces	Toxina de <i>Clostridioides difficile</i> : negativo
+39	Espudo	<i>Morganella morganii</i>
+57	HC x2	Negativo a los 5 días

\* SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina

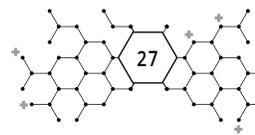


<b>S. aureus (SARM)</b>	
Daptomicina	Sensible
Penicilina	<b>Resistente</b>
Oxacilina	<b>Resistente</b>
Amoxicilina/clavulánico	<b>Resistente</b>
Ciprofloxacino	<b>Resistente</b>
Levofloxacino	<b>Resistente</b>
Gentamicina	Sensible
Vancomicina	Sensible
Eritromicina	<b>Resistente</b>
Cotrimoxazol	Sensible
Clindamicina	Sensible
Linezolid	Sensible
Mupirocina	Sensible
Ácido fusídico	Sensible
Rifampicina	Sensible

<b>M. morganii</b>	
Ampicilina/amoxicilina	<b>Resistente</b>
Amoxicilina/clavulánico	<b>Resistente</b>
Cefepime	Sensible
Imipenem	Sensible
Aztreonam	Sensible
Ciprofloxacino	Sensible
Gentamicina	Sensible
Amikacina	Sensible
Cotrimoxazol	Sensible

*Pruebas de imagen:*

- Ecocardiograma transtorácico (ETT) (días +8 y +24): Estudio limitado por mala ventana ecocardiográfica. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada. No flujos valvulares patológicos significativos. Ausencia de imágenes compatibles con vegetaciones.
- Tomografía por emisión de positrones – tomografía computada (PET-TC) de cuerpo completo (día +13): Estudio sin signos metabólicos macroscópicos de endocarditis infecciosa sobre válvulas nativas. Nódulo cavitado en lóbulo superior izquierdo y opacidades pulmonares en lóbulos inferior y superior derechos de posible etiología inflamatoria/infecciosa. Colecciones en hemipelvis y raíz de muslo derecho, con incremento metabólico difuso en músculos adyacentes de posible etiología inflamatoria/infecciosa.
- Gastroscopia (día +14): Múltiples úlceras duodenales.
- Resonancia magnética (RM) de pelvis (día +14): Cambios inflamatorios extensos en zonas aductorales y obturadoras, isquiofemorales y glútea derecha, colecciones líquidas con efecto de masa sobre estructuras adyacentes. Se descarta naturaleza hemática.
- Rx de tórax (día +25): Empeoramiento de infiltrados en lóbulos superior y medio derechos.



- Rx de tórax (día +38): Consolidación en hemitórax izquierdo no presente en radiografías previas.
- Tomografía computarizada (TC) de pelvis (día +38): Resolución casi completa de las colecciones presentes en estudio previo, no siendo subsidiarias de drenaje en el momento actual.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### PRINCIPAL

- Bacteriemia nosocomial por SARM con embolismos pulmonares y pélvicos
- Crisis miasténica

### SECUNDARIOS

- Hemorragia digestiva alta (HDA) por úlceras duodenales
- Neumonía nosocomial por *Morganella morganii*
- Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)
- Candidiasis esofágica
- TEP bilateral

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

**Ingreso:** Piperacilina/tazobactam 4 g/6h iv.

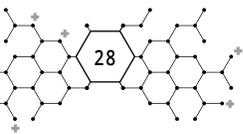
**Día +2:** Cambio a daptomicina 850 mg/24h iv + cloxacilina 2 g/4h iv.

**Día +3:** Inmunoglobulinas 0,4 mg/kg/día iv x 5 días.

**Día +13:** Transfusión de 2 concentrados de hematíes (CH) + esomeprazol 80 mg en perfusión iv a pasar en 10 horas durante 72h, con posterior pauta de 40 mg cada 12h. Suspensión de acenocumarol. Enoxaparina 1 mg/kg/12h sc.

**Día +14:** Cambio de cloxacilina por linezolid 600 mg/12h vo. Se mantiene tratamiento con daptomicina. Fluconazol 200 mg/12h iv x 15 días.

**Día +24:** Transfusión de 2 CH + esomeprazol perfusión iv durante 72h, con posterior pauta cada 12h.



**Día +25:** Octaplex® 1.000 UI iv + plasma. Suspensión de enoxaparina. Meropenem 1 g/8h iv x 10 días (hasta día +35). Se mantiene daptomicina + linezolid.

**Día +37:** Retirada daptomicina. Se mantiene linezolid.

**Día +38:** Imipenem 500 mg/8 h iv x 10 días (hasta día +47). Se mantiene linezolid.

**Día +43:** Cambio de esomeprazol por ranitidina 50 mg/8h iv.

**Día +48:** Inmunoglobulinas 0,4 mg/k iv x 5 días.

**Días +52:** Urea 1 sobre/8h vo.

**Día +66:** Cambio de linezolid por cotrimoxazol 800/160 mg/12h vo.

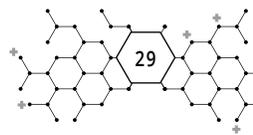
Además, la paciente recibió tratamiento con diferentes dosis de corticoides a dosis altas, antitérmicos y analgésicos, furosemida, nistatina, lactobacillus, acetilcisteína, tiaprida y suplementos de calcio + vitamina D, potasio y fósforo.

### MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Soporte ventilatorio con VMK, CPAP y BiPAP.
- Soporte hidroelectrolítico.
- Drenaje de colección pélvica con control radiológico (día +20).
- Colocación de filtro de vena cava (día +27).
- Tratamiento al alta: Acenocumarol y pantoprazol suspendidos. Cotrimoxazol 160/800 mg/12h, famotidina 40 mg/24h, prednisona 40 mg/24h, calcio carbonato/colecalciferol 500 mg/400 UI 1 comp/De-Co, potasio 16 mEq/8h, urea 1 sobre/De-Co. Resto de tratamiento habitual sin cambios.

### EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ante sospecha de ITU en paciente con ingreso y tratamiento antibiótico previo se cursó ingreso a cargo de Medicina Interna y se inició antibioterapia empírica con piperacilina/tazobactam, que fue sustituido por daptomicina + cloxacilina tras crecimiento de SARM en HC. Se supuso que el foco originario de la bacteriemia era el catéter central del ingreso previo, aunque no se objetivó tromboflebitis en ecografía-doppler. Se realizó estudio de endocarditis infecciosa con dos ETT (días +8 y +24), no siendo posible la realización de ecocardio-



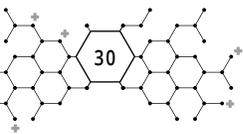
grama transesofágico (ETE) por alto riesgo anestésico de la paciente. Se solicitó PET-TC que, aunque no confirmó la existencia de endocarditis, mostró embolismos sépticos a nivel pulmonar y pélvico, por lo que se decidió cambio de cloxacilina por linezolid, suspendiéndose la sertralina por recomendación del Servicio de Farmacia. Tras estabilización de la paciente, el día +20 se realizó drenaje de la colección pélvica de mayor tamaño por parte de Radiología Intervencionista, obteniendo mismo aislamiento que en HC (SARM) y manteniéndose catéter de drenaje hasta resultados del TC pélvico de control (día +43).

Se mantuvo anticoagulación con acenocumarol por TEP bilateral reciente, retirándolo el día +13 ante cuadro sugestivo de HDA con requerimientos transfusionales. Se realizó gastroscopia sin sedación (por contraindicación de benzodiazepinas por MG) en la que se objetivaron múltiples úlceras duodenales sin sangrado activo, pautándose HBPM e iniciándose fluconazol por candidiasis esofágica. El día +24 presentó nuevo episodio de HDA con necesidad de transfusión, retirándose definitivamente la anticoagulación y colocándose filtro de cava, que se decidió mantener de forma permanente dado el elevado riesgo trombótico y hemorrágico de la paciente, la escasa movilidad, las altas dosis de corticoides por MG y la necesidad de contraste yodado para su retirada (contraindicado por MG).

Posteriormente, la paciente presentó dos episodios de neumonía nosocomial que requirió VMNI y valoración por UCI, aislándose *M. morganii* en cultivo de esputo, sin ser necesario finalmente el ingreso en UCI por buena respuesta al tratamiento (meropenem e imipenem).

Con respecto a la MG, la paciente fue valorada por Neurología, que ante sospecha de crisis miasténica (debilidad persistente generalizada, ptosis, disfagia, disfonía) decidió administrar ciclos de inmunoglobulinas a 0,4 mg/kg/día durante 5 días en dos ocasiones, con mejoría clínica.

Por otro lado, durante el ingreso la paciente presentó varias alteraciones hidroelectrolíticas entre las que destacaron hipopotasemia, hiponatremia e hipomagnesemia. Fueron manejadas con fluidoterapia y suplementos. Tras diferentes medidas sin respuesta para corregir la hiponatremia se inició tratamiento con urea vía oral, con buena respuesta. Como posible causa de hipomagnesemia se identificó la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP), por lo que tras los episodios de HDA se sustituyeron por ranitidina, no siendo posible administrar suplementos de magnesio por riesgo de crisis miasténica. Al alta, ésta se sustituyó



por famotidina, debido a la retirada de todas las presentaciones de ranitidina vía oral tras la alerta de la AEMPS (1).

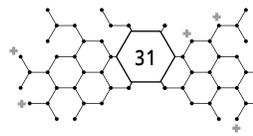
Finalmente, la paciente fue dada de alta el día +67 con indicación de continuar tratamiento antibiótico hasta realización de PET-TC de control dentro de un mes. Por ello, se sustituyó linezolid por cotrimoxazol para cubrir *Pneumocystis jiroveci*, dada la inmunosupresión por las altas dosis de corticoides que precisaba por MG.

## DISCUSIÓN

La bacteriemia por *S. aureus* es una causa frecuente de bacteriemia del catéter, con alta mortalidad y complicaciones asociadas, siendo el 43,8% de las cepas aisladas en hospitales españoles resistentes a meticilina según los últimos estudios (2). Un aspecto relevante de su patogenia es la gran capacidad de adhesión a superficies que presenta, pudiendo permanecer adherido a catéteres intravasculares, favorecer la trombosis y generar bacteriemia persistente, así como su gran capacidad para producir metástasis a distancia por vía hematogénea. La resistencia a meticilina es cruzada con todos los antibióticos betalactámicos, a excepción de ceftarolina y ceftobiprole.

Por otro lado, *S. aureus* es una causa frecuente de endocarditis infecciosa (EI) sobre válvula nativa (3), siendo recomendable descartarla en presencia de bacteriemia por este microorganismo y mandatorio en caso de bacteriemia persistente si no se objetiva tromboflebitis séptica y el catéter se ha retirado. La prueba diagnóstica de elección es la ETE, cuya sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de EI superan el 95% (3), siendo mucho menos sensibles la ETT y el PET-TC.

La guía J. Mensa 2020 (4) recomienda como pauta de elección frente a bacteriemia por SARM ceftobiprole 500 mg/8h iv, ceftarolina 600 mg/8h iv o daptomicina 10 mg/kg/día iv, durante 14 días en caso de bacteriemia de menos de 24 horas de evolución sin factores de riesgo de desarrollar metástasis, y prolongándose a 4 semanas en caso contrario. En caso de infección grave (sepsis o shock séptico) o potencialmente grave (inmunodepresión o comorbilidad significativas, entre otras) debe considerarse el tratamiento con asociaciones potencialmente sinérgicas como daptomicina + betalactámico (cloxacilina, ceftarolina, ceftobiprole) o daptomicina + fosfomicina, gentamicina o cotri-



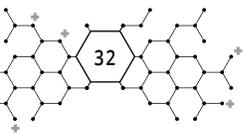
moxazol. En caso de EI por SARM sobre válvula nativa, se recomienda emplear daptomicina 10 mg/kg/día durante 4-6 semanas + ceftarolina, cloxacilina y/o fosfomicina, pudiéndose emplear vancomicina 15-20 mg/kg/8-12h durante 4-6 semanas en caso de CMI < 1 mg/L.

El manejo de nuestra paciente fue acorde a las guías (3, 4), siendo excepcional el manejo antibiótico con la asociación de daptomicina y linezolid. Ante el aislamiento de SARM se inició tratamiento con daptomicina 10 mg/kg/día + cloxacilina 2 g/4h, ya que se trataba de una paciente inmunodeprimida por el uso crónico de corticoides y con bacteriemia de más de 72h de evolución (inicio de la fiebre en domicilio hacía 4 días), lo que hizo sospechar endocarditis. Ante el hallazgo de metástasis sépticas a nivel pulmonar se inició tratamiento con linezolid, ya que la daptomicina se inactiva en presencia de surfactante pulmonar, decidiéndose continuar tratamiento con daptomicina al no haber sido posible descartar la EI por imposibilidad de realizar una ETE.

En cuanto a la duración del tratamiento, la daptomicina se mantuvo durante 5 semanas, acorde a las recomendaciones de las guías en caso de bacteriemia por *S. aureus* con metástasis o EI (3, 4). El tratamiento con linezolid se mantuvo por permanencia de colecciones a nivel pélvico, ya que los abscesos no drenados deben tratarse durante al menos 4-6 semanas o hasta resolución de los mismos.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

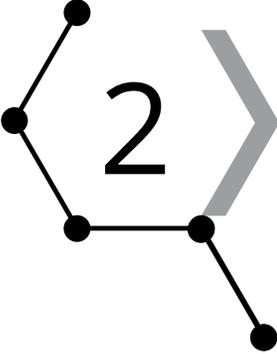
- Revisión bibliográfica de la medicación contraindicada en MG e intervención farmacéutica con las correspondientes recomendaciones.
- Avisar del riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso simultáneo de linezolid e ISRS (paciente en tratamiento crónico con sertralina).
- Monitorización de los parámetros de control de toxicidad del tratamiento antibiótico, prestando especial atención por tratarse de tratamientos muy largos a los niveles de creatina fosfoquinasa como parámetro de miopatía por daptomicina y al hemograma como indicador de mielosupresión por linezolid.
- Informar al equipo médico sobre los medicamentos que podrían estar implicados en las alteraciones hidroelectrolíticas de la paciente.



- Informar de la retirada de todas las presentaciones de ranitidina vía oral por parte de la AEMPS, proponiéndose tratamiento al alta con famotidina para evitar el uso de IBP por riesgo de hipomagnesemia.
- Soporte al equipo de enfermería de una planta no neurológica con el manejo de las inmuglobulinas iv, indicando precauciones y forma de administración, ritmo de infusión según tolerancia y velocidad máxima recomendada, así como posibles efectos adversos relacionados con la infusión.
- Atención farmacéutica y dispensación de la medicación (urea) desde la Unidad de Pacientes Externos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alerta AEMPS. Retirada del mercado de medicamentos que contienen ranitidina vía oral. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Fecha de acceso mayo 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2019-muh/retirada-del-mercado-de-medicamentos-que-contienen-ranitidina-via-oral/>
2. Protocolo específico de vigilancia y control de Staphylococcus aureus resistente a la metilina en hospitales (Protocolo-SARM). Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Abril de 2019.
3. Mensa J, Soriano A, Llinares P, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl. 1):1-84.
4. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez J, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana 2020. 30ª edición. Barcelona: Antares; 2020.



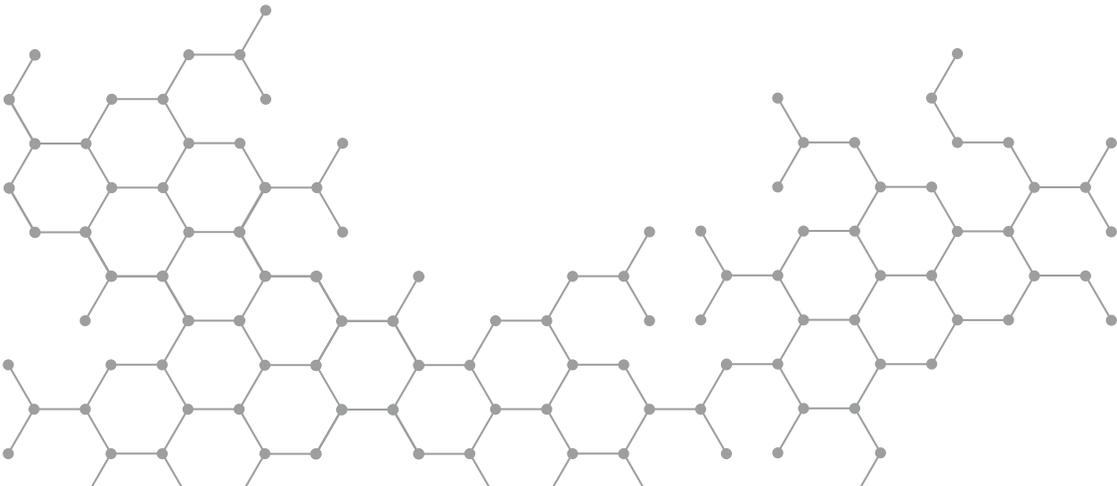
# CASO CLÍNICO

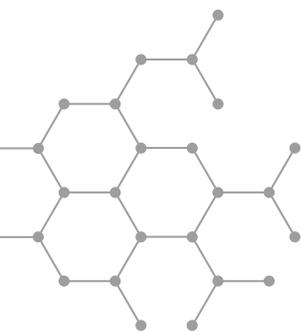
## ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON PERITONITIS FECALOIDEA

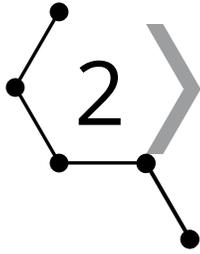
Autoras: Sara Núñez Bracamonte  
Elena Conesa Nicolás

Revisora: María Henar García Lagunar

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

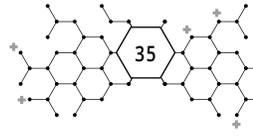






# CASO CLÍNICO

## 2



## ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON PERITONITIS FECALOIDEA

Autoras: Sara Núñez Bracamonte  
Elena Conesa Nicolás

Revisora: María Henar García Lagunar

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

PALABRAS CLAVE: Peritonitis, Bacteriemia catéter, Manejo antibiótico.

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 74 años, 90 kg y 172 cm, sin alergias medicamentosas conocidas. Diabetes mellitus tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales.

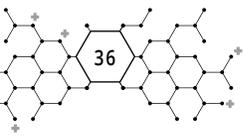
Antecedentes oncológicos: Adenocarcinoma de recto, intervenido quirúrgicamente hace 4 años. Diagnosticado e intervenido de metástasis pulmonar hace 3 años. Cierre de ileostomía hace 2 años. El paciente ha llevado 6 ciclos de quimioterapia adyuvante con esquema XELOX [oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> (día 1) + capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>/12h (días 1-14), cada 21 días] en otro centro.

HISTORIA ACTUAL: El paciente acude a urgencias por presentar importante dolor abdominal de pocas horas de evolución tras administración de enema.

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN A LA FARMACOTERAPIA

#### SUBJETIVO

Regular estado general, eupneico, consciente y orientado. Abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación de forma generalizada.



## OBJETIVO

Exploración física al ingreso: Temperatura 36,6°C; TA 142/79 mmHg; FC 84 lpm, sat.O<sub>2</sub> 100%.

Pruebas complementarias al ingreso:

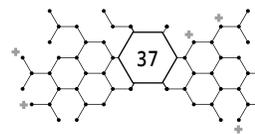
- Analítica: glucosa 162 mg/dL; urea 30 mg/dL; creatinina 0,9 mg/dL; sodio 132 mEq/L; potasio 3,7 mEq/L; amilasa total 52 UI/L; PCR <0,3 mg/dL.
- Hemograma: hematíes 5,3x10<sup>9</sup>/L; Hb 17 g/dL; Hto 48%; leucocitos 13,2x10<sup>6</sup>/L; neutrófilos 10,98x10<sup>6</sup>/L; plaquetas 115x10<sup>6</sup>/L.
- Coagulación: TP 1,23; TTPA 0,86; fibrinógeno derivado 319 mg/dL.
- TC abdomino-pélvico con contraste: Perforación de colon por encima de la anastomosis colorrectal, con aire extraluminal y líquido libre de disposición retroperitoneal.

*Evolución de las pruebas complementarias durante el ingreso:*

BIOQUÍMICA	Ingreso		+2	+4	+7	+8	+10	+11	+14	+17
Creatinina (0,7-1,2 mg/dL)	0,9	1	0,85	0,74	0,57	0,62	0,79	0,56	0,57	0,62
Bilirrubina total (0,3-1,2 mg/dL)			0,79	0,36	0,43	0,3			0,32	0,26
PCR (<0,5 mg/dL)	<0,3	4,03	32,6	22,45	15,58	14,25	17,97	24,15	10,18	5,52
Procalcitonina (<0,5 ng/mL)		14,2	30,91	16,41	2,14	1			0,49	0,15

Segunda analítica del ingreso extraída postcirugía.

HEMOGRAMA	Ingreso		+2	+4	+7	+8	+10	+11	+14	+17
Hematíes (4,5-5,9x10 <sup>9</sup> /L)	5,3	4,3	4,1	4	3,6	4	3,6	2,9	3,5	3,2
Hemoglobina (13,5-17,5 g/dL)	17	13,7	13,2	12,4	11,5	12,8	11,4	9,2	10,9	10
Hematocrito (41-53%)	48	38,9	36,9	35,2	33,5	36,6	32,1	26,4	31,9	29,2
Leucocitos (4,5-11x10 <sup>6</sup> /L)	13,2	12,97	12,37	9,26	9,24	15,02	16,91	11,23	7,95	10,13
Neutrófilos (1,8-7,7x10 <sup>6</sup> /L)	10,98	12,24	11,13	7,6	7,15	12,8	16,14	9,99	4,95	6,85
Linfocitos (1-4x10 <sup>6</sup> /L)	1,81	1,55	0,92	1,04	1,14	1,51	0,5	0,66	1,76	1,89
Plaquetas (150-400x10 <sup>6</sup> /L)	115	130	137	130	166	285	241	218	353	388



## Microbiología

Ingreso	
<i>E. coli</i> (líquido ascítico)	
Ampicilina	Sensible
Amoxicilina/clavulánico	Sensible
Cefuroxima	Sensible
Cefotaxima	Sensible
Ciprofloxacino	Sensible
Levofloxacino	Sensible
Gentamicina	Sensible
Cotrimoxazol	Sensible

Día +10	
<i>E. coli</i> (absceso intraperitoneal)	
Ampicilina	<b>Resistente</b>
Amoxicilina/clavulánico	Sensible
Cefuroxima	Sensible
Cefotaxima	Sensible
Ciprofloxacino	<b>Resistente</b>
Levofloxacino	<b>Resistente</b>
Gentamicina	Sensible
Cotrimoxazol	Sensible
Imipenem	Sensible
Meropenem	Sensible

Día +10	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (hemocultivo + punta de catéter)	
Penicilina	<b>Resistente</b>
Oxacilina	<b>Resistente</b>
Amoxicilina/clavulánico	<b>Resistente</b>
Ciprofloxacino	<b>Resistente</b>
Levofloxacino	<b>Resistente</b>
Gentamicina	<b>Resistente</b>
Vancomicina	Sensible
Eritromicina	<b>Resistente</b>
Cotrimoxazol	Sensible
Clindamicina	<b>Resistente</b>
Mupirocina	Sensible
Ácido fusídico	Sensible
Rifampicina	Sensible

Día +10	
<i>Streptococcus grupo viridans</i> (absceso intraperitoneal)	
Penicilina	Sensible
Cefotaxima	Sensible
Vancomicina	Sensible
Clindamicina	<b>Resistente</b>

TC abdomino-pélvico (día +10): drenaje adyacente a muñón rectal con burbujas de gas extraluminales sin observarse colecciones líquidas. Colecciones laminares de hasta 1,5cm de grosor en mesenterio de hipogastrio, flanco inferior izquierdo.

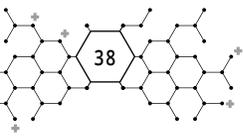
## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### PRINCIPAL:

- Peritonitis fecaloidea por perforación de recto

### SECUNDARIOS:

- Íleo paralítico postquirúrgico
- Bacteriemia asociada a catéter
- Adenocarcinoma de recto



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### ANTIBIOTERAPIA

- **Ingreso:** piperacilina/tazobactam 4/0,5 g/6h iv.
- **Día +6:** cambio a ciprofloxacino 400 mg/12h iv.
- **Día +11:** cambio a imipenem 1 g/8h iv + vancomicina 1 g/12h iv.
- **Día +14:** ajuste posológico de vancomicina a 1 g/6h iv.
- **Día +15:** cambio de imipenem por amoxicilina/clavulánico 2/0,2 g iv/8h. Continúa vancomicina.
- **Día +18:** suspensión de vancomicina. Al alta: amoxicilina/clavulánico 875/125 mg vo/8h (x 7días)

Además de la antibioterapia, el paciente recibió tratamiento con: enoxaparina 40 mg/24h sc, metamizol 6.000 mg/24h perfusión continua, paracetamol 1 g/6h iv, metoclopramida 10 mg/8h iv y lorazepam 1 mg/24h sl.

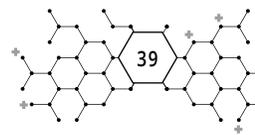
### MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Intervención quirúrgica de Hartmann (resección del segmento de recto-sigma que incluye la perforación).
- Soporte nutricional.
- Recambio del catéter intravenoso central.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras el hallazgo de perforación de colon, el paciente fue intervenido de urgencia realizándose una intervención de Hartmann e iniciándose antibioterapia empírica con piperacilina/tazobactam, que se sustituyó por ciprofloxacino tras los resultados del cultivo del líquido ascítico (*E. coli* multisensible). Durante el postoperatorio también se decidió iniciar nutrición parenteral total (NPT) por la presencia de íleo paralítico postquirúrgico. La evolución inicial fue buena, con buen aspecto de la colostomía, que pasó a ser funcionante al 8º día postcirugía.

Posteriormente, tras empeoramiento del estado general y presencia de fiebre de origen nosocomial, se inició antibioterapia empírica con vancomicina y se



retiró la vía central yugular, canalizándose una vía central de acceso periférico y cultivándose la punta del catéter que, junto al resultado de los hemocultivos, confirmaron la presencia de bacteriemia asociada al catéter por *Staphylococcus epidermidis*.

La vancomicina fue monitorizada por parte del Servicio de Farmacia, recomendándose un cambio al doble de la posología inicial tras obtener una C<sub>valle</sub> post- 4<sup>º</sup> dosis de 3,64 mg/L (estimación bayesiana con nueva pauta posológica de C<sub>valle</sub>: 11,59 mg/L). La C<sub>valle</sub> alcanzada con la nueva pauta fue de 11,5 mg/L, manteniéndose la posología hasta el fin del tratamiento el día +18 (estimación bayesiana C<sub>valle</sub>: 12,89 mg/L).

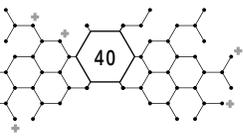
Así mismo, ante el aspecto purulento del drenaje intraabdominal se cultivó el líquido del drenaje y se realizó un TC abdomino-pélvico que confirmó la presencia de colecciones, por lo que se decidió ampliar cobertura intraabdominal con imipenem, sustituyéndose por amoxicilina/clavulánico tras mejoría clínica y resultado del cultivo (*E. coli* + *Streptococcus* grupo viridans).

A nivel nutricional, el día +13 se inició tolerancia a líquidos, progresando hasta llegar a dieta líquida fase 3 el día +14. El día +15 se redujo la NP y se progresó definitivamente a dieta blanda, suspendiéndose completamente la NP el día +17. El paciente fue dado de alta el día +18.

## DISCUSIÓN

La **peritonitis fecaloidea** es un proceso infeccioso intraabdominal que consiste en la contaminación de la cavidad peritoneal por perforación de una víscera hueca abdominal, en este caso el recto, con la consiguiente salida del contenido fecal.

El tipo de microorganismo que se encuentra en las peritonitis secundarias depende de la altura del tracto digestivo en que se origina, siendo la infección causada generalmente por flora polimicrobiana y mixta. Entre los microorganismos causantes más habituales se encuentran bacilos Gram negativos (BGN) tanto aerobios (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) como anaerobios (fundamentalmente *Bacteroides* del grupo fragilis), como cocos Gram positivos aerobios (*Streptococcus spp.*, fundamentalmente del grupo viridans, *Staphylococcus spp.* y *Enterococcus spp.*, fundamentalmente *E. faecalis*).



Según Mensa y col. (2020) el tratamiento empírico ante la sospecha de una peritonitis secundaria es el siguiente:

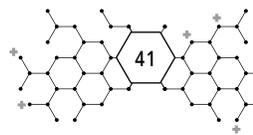
- a) Peritonitis secundaria sin criterios de sepsis grave, ni riesgo de mala evolución y con buen control quirúrgico del foco: amoxicilina/clavulánico 2/0,2 g 6-8h iv, piperacilina/tazobactam 4/0,5 g/8h iv, ertapenem 1 g/12-24h iv, o la asociación cefotaxima 1-2 g/8h iv + metronidazol 500 mg/6-8h iv.
- b) Peritonitis secundaria con criterios de sepsis grave, riesgo de mala evolución o con mal control quirúrgico del foco: meropenem 1 g/6h o 2 g/8h iv o piperacilina/tazobactam 4/0,5 g/6-8h iv asociados a linezolid 600 mg/12h, daptomicina 6-10 mg/kg/día iv o vancomicina 15-20 mg/kg/8-12h iv. En caso de shock séptico, considerar la adición de amikacina 20 mg/kg/día iv y tratamiento frente a *Candida spp.* (equinocandina o fluconazol).

Según la Guía Clínica de Infecciones Quirúrgicas de la Asociación Española de Cirujanos (2016):

- a) Sin factores de riesgo de mala evolución:
  - Leve-moderada: amoxicilina/clavulánico o cefalosporina 3ª generación + metronidazol o ertapenem
  - Grave: piperacilina/tazobactam ± fluconazol
- b) Con factores de riesgo de mala evolución:
  - Leve-moderada: ertapenem
  - Grave: imipenem o meropenem o tigeciclina ± fluconazol o caspofungina

En el caso de nuestro paciente, se decidió iniciar tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam 4/0,5 g/6h iv, antibiótico betalactámico de amplio espectro que cubre tanto *Enterococcus spp.* como enterobacterias productoras de betalactamasas. Esta decisión fue acorde a las guías, ya que nos encontramos ante un paciente con relativo riesgo de mala evolución (paciente oncológico mayor de 70 años e infección de origen colónico), pero con buen control del foco y sin criterios de sepsis grave.

Durante el tratamiento con piperacilina/tazobactam debe vigilarse la función renal por posible nefrotoxicidad con aumento de creatinina y urea séricas, y la dosis deberá ajustarse en pacientes con ClCr < 40 mL/min. También debe vigilarse la función hepática y el hemograma, ya que pueden producirse aumento de



enzimas hepáticas (AST, ALT y FA), trombocitopenia, anemia, leucopenia y neutropenia (sobre todo en tratamientos prolongados). Los efectos adversos más frecuentes asociados a su uso son de origen gastrointestinal (diarrea, náuseas, dolor abdominal), y entre los más graves se encuentra el Síndrome de Stevens-Johnson.

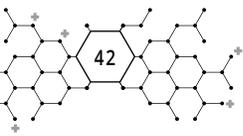
Tras los resultados del cultivo de líquido ascítico (aislamiento de *E. coli* multisenible) se decide cambio a ciprofloxacino 400 mg/12h iv, quinolona de 2ª generación. El ciprofloxacino no se contempla en las guías como opción de tratamiento empírico debido a que en España cerca del 25% de las cepas de *E. coli* son resistentes, llegando a tasas de hasta el 90% en muchos hospitales (de hecho, en nuestro caso la cepa desarrolla resistencia, como se puede apreciar en el antibiograma de la *E. coli* aislada en el cultivo del día +10).

Debido a que ciprofloxacino se excreta en gran parte inalterado por vía renal, es necesario realizar un ajuste de dosis en aquellos pacientes con  $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ . Las reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos), aumento transitorio de las transaminasas y erupciones cutáneas. También deberá vigilarse la función renal y el hemograma. Además, ciprofloxacino puede disminuir el umbral convulsivo, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del sistema nervioso central.

Tras resultado del TC de abdomen (día +10: colecciones laminares) y una evolución tórpida con fiebre nosocomial y drenaje intraabdominal purulento se decide ampliar cobertura intraabdominal con imipenem 1 g/8h iv, antibiótico carbapenémico especialmente resistente a las betalactamasas, con indicación en IIAs complicadas. Imipenem se comercializa unido a cilastatina, un inhibidor de la dihidropeptidasa renal que puede producir toxicidad neurológica (convulsiones) y cuya vida media se alarga más que la de imipenem en casos de insuficiencia renal, por lo que es especialmente importante ajustar la dosis cuando exista un  $\text{ClCr} < 80 \text{ mL/min}$ . A nivel de interacciones, el uso de imipenem está contraindicado en pacientes que reciban tratamiento con valproico, ya que disminuye de manera irreversible la concentración sérica de este.

En el caso de nuestro paciente no fue necesario ningún ajuste posológico, ya que presentó un  $\text{ClCr}$  mínimo de 85-88 mL/min. Tampoco se observaron alteraciones hepáticas, del hemograma u otro tipo de efectos adversos atribuibles al uso de antibióticos.

Por otro lado, las **bacteriemias asociadas a catéter** suelen tener su origen en la colonización del catéter y de la piel que rodea el lugar de inserción

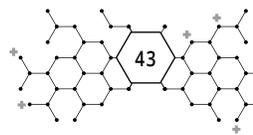


por gérmenes habituales de la piel, estando la mayoría de las infecciones causadas por estafilococos, sobre todo estafilococos coagulasa negativo (como el *Staphylococcus epidermidis* aislado en nuestro paciente) y *Staphylococcus aureus*. También pueden originarlas BGN, como algunas especies de enterobacterias, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Globalmente, sobre el 75% de las infecciones están causadas por bacterias aerobias grampositivas, alrededor del 20% por bacilos gramnegativos, y los casos restantes por levaduras, principalmente *Candida spp*. Aunque actualmente esta relación se está invirtiendo, siendo cada vez más frecuente la bacteriemia por BGN. Para establecer el diagnóstico de bacteriemia asociada al catéter se debe obtener mediante cultivo del catéter crecimiento del mismo microorganismo aislado en los hemocultivos. El recuento debe ser mayor que 103 UFC/mL si se emplean técnicas cuantitativas, y mayor que 15 UFC/mL si se emplean técnicas semicuantitativas.

Tradicionalmente, el tratamiento empírico de elección en caso de bacteriemia es la vancomicina 15-20 mg/kg/8-12h, ya que su espectro de acción cubre estafilococos resistentes a meticilina, pudiéndose utilizar daptomicina 6-10 mg/kg/día como alternativa, y siendo recomendable la cobertura frente a BGN y *Pseudomonas aeruginosa* con una cefalosporina de tercera o cuarta generación en pacientes críticos o inmunodeprimidos, así como en pacientes con catéteres de larga duración.

La guía J.Mensa 2020 recomienda asociar siempre a la vancomicina y daptomicina un betalactámico antipseudomónico (ceftazidima 1-2 g/8h, piperacilina/tazobactam 1 g/6-8 h o meropenem 1 g/4h o 2 g/8h). Además incorpora antibióticos de reciente comercialización como el ceftobiprole 500 mg/8h en monoterapia, o ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam en caso de shock séptico. El manejo de la infección conlleva, además del tratamiento antibiótico adecuado, la retirada del catéter.

En el caso de nuestro paciente, ante la alerta de bacteriemia por cocos grampositivos en racimo se decidió iniciar tratamiento empírico con vancomicina 1 g/12h iv y retirar el catéter de la vía central yugular para su cultivo, canalizándose una nueva vía central de acceso periférico. La vancomicina es un antibiótico glucopéptido muy activo frente a microorganismos grampositivos, cuyos efectos adversos más característicos son el "síndrome del cuello rojo", la nefrotoxicidad y la ototoxicidad, pudiendo aparecer también alteraciones



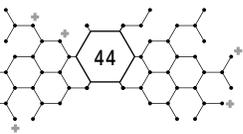
del hemograma (neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia y leucopenia, que suele ser dosis-dependiente y reversible al retirar el fármaco). El “síndrome del cuello rojo” se define como una lesión pruriginosa que suele empezar en el cuello y parte alta del tronco, a veces acompañada de hipotensión y excepcionalmente de paro cardíaco, y que es debido a la degranulación y liberación de histamina por los mastocitos y basófilos. Esta reacción puede prevenirse perfundiendo la vancomicina lentamente (velocidad de infusión < 15 mg/kg/h), y puede ser tratada con difenhidramina + suero fisiológico en el caso de producirse hipotensión.

Tanto la oto- como la nefrotoxicidad se han relacionado con el mantenimiento de concentraciones elevadas durante un periodo de tiempo prolongado, por lo que la monitorización de los niveles séricos de vancomicina es imprescindible para prevenir su toxicidad, así como para conseguir concentraciones terapéuticas adecuadas en el lugar de acción. Al ser un antibiótico tiempo-dependiente su eficacia dependerá del tiempo durante el cual se encuentre por encima de la CMI del germen, por lo que para el ajuste posológico individualizado será de utilidad conocer la concentración en valle, debiéndose comenzar la monitorización en la 3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> dosis, momento en el cual alcanza el estado estacionario (salvo en pacientes con insuficiencia renal preestablecida o en estado crítico). En el caso de bacteriemia el intervalo terapéutico objetivo para la Cp valle es de 10-15 mg/L.

En las bacteriemias asociadas a catéter causadas por estafilococos coagulasa negativos la duración del tratamiento antibiótico no ha de ser superior a los 7 días tras la retirada del catéter. Este aspecto se respetó en el caso de nuestro paciente, ya que la vancomicina se mantuvo hasta el día +18 (7<sup>o</sup> día de tratamiento), momento en el que fue dado de alta.

## RESÚMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

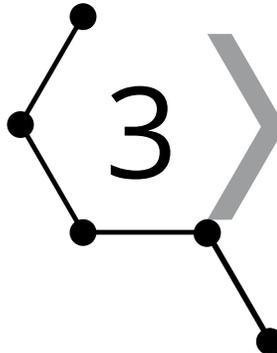
- Formulación y elaboración de la NPT, ajustando aportes de forma individualizada.
- Validación del tratamiento, especialmente del tratamiento antibiótico, ya que piperacilina/tazobactam e imipenem son antibióticos con especial seguimiento por parte del grupo PROA de nuestro hospital.



- Monitorización de función renal, hepática y del hemograma como parámetros de control de toxicidad del tratamiento antibiótico.
- Monitorización farmacocinética de vancomicina, con ajuste posológico para conseguir niveles séricos dentro del intervalo terapéutico objetivo y evitar toxicidad.
- Comprobación de interacciones farmacológicas, entre fármacos y con la administración en Y con la nutrición parenteral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez J, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana 2020. 30ª edición. Barcelona: Antares; 2020.
2. Badía Pérez J, Guirao Carriga X. Infecciones quirúrgicas. Guía clínica de la Asociación Española de Cirujanos. 2ª edición. Madrid: Aran; 2016.
3. Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2014; 32 (2): 115-124.
4. García B. et al. Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1ª edición. Madrid: Luzán 5; 2011.
5. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Fecha de acceso marzo 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71286/FT\\_71286.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71286/FT_71286.html). (CIMA).



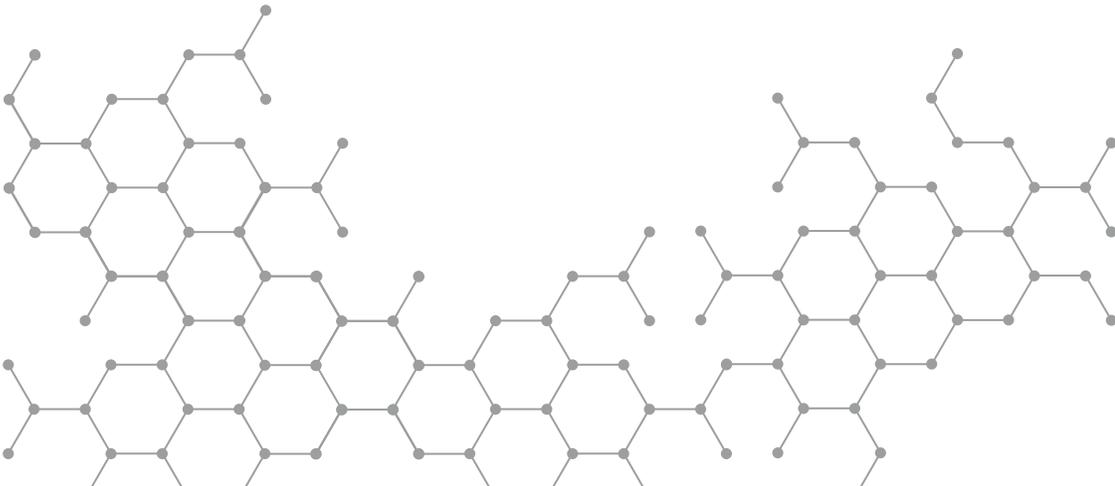
CASO  
CLÍNICO

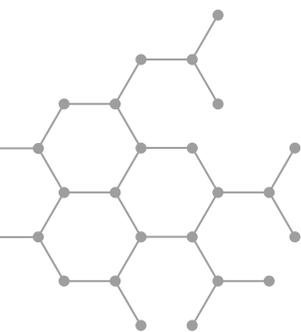
ABORDAJE TERAPÉUTICO DE PACIENTE  
COINFECTADO CON VIRUS DE  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y VIRUS  
HEPATITIS C CON MÚLTIPLES RECAÍDAS

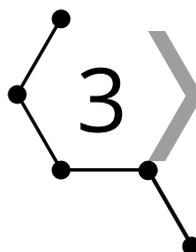
Autoras: Carmen Natividad García Matillas  
Ana Lloret Llorca

Revisora: María Henar García Lagunar

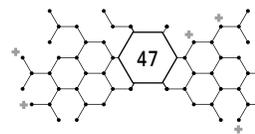
**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**







# CASO CLÍNICO



## ABORDAJE TERAPÉUTICO DE PACIENTE COINFECTADO CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y VIRUS HEPATITIS C CON MÚLTIPLES RECAÍDAS

Autoras: Carmen Natividad García Matillas  
Ana Lloret Llorca

Revisora: María Henar García Lagunar

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

PALABRAS CLAVE: VIH, recaídas, VHC.

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 65 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que presenta coinfección virus de inmunodeficiencia humana (VIH) / virus de la hepatitis C (VHC) e hipertensión.

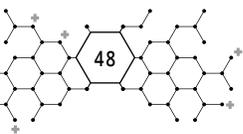
El paciente presenta un síndrome ansioso-depresivo y sufre un trastorno obsesivo relacionado con su patología y ante cualquier cambio en su farmacoterapia.

Exfumador. Sin otros datos de interés.

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

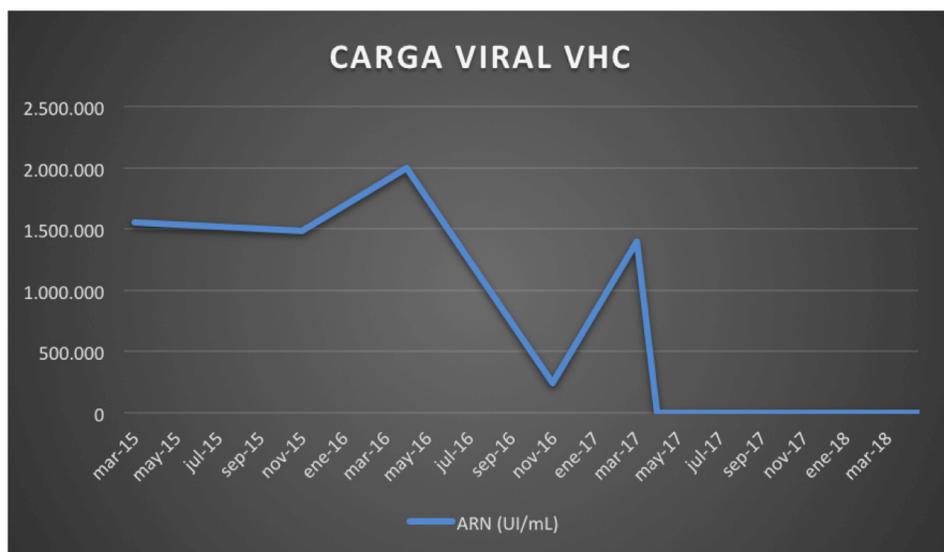
**Tabla 1.** Parámetros analíticos previos al inicio del tratamiento para VHC (Marzo de 2017)

ARN-VHC	1.400.000 UI/mL
Fibroscan	37 KPa
AST	27 U/L



ALT	23 U/L
ARN-VIH	Indetectable
CD4	433 cel/ $\mu$ L
Triglicéridos	67 mg/dL
Creatinina	0,88 mg/dL

**Figura 1.** Evolución de la carga viral VHC (UI/mL).

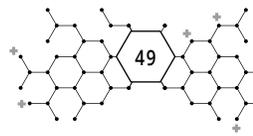


**Tabla 2.** Evolución de los valores analíticos durante el tratamiento.

	Inicio	Semana 4	Semana 12	Semana 24
ClCr (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	106	95,4	95,4	103
GOT (U/L)	27	27	20	24
GPT (U/L)	23	23	16	25
Hemoglobina (g/dL)	15,7	14,6	14,2	15,3
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /uL)	121	151	145	187
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /uL)	2,09	2,13	2,83	2,49
RNA VHC (UI/mL)	1.400.000	15	No se detecta	No se detecta

Diagnosticado de infección por VIH desde 1998 con buena adherencia al tratamiento antirretroviral. Actualmente, presenta una carga viral (CV) indetectable y niveles de CD4 superiores a 500 cel/ $\mu$ L.

Desde el punto de vista farmacéutico se considera que es un paciente adherente. Acude todos los meses a recoger su medicación para el VIH y VHC. Parece



tener un elevado conocimiento de su enfermedad y de los medicamentos que está tomando.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

- Infección por VHC crónica.

### DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS

- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Hipertensión.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Diagnosticado de hepatitis crónica por virus C tratado previamente en tres ocasiones:

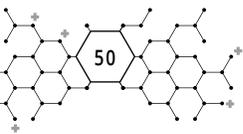
Primero fue tratado con doble terapia de ribavirina y peg-interferon alfa-2a (pegIFN) con ausencia primaria de respuesta.

En 2015 inició tratamiento con sofosbuvir 400 mg + simeprevir 150 mg durante 12 semanas. Al mes, tenía CV indetectable y sólo refirió molestias gastrointestinales al finalizar el tratamiento. A los 8 meses la CV aumentó de nuevo a 1.490.000 UI/mL.

En 2016 se trata con sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg + ribavirina 600 mg durante 12 semanas. En este caso refirió cefaleas que cesaron con paracetamol. En los controles realizados en la semana 4 y al finalizar el tratamiento se objetivó CV indetectable. A los 8 meses la CV ascendió a 243.000 UI/mL.

En 2017 inició sofosbuvir + ribavirina + elbasvir/grazoprevir durante 24 semanas. Previo al inicio de este tratamiento muestra una CV de 1.400.000 UI/mL, fibrosis hepática en estado F4 y el genotipo del virus es de tipo 4.

El paciente presenta coinfección por VIH, en estadio C2, en tratamiento desde 1998. En marzo de 2017 cuando inició el tratamiento para la hepatitis estaba tratado para el VIH con nevirapina y emtricitabina/tenofovir.



El tratamiento antirretroviral para el VIH, así como la medicación domiciliaria antes de iniciar el tratamiento de la hepatitis era emtricitabina/tenofovir 200/245 mg/24h y nevirapina 2 comprimidos de 200 mg/24h, amlodipino 5 mg/24h, bisoprolol 10 mg/24h, condroitin sulfato/gluocosamina 200/250 mg 2 comprimidos cada 8 horas, pentoxifilina 600 mg/12h y omeprazol 20 mg/12h.

**Tabla 3.** Tratamiento farmacológico al inicio para el VHC.

<b>Sofosbuvir comprimidos 400 mg</b>	1 comprimido cada 24 horas 24 semanas
<b>Ribavirina comprimidos 200 mg</b>	3 comprimidos cada 24 horas 24 semanas
<b>Elbasvir/grazoprevir 50/100 mg</b>	1 comprimido cada 24 horas 24 semanas

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Se inició el tratamiento para VHC en marzo de 2017 junto al tratamiento del VIH. Se valoraron las posibles interacciones de estos con la medicación domiciliaria.

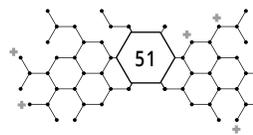
Se observó una importante interacción entre nevirapina y grazoprevir, la cual podría disminuir los niveles de grazoprevir y producir concentraciones subterapéuticas, y también que nevirapina podría disminuir la concentración de los tratamientos antihipertensivos.

Para evitar el descenso teórico en los niveles de grazoprevir, se decidió el cambio de la medicación para el tratamiento VIH a un comprimido al día de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir 200/45/245 mg.

El paciente presentó importantes molestias gastrointestinales en la semana 4. Se detectó que tomaba la medicación en ayunas por lo que se reforzó la idea de tomar la medicación con alimentos grasos ya que la administración en ayunas disminuye de forma importante la absorción ribavirina y sofosbuvir.

En la semana 12 se realizó una analítica al paciente para determinar la CV, resultando indetectable. Presentó trombocitopenia por una disminución de las cifras de plaquetas por debajo de 50.000/mcL, pero sin signos de sangrado ni epistaxis. También fue intervenido para la eliminación de varices ya que el paciente presentaba una insuficiencia venosa crónica C3.

El paciente finalizó el tratamiento en agosto de 2017 con buena tolerancia al mismo y asintomático tras 24 semanas de tratamiento y con CV indetectable.



Actualmente presenta CV para el VHC indetectable al igual que para el VIH. En las últimas analíticas ha presentado un cociente CD4/CD8: 2,74 y está en tratamiento con bictegavir/emtricitabina/tenofovir alafenamida desde junio de 2019.

## DISCUSIÓN

La infección por VHC es un problema de salud grave en el mundo occidental pese a los recientes avances en el tratamiento de esta enfermedad. Se calcula que solo un 40% de los infectados en nuestro país está diagnosticado, y de estos, solo el 50% recibe atención especializada. Sin tratamiento, la enfermedad evoluciona en un número significativo de casos a cirrosis y sus complicaciones (15-30%) como insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y muerte (1,2).

En la actualidad, la hepatitis sigue siendo la causa principal de trasplante de hígado en nuestro medio. El objetivo principal del tratamiento es curar la infección, lo que generalmente se asocia con la resolución de la enfermedad hepática en pacientes sin cirrosis (1,2).

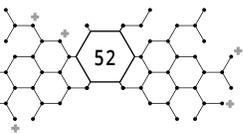
En el año 2016 se aprobó la autorización de elbasvir/grazoprevir para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 de la hepatitis C solo o en tratamiento con ribavirina. La duración de tratamiento recomendada en ficha técnica es de 12 semanas, pero en pacientes con una concentración basal de ARN-VHC >800.000 UI/mL se recomienda la administración con ribavirina durante 16 semanas (7).

Respecto al tratamiento con sofosbuvir, para pacientes con genotipo 4 se recomienda la administración conjunta con ribavirina durante 24 semanas (8).

En este paciente se autorizó, en condiciones diferentes a las establecidas en ficha técnica, 24 semanas de tratamiento con elbasvir/grazoprevir y sofosbuvir debido a las importantes recaídas.

Estos tratamientos presentan mayor complejidad, generalmente ocasionan más efectos adversos y necesitan una evaluación más minuciosa y un seguimiento más frecuente, ya que producen interacciones importantes que obligan a su valoración específica.

Los pacientes coinfectados candidatos han de cumplir una serie de criterios antes de iniciar el tratamiento (Tabla 4). En este caso el paciente manifestaba todos los criterios antes de empezar la terapia.



**Tabla 4.** Criterios del paciente coinfectado para iniciar el tratamiento.

VHC genotipo	Fibrosis	Hemoglobina (g/dL)	% linfocitos CD4	CV menor de copias/mL
4	F4	15,7	Superior 500	Indetectable

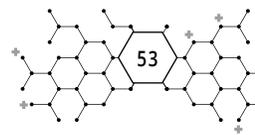
Por otra parte, estos fármacos pueden provocar importantes efectos adversos hematológicos (neutropenia, anemia y trombocitopenia) por lo que es imprescindible realizar evaluaciones periódicas. Además, la asociación con ribavirina puede agravar situaciones de anemia o provocar reacciones adversas como náuseas, fatiga, disnea y prurito.

En este paciente no se alcanzaron niveles indetectables de ARN-VHC hasta la semana 12. Esto, sumado a la gran cantidad de tratamientos previos en los que no se consiguió efectividad hizo que se prolongara el tratamiento con elbasvir/grazoprevir + sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas. A los 12 meses tras completar todo el tratamiento, mantuvo la CV indetectable, por lo que se consideró como respuesta viral sostenida (RVS).

El uso de antivirales directos ha demostrado que la aparición de recidiva viral es excepcional después de los primeros 3 meses de finalizar el tratamiento. Sin embargo, parece razonable realizar una segunda confirmación a los 6 o 12 meses de finalizar el tratamiento. Se debe recordar al paciente que la RVS no confiere inmunidad frente a una posible reinfección por lo que en determinados grupos de riesgo se debe recomendar la monitorización periódica (cada 6-12 meses) del ARN del VHC (1,2).

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

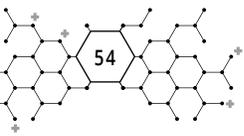
- Colaboración con el servicio de medicina infecciosa en buscar un tratamiento alternativo para el VHC en un paciente con múltiples tratamientos previos.
- Informe y solicitud de tratamiento fuera de ficha técnica a la Comisión Regional de Farmacia.
- Validación del tratamiento para el VIH y para el VHC y comprobación de las posibles interacciones entre sí y con la medicación domiciliaria.



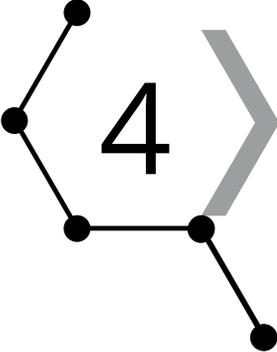
- Atención farmacéutica al paciente recordando los horarios y adaptándolos a los más cómodos posibles, además de recordar la importancia de tomar la medicación con alimentos e insistir en y reforzar la adherencia al tratamiento.
- Seguimiento de los posibles efectos adversos.
- Coordinación con el equipo asistencial para ofrecer facilidades al paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Feb;60(2):392-420.
2. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Asociación Española para el estudio del Hígado. Marzo 2017.
3. Guía de práctica clínica Hepatitis C. Xunta de Galicia. Conselleria de Salud. 2014.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Zepatier Centro de información de medicamentos (CIMA) [página web] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultado 17/04/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161119001/FT\\_1161119001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161119001/FT_1161119001.html)
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Sovaldi Centro de información de medicamentos (CIMA) [página web] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultado 17/04/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113894001/FT\\_113894001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113894001/FT_113894001.html)
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Ribavirina Centro de información de medicamentos (CIMA) [página web] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultado 17/04/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73658/FT\\_73658.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73658/FT_73658.html)
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico de elbasvir y grazoprevir (Zepatier®) en el tratamiento de hepatitis C crónica. IPT, 7/2017. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-elbasvir-grazoprevir-Zepatier-hepatitisC.pdf?x17133>



8. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sofosbuvir (Sovaldi®) en el tratamiento de hepatitis C. IPT 2014 V1/01112014 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>



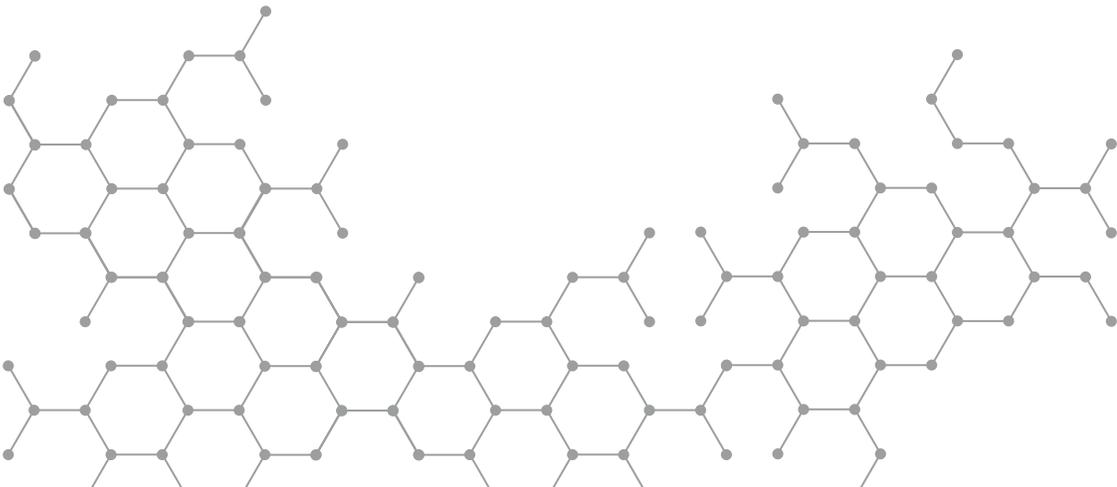
CASO  
CLÍNICO

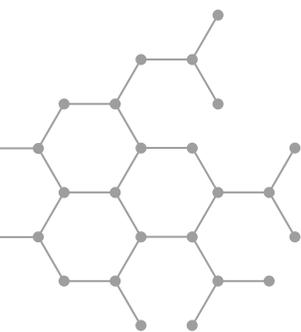
SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN  
TRASPLANTE AUTÓLOGO POR LINFOMA DE  
HODGKIN

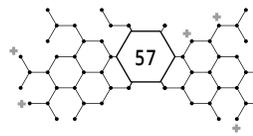
Autoras: Taida M<sup>a</sup> Rodríguez Martínez  
Sheila Clavijos Bautista

Revisora: María Teresa Alonso Domínguez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**







# 4 CASO CLÍNICO

## SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN TRASPLANTE AUTÓLOGO POR LINFOMA DE HODGKIN

Autoras: Taida M<sup>a</sup> Rodríguez Martínez

Sheila Clavijos Bautista

Revisora: María Teresa Alonso Domínguez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

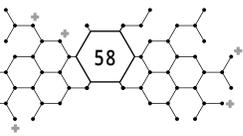
**PALABRAS CLAVE:** Linfoma Hodgkin, acondicionamiento, trasplante autólogo, seguimiento farmacoterapéutico.

*\*Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.*

### ANTECEDENTES

Mujer de 44 años diagnosticada de Linfoma de Hodgkin (LH) subtipo esclerosis nodular estadio IV-B, IPI 3. Se inicia tratamiento de primera línea según **esquema ABVD** (adriamicina, bleomicina, vincristina, dacarbazina), recibiendo seis ciclos y logrando respuesta completa (RC) tras el tercer ciclo, siendo confirmada con PET-TC tras sexto ciclo.

Tras cinco meses en RC presenta dolores óseos, astenia y aparición de adenopatía laterocervical derecha, confirmando recaída con un PET-TC, que respecto al PET-TC previo, concluye la aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas, resultando compatible con progresión de la enfermedad linfomatosa.



Ante los datos de **recaída precoz**, se inicia tratamiento de rescate según esquema **IGEV** (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina). En la reevaluación tras el tercer ciclo, presenta signos de respuesta por lo que se programa movilización de progenitores hematopoyéticos (PHs) con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a dosis altas de 20 mcg/kg cada 24 horas y se realiza la colecta.

Como complicaciones presenta trombosis en entrada de reservorio (decidiendo en ese momento que para el trasplante se optará por un catéter de vía central yugular), se retira y recibe tratamiento anticoagulante durante 3 meses.

Tras el cuarto ciclo de IGEV, en la reevaluación por PET-TC presenta signos de progresión. Se inicia nueva línea con bendamustina-brentuximab, alcanzando criterios de RC tras el tercer ciclo. Seguidamente la paciente ingresó para recibir el acondicionamiento de trasplante siguiendo el esquema **BEAM** (BCNU o carmustina, etopósido, citarabina y melfalán).

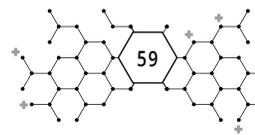
Dada las múltiples complicaciones que pueden desarrollarse tanto en el acondicionamiento como en el proceso de trasplante, es importante realizar un estrecho seguimiento farmacoterapéutico sobre estos pacientes.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

**A. Exploración física al ingreso:** performance status (PS) 0. Afebril. Orofaringe sin lesiones. Abdomen blando, depresible, sin signos de irritación peritoneal. Extremidades sin edemas.

### B. Datos analíticos de interés al ingreso

Hierro (33-193 ug/dL)	14
Ferritina (15-150 ng/mL)	250
Transferrina (200-360 mg/dL)	214
Índice saturación transferrina (25-50%)	5
Albúmina (3,4-4,8 g/dL)	3,3
PCR (0-1 mg/dL)	19,32
Hemoglobina (12-16 g/dL)	7,8
Leucocitos (4,2-10,6 x 10 <sup>9</sup> /L)	15,21
Segmentados (1,8-7,9 x 10 <sup>9</sup> /L)	11,31
Linfocitos (1-4,8 x 10 <sup>9</sup> /L)	2,39
Monocitos (0,1-1,4 x 10 <sup>9</sup> /L)	1,15
Plaquetas (135-400 x 10 <sup>9</sup> /L)	582



### C. Pruebas complementarias:

- **PET-TC:** múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infradiafragmáticas y múltiples focos hipermetabólicos en el esqueleto óseo, todo sugestivo de etiología maligna.
- **Biopsia ganglio linfático:** presenta una arquitectura alterada, con cápsula engrosada y gruesos tabiques fibrosos que lo dividen. Se observa un fondo con eosinófilos y células grandes dispersas atípicas con morfología variable (células de Hodgkin Reed Sternberg (HRS), lacunares y momificadas). Con técnicas de inmunohistoquímica las células grandes son: CD30, CD15, CD20, PAX-5, MUM-1.
- **Biopsia médula ósea:** presencia de infiltración por un proceso con células HRS, células plasmáticas y eosinófilos. Células HRS confirmadas con inmunohistoquímica (CD15, CD30+). Médula ósea infiltrada por LH.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### A. DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

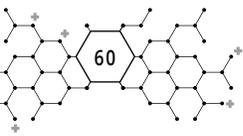
Linfoma de Hodgkin, subtipo esclerosis nodular estadio IV-B, IPI 3 al diagnóstico, en segunda respuesta completa.

### B. DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

Colelitiasis

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Quimioterapia de acondicionamiento (esquema BEAM)	
<b>BCNU (carmustina)</b>	300 mg/m <sup>2</sup> (510 mg). Día -6
<b>Etopósido</b>	200 mg/m <sup>2</sup> (170 mg). Días -5 al -2
<b>Citarabina</b>	200 mg/m <sup>2</sup> cada 12h (340 mg). Días -5 al -2
<b>Melfalán</b>	140 mg/m <sup>2</sup> (240 mg). Día -1



Tratamiento durante el ingreso		
<b>Aciclovir</b>	800 mg c/12h vo <sup>1</sup> 500 mg c/12h iv <sup>2</sup>	Día -6 al +5. Día +19 Día +4 al +18
<b>Fosfomicina</b>	3000 mg c/24h vo	Día -2
<b>Levofloxacino</b>	500 mg c/24 vo	Día 0 al +4
<b>Micafungina</b>	50 mg c/24h iv	Día +1
<b>Caspofungina</b>	70 mg c/24h (1ª dosis); 50 mg c/24h iv	Día +2 al +19
<b>Morfina</b>	Perfusión morfina 1%	Día -2 al +13
<b>Nutrición parenteral</b>		Día +2 al +17
<b>Meropenem</b>	1 g c/8h iv	Día +5 al +19
<b>Teicoplanina</b>	400 mg c/12h (3 dosis); 400 mg c/24h iv	Día +5 al +19
<b>Metronidazol</b>	500 mg c/8h iv	Día +6 al +16
<b>Enoxaparina</b>	20 mg c/24h sc <sup>3</sup>	Día -6 al +20
<b>Ácido ursodesoxicólico</b>	300 mg c/8h vo	Día -6 al +14

<sup>1</sup>vo: vía oral

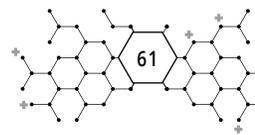
<sup>2</sup>iv: vía intravenosa

<sup>3</sup>sc: vía subcutánea

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente que ingresa el día -6 del trasplante autólogo en situación de segunda RC tras tercera línea de tratamiento para iniciar la quimioterapia (QT) de acondicionamiento, previamente explicada. Al ingreso, se inicia tratamiento profiláctico para evitar riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas ante la previsión de pancitopenia tras el acondicionamiento. En primer lugar, se inicia tratamiento para la profilaxis antiviral con aciclovir 800 mg cada 12 horas por vía oral (vo). El día -2 en el urocultivo se aísla un *Enterococcus faecalis* con un recuento de entre 10.000 y 100.000 UFC, resistente a levofloxacino, gentamicina y cotrimoxazol, siendo sensible a ampicilina, vancomicina, teicoplanina, fosfomicina y nitrofurantoína. Por lo que se añade al tratamiento fosfomicina 3000 mg cada 24h vía oral, como dosis única.

El día 0 se realiza la infusión de PHs y se inicia la profilaxis antibacteriana con levofloxacino 500 mg cada 24h vo. El día +1 se inicia la profilaxis antifúngica con micafungina 50 mg cada 24h vía intravenosa (iv), en lugar de emplearse azoles, por una elevación de las enzimas hepáticas atribuible a la QT del acondicionamiento. Además, la paciente comienza a manifestar mucositis grado 1 y astenia



por lo que se refuerza la nutrición con batidos hiperproteicos. El día +2 se aísla *C. albicans* en exudado oral, por lo que se suspende micafungina y se inicia caspofungina 70 mg c/24h iv (primera dosis) seguido de 50 mg c/24h iv.

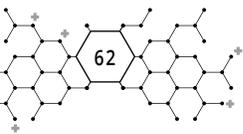
El día +5 presenta pico febril de 38°C por lo que se cambia antibioterapia, suspendiendo levofloxacino e iniciando meropenem 1 g cada 8h iv y teicoplanina 400 mg c/12h las tres primeras dosis, seguido de 400 mg cada 24h. La mucositis empeora (grado 3) por lo que se cambia la medicación de administración oral a intravenosa, se inician enjuagues bucales con solución de mucositis después de cada comida, una perfusión de morfina para control del dolor y se solicita al Servicio de Endocrinología el inicio de nutrición parental acorde a los requerimientos energéticos de la paciente. Además, tras la realización de una ecografía abdominal por diarrea grado 3, se encontraron hallazgos de colitis izquierda por lo que se inicia tratamiento con metronidazol 500 mg cada 8h iv.

Los días posteriores trascurrieron con normalidad, la fiebre cesa, la mucositis y la diarrea mejoraron y en cuanto a la nutrición parenteral se le administra el 100% de los requerimientos necesarios (1700 Kcal/día y 1,3 g proteína/kg/día). El día +16 se retira la nutrición de manera gradual, continuando con el tratamiento farmacológico sin cambios.

Transcurridos 20 días postrasplante, ante la mejoría clínica se suspende toda la medicación y en el día +21 la paciente recibe el alta médica.

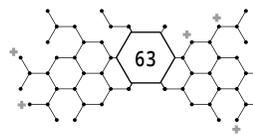
## DISCUSIÓN

El trasplante autólogo consiste en la utilización de la médula ósea o las células precursoras del mismo paciente. Antes de realizar la infusión de células precursoras al paciente, éste recibe altas dosis de QT (acondicionamiento) y/o radioterapia para destruir a las células que se están reproduciendo rápidamente en el cuerpo para dejar lugar a células nuevas y sanas. Como resultado, muchas células normales que se dividen rápidamente, incluyendo las células precursoras, también son destruidas durante el tratamiento. Por lo tanto, el “rescate” con células precursoras trasplantadas permite al paciente producir nuevas células sanguíneas para reemplazar a las que fueron destruidas durante el tratamiento. En este caso, el paciente recibió como QT de acondicionamiento altas dosis de melfalán (1), según el protocolo BEAM (2) a dosis de 140 mg/m<sup>2</sup> el día -1 previo a la infusión de precursores.



Después de la quimioterapia hay que cumplir procedimientos estrictos para el control de infecciones hasta que el sistema inmunitario recobre su funcionalidad. Es por ello que desde el ingreso del paciente se tienen en cuenta una serie de medidas profilácticas (según protocolo de hematología de nuestro hospital) en la fase precoz (día 0 a +100) entre la que se encuentra:

- Profilaxis de las infecciones bacterianas: la profilaxis antibacteriana sistémica se inicia cuando el paciente presente una cifra de neutrófilos  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  o a partir del día 0, lo que ocurra antes y se mantendrá hasta la resolución de la neutropenia o hasta el inicio de terapia antibiótica empírica por fiebre neutropénica (3). El antibiótico a utilizar será levofloxacino a dosis de 500 mg vía oral cada 24 horas (4). En caso de imposibilidad para la vo, se administrará iv. Como alternativa se usará ciprofloxacino 500 mg vo (o iv si intolerancia oral) cada 12 horas.
- Profilaxis antituberculosa: se realiza el test de la tuberculina (Mantoux) y lectura. En el caso de que el Mantoux sea positivo o tenga historia previa de Mantoux positivo, si no hay signos de tuberculosis activa y no ha recibido tratamiento previo, se debe iniciar profilaxis con isoniazida 300 mg/día vo durante nueve meses (junto con piridoxina).
- Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*: se debe iniciar tratamiento en la primera consulta pretrasplante. En caso de no haber sido así, se iniciará al ingreso del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se debe suspender este fármaco 48 horas antes de la infusión (última dosis el día -2 por la mañana, para evitar posibles efectos adversos sobre las células progenitoras infundidas). Esta profilaxis se hace con sulfametoxazol/trimetoprim 800/160 mg/12h vo diariamente. Tras el trasplante, cuando la cifra de granulocitos sea  $>1 \times 10^9/L$  durante tres días consecutivos se reiniciará el tratamiento a las dosis mencionadas anteriormente. Si no se puede iniciar el tratamiento antes del día +30 se debe comenzar tratamiento alternativo (pentamidina inhalada o dapsona). La profilaxis se mantendrá hasta los seis meses después de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor.
- Profilaxis frente a virus herpes simple (VHS) y virus varicela-zoster (VVZ) (5): se iniciará el primer día de acondicionamiento cuando la serología, previa al trasplante, sea positiva o negativa para VHS y positiva para VVZ, o positiva para VHS y negativa para VVZ. En el primer caso la profilaxis se mantiene hasta el día +30 del trasplante y el segundo hasta el

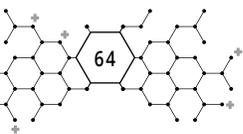


día +30 o hasta resolución de la mucositis. El tratamiento profiláctico se realiza con aciclovir 800 mg/12h vo o valaciclovir 500 mg vo cada 12 horas (en pacientes que estén recibiendo > 0,5 mg/kg/día de corticoides). En pacientes con < 40kg se administrará aciclovir 600 mg/12h vo o valaciclovir 250 mg vo cada 12 horas. En caso de incapacidad para la ingesta oral se administrará aciclovir 250 mg/m<sup>2</sup> iv cada 12 horas.

- Profilaxis de la infección por citomegalovirus (CMV): el método estándar de detección en este servicio es la PCR cuantitativa en plasma del ADN del CMV. La monitorización del CMV se realizará a partir del día +7 y se mantendrá al menos hasta el día +100 (durante el ingreso se hará bisemanal y en consulta una vez a la semana). El tratamiento profiláctico se inicia con ganciclovir. La profilaxis con ganciclovir iv se inicia tras el prendimiento del injerto a dosis de 5 mg/kg/12h durante 5 días y posteriormente cada 24h hasta el día +100. Por otro lado, altas dosis de aciclovir reducen el riesgo de infección por CMV y mejoran la supervivencia, si bien no produce un efecto sobre la incidencia de enfermedad por CMV. La administración de valaciclovir a dosis de 2 g/día frente a aciclovir oral a dosis de 800 mg cuatro veces/día, es más efectivo reduciendo la incidencia de infección por CMV (6).
- Profilaxis de las infecciones fúngicas: se utiliza fluconazol 400 mg/día (vo o iv) desde el ingreso hasta el día +75 en receptores PHs de donante adulto. En TPH autólogo se administrará fluconazol 200 mg/día (vo o iv) hasta la resolución de la neutropenia y/o de la mucositis. En pacientes con antecedente de aspergilosis probable o probada la profilaxis antifúngica se hará con voriconazol. En los pacientes con toxicidad hepática, se recomienda reducir la dosis de fluconazol o utilizar como terapia alternativa micafungina 50 mg/día iv. Si la situación clínica mejora, se puede reinstaurar el tratamiento con fluconazol.

Las complicaciones del trasplante pueden ser muchas y muy variadas en función de la enfermedad de base y situación en la que se encuentre, de la edad del paciente y estado basal, del tipo de trasplante o del tratamiento de acondicionamiento administrado.

Los trasplantes autólogos tienen como ventaja la ausencia de presentar enfermedad injerto contra huésped (EICH), siendo la principal limitación de los trasplantes alogénicos, por ejemplo. En cuanto a los fármacos utilizados, los



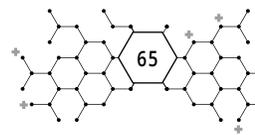
más frecuentes son los alquilantes (ciclofosfamida, melfalán, busulfán, tiotepa) por su amplia acción antitumoral, intensidad del efecto y mayor dificultad para generar resistencias. Otros fármacos utilizados son etopósido, carboplatino, cisplatino, arabinósido de citosina y carmustina. Debido a las elevadas dosis que se usan en los acondicionamientos de trasplante, estos fármacos pueden producir toxicidad a nivel extramedular, como mucositis y/o trastornos gastrointestinales pudiendo resultar graves (7,8). Estas toxicidades suelen aparecer en la fase postrasplante presentando una gran repercusión en el estado nutricional del paciente. En los casos graves en los que la ingesta por vía oral no sea posible o no se alcance el 60% de los requerimientos energéticos, deberá plantearse el inicio de nutrición parenteral (9).

Este tipo de pacientes tiene un elevado catabolismo proteico con importantes pérdidas de nitrógeno por orina, por lo que el objetivo nutricional será aportar requerimientos proteicos entre 1,5 y 2 g/kg/día, dependiendo de la fase de trasplante y las complicaciones asociadas, para conseguir un balance nitrogenado neutro o ligeramente positivo. En cuanto a las necesidades energéticas, el gasto energético basal podría calcularse con fórmulas estandarizadas como Harris-Benedict, Mifflin-St Jeor o Roza y Shizgal, entre otras, y multiplicarlo por un factor de estrés de 1,3-1,5 en estos pacientes para calcular el gasto energético total. El objetivo de actuar a nivel nutricional es mejorar la tolerancia al tratamiento, prolongar la supervivencia y proporcionar una adecuada calidad de vida.

Es importante conocer las posibles complicaciones que pueden experimentar estos pacientes y anticiparse en la profilaxis o tratamiento para disminuir su incidencia, gravedad y estancia hospitalaria.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

Problema	Aportación farmacéutica	Resultado
Mucositis grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Propuesta de prescripción de solución para mucositis.</li> <li>— Propuesta de cambio de medicación oral a intravenosa, en la medida de lo posible.</li> </ul>	<p>Intervención aceptada.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Se prescribió solución de mucositis c/8h después de las comidas y se elaboró en el Servicio de Farmacia.</li> <li>— Se cambió el aciclovir de vía oral a vía intravenosa.</li> </ul>

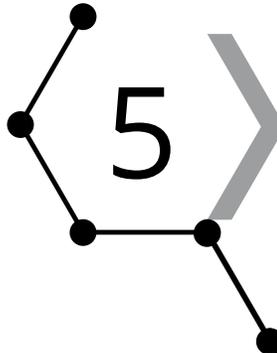


Problema	Aportación farmacéutica	Resultado
Leve alteración de la función hepática tras acondicionamiento	Adecuación de la profilaxis antifúngica.	Se inició profilaxis con micafungina y no con fluconazol tal y como indica el protocolo de profilaxis por resultar menos hepatotóxico.
Disminución de la ingesta	Asesoramiento en la prescripción de la nutrición parenteral.	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Samuels BL, Bitran JD. High-dose intravenous melphalan: a review. *J Clin Oncol* 1995; 13:1786-99.
2. Chopra R, Mc Millan AK, Linch S et al. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single center eight-year study of 155 patients. *Blood* 1993; 81: 1137-45.
3. Subramania AK. Antimicrobial prophylaxis regimens following transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24:344-9.
4. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005; 353:977-87.
5. Zaia J *et al.* Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation,* 2009;44:471-82.
6. Ljungman P, De la Camara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, Webster A et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002; 99: 3050-6.
7. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 290-315.
8. Rappaport AP, Watelet LF, Linder T et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2446-53.
9. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R et al. Nutritional Support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47: 3309-16.





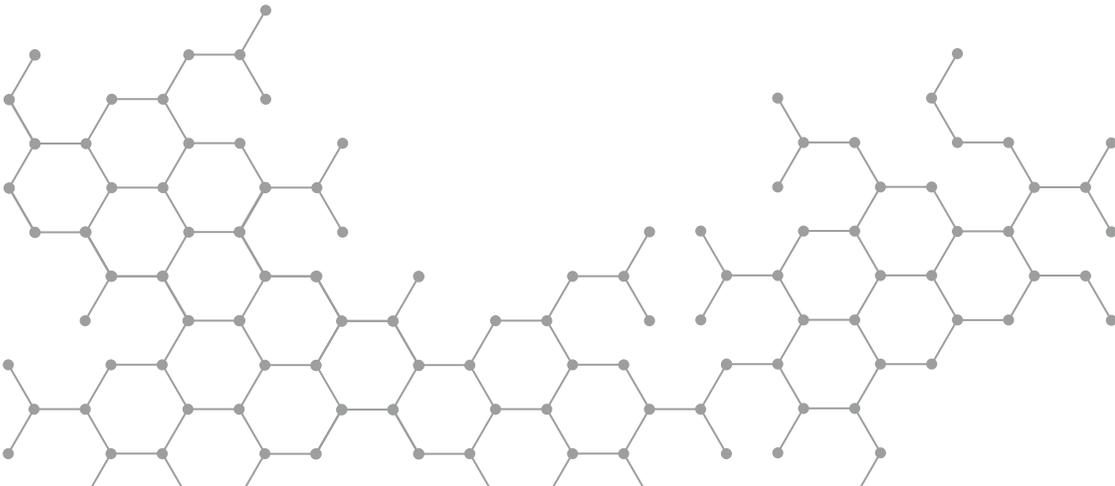
5 CASO  
CLÍNICO

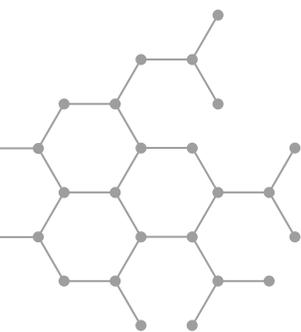
# SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Autoras: Agustina Ruiz Gómez  
María Sáez Garrido

Revisoras: Olga M<sup>a</sup> García Molina  
Celia M<sup>a</sup> González Ponce

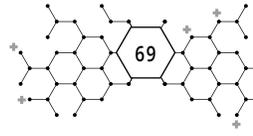
**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**







# 5 CASO CLÍNICO



## SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Autoras: Agustina Ruiz Gómez  
María Sáez Garrido  
Revisoras: Olga M<sup>a</sup> García Molina  
Celia M<sup>a</sup> González Ponce

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**

**PALABRAS CLAVE:** Linfocitosis Hemofagocítica, Herpesvirus Humano 4, Rituximab, Tocilizumab, Anakinra.

### ANTECEDENTES

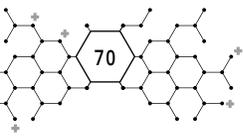
Varón de 70 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que ingresa por síndrome febril de cuatro días de evolución con alteración hepática (colestasis indolora y plaquetopenia) a cargo de Medicina Interna para descartar un origen infeccioso o hematológico.

Dos semanas antes del ingreso comienza con malestar general y pico de fiebre aislado, por lo que se aísla en domicilio por sospecha de COVID-19. Días previos al ingreso inicia de nuevo con fiebre de predominio vespertino (que no cede con antipiréticos), malestar general, sudoración y astenia.

Como antecedentes personales presenta hipertensión arterial esencial, dislipemia y diverticulosis colónica, con extirpación de dos adenomas.

Tratamiento ambulatorio:

- Candesartán/hidroclorotiazida 32/12,5 mg cada 24 horas.
- Rosuvastatina 5 mg cada 24 horas.



Niega inicio de nuevos fármacos o cambios en su tratamiento crónico. No realiza salidas del domicilio desde un mes antes del ingreso, aunque refiere viaje al extranjero, anterior a la declaración del estado de alarma, sin incidencias.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

— Pruebas de valoración objetiva:

- o Tensión arterial (sistólica 80-120 mmHg; diastólica 60-80 mmHg): 136/80 mmHg.
- o Temperatura (afebril < 37,5 °C): 37 °C.
- o Frecuencia cardíaca (70-90 lpm): 90 lpm.
- o Saturación de oxígeno (95-100%): 96%.
- o Analítica al ingreso (**Tabla 1 y 2**):

Cr (mg/dL) (0,7 - 1,2)	BT (mg/dL) (0,05 - 1,2)	BD (mg/dL) (0,1 - 0,2)	Ferritina (ng/mL) (30 - 400)	GOT (U/L) (5 - 40)	GPT (U/L) (5 - 41)	GGT (U/L) (10 - 71)	PCR (mg/dL) (0 - 0,5)
1,67	5,23	4,86	1997	178	220	603	6,28

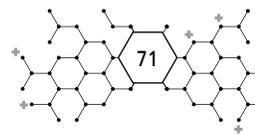
**Tabla 1.** Valores analíticos al ingreso (bioquímica).

Cr: Creatinina; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; TG: triglicéridos; GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; PCR: proteína C reactiva.

Hemoglobina (g/dL) (13,5 - 17,5)	Hematocrito (%) (41 - 53)	Plaquetas ( $\times 10^3$ / $\mu$ L) (150 - 350)	Leucocitos ( $\times 10^3$ / $\mu$ L) (4,5 - 11)	Neutrófilos ( $\times 10^3$ / $\mu$ L) (1,8 - 7,7)	Linfocitos ( $\times 10^3$ / $\mu$ L) (1 - 4)
15,6	45,4	86	17,34	5,93	6,87

**Tabla 2.** Valores analíticos al ingreso (hemograma).

- o PCR COVID-19: negativo.
- o Test rápido virus Influenza A/B: negativo
- o Serología vírica:
  - Virus hepatotropos, virus inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV): negativo.

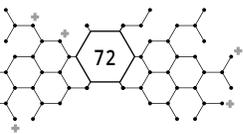


- Virus de Epstein-Barr (VEB): anticuerpos IgM e IgG frente al antígeno de la cápside viral positiva, con anticuerpos contra el antígeno nuclear de Epstein-Barr negativos, que indica infección primaria reciente por virus de Epstein-Barr. Carga viral en médula ósea: 27.536 copias/mL.

Día 4	Día 6	Día 11	Día 17
34.023 copias/mL	190.050 copias/mL	87.500 copias/mL	Indetectable

**Tabla 3.** Carga viral en plasma VEB.

- o Urocultivo: negativo.
- o Hemocultivo: *Staphylococcus epidermidis* (posible contaminante). Posteriores: negativos.
- o Ecografía abdominal urgente al ingreso: sin hallazgos ecográficos significativos.
- o Morfología de sangre periférica: se observan abundantes linfocitos de aspecto activado.
- o TC (cuello, tórax, abdomen y pelvis): múltiples adenopatías supra e infradiaphragmáticas. Leve esplenomegalia. Escasos nódulos pulmonares inespecíficos de contornos bien definidos.
- o Ecografía abdominal durante el ingreso: hepatomegalia. Leve ascitis multicompartimental.
- o Biopsia de adenopatía latero-cervical: Síndrome linfoproliferativo B polimorfo VEB+ asociado a hemofagocitosis.
- o Citometría de médula ósea: Médula sin hemofagocitosis y sin evidencia de infiltración por leishmanias o parásitos. No se observa infiltración linfoide o metastásica. No blastos. Hematopoyesis con cambios megalooblásticos/reactivos y severa hiperplasia plasmática de características reactivas, no neoplásica.
- o AngioTC (arterias pulmonares): sin hallazgos sugestivos de tromboembolismo pulmonar. Extensas áreas en vidrio deslustrado, con focos consolidativos y áreas de empedrado en parénquima pulmonar, sugestivos de distrés respiratorio agudo de probable etiología infecciosa, que asocia signos indirectos de sobrecarga de cavidades derechas.



— Pruebas de valoración subjetiva:

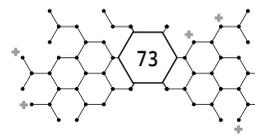
- o Exploración física al ingreso: consciente y orientado, buen estado general.
- o Cabeza y cuello: ictericia subconjuntival y aumento discreto de la glándula parotídea izquierda. Faringe hiperémica sin placas pultáceas ni hipertrofia amigdalar.
- o Tórax:
  - o Auscultación cardíaca (AC): rítmico, sin soplos.
  - Auscultación pulmonar (AP): murmullo vesicular conservado, buena ventilación bilateral, sin ruidos sobreañadidos.
  - Abdomen: blando y depresible, no se palpan masas ni organomegalias. No dolor abdominal, sin signos de irritación peritoneal.
- o Miembros inferiores: sin edemas. Lesiones antiguas de picadura en cara interna del tobillo derecha sin reacción local.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Infección por VEB.
- Síndrome hemofagocítico (HLH, por sus siglas en inglés) secundario a primoinfección por VEB.
- Síndrome linfoproliferativo B polimorfo VEB+ asociado a hemofagocitosis.
- Fibrilación auricular (FA).
- Infiltrados pulmonares bilaterales a estudio.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Plan de tratamiento	Inicio	Fin(2)
Dexametasona intravenosa (IV) 10 mg/m <sup>2</sup> /día durante dos semanas.	Día 4	Día 17
Inmunoglobulinas IV (IgIV) 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25 g/kg cada 48 horas).	Día 6	Día 16
Etopósido IV 150 mg/m <sup>2</sup> dos veces por semana, durante tres semanas (1).	Día 6	-
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6	-



Plan de tratamiento	Inicio	Fin(2)
Profilaxis antibacteriana y antifúngica: - Inicialmente: levofloxacin y fluconazol.	Día 6	Día 9
Rituximab IV 375 mg/m <sup>2</sup> una vez por semana.	Día 7	-
Profilaxis antibacteriana: - Modificación posterior a antimicrobianos de amplio espectro: meropenem, vancomicina y anidulafungina.	Día 10	-
Tocilizumab 600 mg IV: 2 dosis separadas 48 horas.	Día 12	Día 14
Dexametasona IV 5 mg/m <sup>2</sup> /día durante dos semanas.	Día 18	-
Anakinra 100 mg subcutáneo (SC), dosis única.	Día 19	-

**Tabla 4.** Plan de tratamiento prescrito por el Servicio de Hematología.

- (1) Dado el deterioro clínico del paciente y sus comorbilidades, se pauta una primera dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>; 2ª dosis: 150 mg/m<sup>2</sup>; 3ª dosis: 50 mg/m<sup>2</sup> (reducción de dosis por toxicidad hematológica).
- (2) El símbolo “-” hace referencia a que la fecha de fin del fármaco fue posterior a la fecha de fin de seguimiento. Último día de seguimiento: día 19.

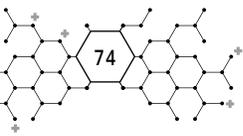
Además, se pauta:

- Amiodarona: por diagnóstico de FA.
- Digoxina: por diagnóstico de FA.
- Filgrastim 480 mcg SC cada 24 horas (inicio: día 16): por pancitopenia severa, manteniéndose hasta recuento absoluto de neutrófilos superior a 1000.
- Inicio de terapia continua de reemplazo renal (TCRR) por oligoanuria y disfunción renal.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

El paciente ingresa a cargo del Servicio de Medicina Interna, con un cuadro de colestasis indolora con febrícula, reactantes de fase aguda (RFA) elevados y linfocitosis, por lo que inicialmente se valoran diferentes diagnósticos:

- Falso negativo de COVID-19 con sintomatología inicial digestiva.
- Cuadro viral no COVID-19, como hepatitis viral con posible afectación parotídea.
- Ictericia orgánica.
- Descartar origen infeccioso o hematológico.



Debido a la persistencia de fiebre se extraen hemocultivos y se inicia tratamiento empírico con ceftriaxona IV 2g cada 24 horas. En los días posteriores continúa con un regular estado general, picos febriles, sudoración profusa, astenia e hiporexia, con empeoramiento progresivo de taquipnea y disnea. Se palpan diversas adenopatías cervicales de predominio en cadenas laterales, en cadena axilar derecha e inguinales de consistencia blanda y dolorosa a la palpación.

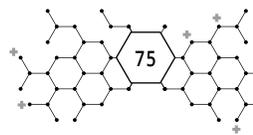
Tras la obtención de resultados en la serología compatibles con infección aguda por VEB, hiperferritinemia, trombopenia (**Tabla 5**) y persistencia de fiebre a pesar del tratamiento antibiótico, se realiza interconsulta al Servicio de Hematología por sospecha de HLH secundario a la primoinfección por VEB.

	Día 1	Día 2	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
<b>Ferritina</b> (30 - 400 ng/mL)	1997		7085	10219	9112		14991
<b>Triglicéridos</b> (30 - 150 mg/dL)		254	328				299
<b>Hemoglobina</b> (13,5 - 17,5 g/dL)	15,6	14	12,8	12,6	11,5	7,7	8,4
<b>Plaquetas</b> (150 - 350 x 10 <sup>3</sup> /μL)	86,00	84,00	60,00	46,00	32,00	32,00	28,00
<b>Neutrófilos</b> (1,8 - 7,7 x 10 <sup>3</sup> /μL)	5,93	5,00	4,82	5,63	7,36	5,70	4,25

**Tabla 5.** Valores analíticos durante el ingreso.

Después de ser valorado por Hematología y debido a la alta sospecha de HLH secundaria, se decide iniciar tratamiento con dexametasona IV 10 mg/m<sup>2</sup>/día, adicionando etopósido IV 50 mg/m<sup>2</sup> e IgIV 0,25 g/kg/48h dos días después. Como profilaxis antimicrobiana se pauta levofloxacino y fluconazol IV. Se solicita estudio medular y biopsia de las adenopatías para completar estudio que permita confirmar el diagnóstico. Tras el inicio de dexametasona, el paciente presenta mejoría clínica (afebril desde el inicio) a la vez que se produce un empeoramiento analítico (**Tabla 5**). Se suspende el tratamiento con ceftriaxona tras cumplir cinco días de tratamiento.

Se decide comentar el caso con la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por inicio de taquicardia y aumento de taquipnea, además del empeoramiento analítico progresivo (elevación de RFA, aumento de bilirrubinemia (a expensas



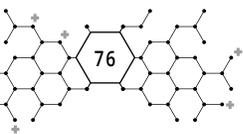
de la directa), hipertransaminasemia y plaquetopenia). En el electrocardiograma se objetiva FA con respuesta ventricular rápida y se decide su ingreso en la unidad para monitorización y vigilancia. Se realiza nuevo frotis de sangre periférica y serologías específicas, dado el antecedente epidemiológico de viaje al extranjero, que permiten descartar dengue, malaria u otras fiebres hemorrágicas.

Se solicita al Servicio de Farmacia (SF) la utilización de rituximab IV (375 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana) fuera de ficha técnica (FFT), autorizándose su uso en este paciente, con buena tolerancia. La situación clínica del paciente continúa deteriorándose progresivamente, presentando ictericia colúrica en aumento, astenia intensa, sarcopenia y disnea en reposo. A la exploración física se evidencia:

- AC: taquicardia, leve arritmia.
- AP: crepitantes bibasales con disminución del murmullo vesicular.
- Abdomen: distendido, con hepatomegalia dolorosa a la palpación.
- Extremidades: edema con fóvea en extremidades inferiores.

Cinco días después del ingreso en UCI, el paciente sufre insuficiencia respiratoria y en la radiografía de tórax se objetiva infiltrados pulmonares bilaterales, haciendo necesaria su intubación orotraqueal. En estos momentos, el paciente se encuentra en una situación crítica, presentando signos de fallo multiorgánico con insuficiencia renal, afectación hepática severa y trastornos hemodinámicos y metabólicos. Tras oligoanuria y disfunción renal se decide iniciar TCRR. Además, se modifica la pauta de tratamiento antimicrobiano empírica a meropenem, vancomicina y anidulafungina, por febrícula, elevación de RFA y persistencia de la pancitopenia. Se lleva a cabo la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina desde el SF, ajustando su pauta posológica a la situación clínica del paciente.

Tras la estabilidad clínica, se valora añadir a la terapia dirigida tocilizumab IV y ruxolitinib oral, al producirse una elevación exacerbada de IL-6, por lo que se solicita su autorización al SF como uso FFT. Aunque se autorizan ambos fármacos, se comienza con la administración de dos dosis de tocilizumab IV 600mg separadas 48 horas, produciéndose un descenso progresivo de IL-6 tras su administración (**Tabla 6**). Se decide valorar inicio de ruxolitinib posteriormente en función de la evolución clínica, aunque no se administró durante el periodo de seguimiento.



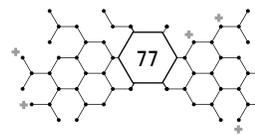
	Día 13	Día 14	Día 15	Día 16	Día 20	Día 23
<b>IL-6</b> (0 – 7 pg/mL)	1366	1213	1093	756,6	656,9	271,1

**Tabla 6.** Valores de IL-6 durante el ingreso.

Actualmente, el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, sin necesidad de drogas vasoactivas, manteniendo un mínimo nivel de sedación que permita una buena adaptación a la ventilación mecánica. Respiratoriamente, presenta una notable mejoría del intercambio gaseoso, además de radiológica. Por último, destaca una carga viral de VEB indetectable (**Tabla 3**), disminución de las adenopatías y recuperación leve de la pancitopenia, aunque continúa precisando mantenimiento de TCRR. Se plantea la opción de añadir anakinra a la terapia dirigida según su evolución, aunque los resultados de valores de IL-1 en sangre se retrasarían dos semanas.

## DISCUSIÓN

El HLH (o linfohistiocitosis hemofagocítica) es una respuesta inflamatoria exacerbada y patológica inducida por la hiperactivación de macrófagos y células T citotóxicas, además de la secreción masiva de citoquinas proinflamatorias. La forma primaria de la enfermedad, de origen genético, es frecuente en pediatría y es producida por mutaciones que afectan a la citotoxicidad linfocitaria y la regulación inmune. Por otra parte, la forma secundaria (adquirida), es habitual en adultos y suele desencadenarse por infecciones, neoplasias malignas o trastornos autoinmunes, en este último caso es denominado síndrome de activación macrofágica (SAM) (1). Las infecciones víricas, en concreto por el VEB, VIH, CMV o la gripe, suelen ser un precipitante común del HLH, aunque también pueden estar implicadas bacterias, parásitos u hongos (2). La mortalidad por HLH en adultos oscila entre el 20 y el 88%, generalmente como consecuencia de enfermedad refractaria, infecciones secundarias o progresión de la enfermedad desencadenante subyacente. La remisión parcial se produce en un 49% de los pacientes en las primeras cuatro semanas, mientras que la remisión total ocurre en el 27% (3). Los síntomas más característicos de este síndrome son fiebre recurrente, disfunción hepática, citopenias y un cuadro similar a la sepsis que puede progresar rápidamente a insuficiencia terminal de diferentes órganos (4).



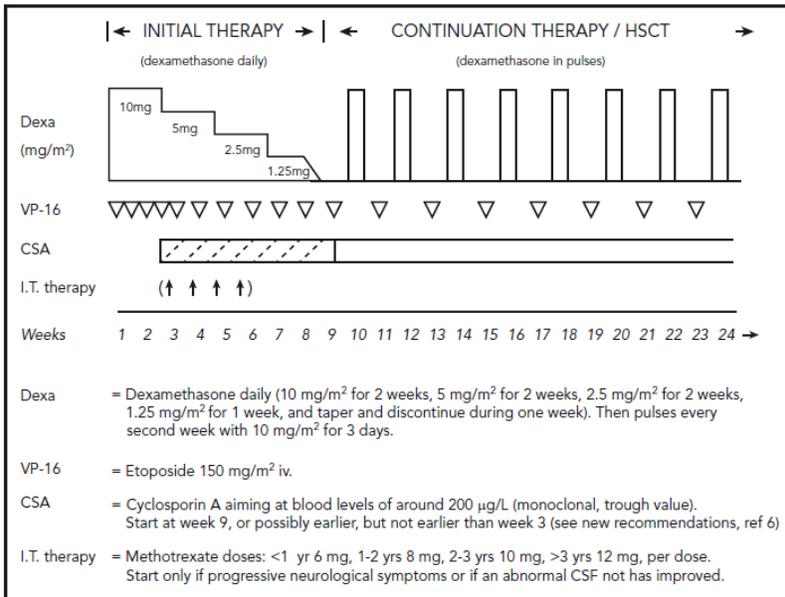
El diagnóstico en adultos se basa en los criterios diagnósticos de HLH-2004 (**Tabla 7**) y en el juicio clínico del facultativo según los datos recopilados en la historia clínica del paciente (5).

Criterios diagnósticos HLH-2004
Fiebre
Esplenomegalia
Citopenias (> 2 líneas afectadas en sangre periférica) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoglobina &lt; 90 g/L</li> <li>- Plaquetas &lt;100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>- Neutrófilos &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia <ul style="list-style-type: none"> <li>- Triglicéridos ≥ 265 mg/dL</li> <li>- Fibrinógeno ≤ 1,5 g/L</li> </ul>
Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos (sin evidencia de malignidad)
Mínima o nula actividad de células Natural Killer
Ferritina ≥ 500 µg/L
CD25 (receptor IL-2 soluble) ≥ 2400 U/mL

**Tabla 7.** Criterios diagnósticos HLH-2004.

Deben cumplirse cinco de los ocho criterios descritos en la **Tabla 7** para el diagnóstico de HLH. Sin embargo, en situaciones de elevada sospecha, podrá iniciarse la terapia dirigida para su tratamiento aunque no se cumplan los cinco criterios mínimos. La hiperferritinemia siempre debe ser motivo de sospecha de HLH en el diagnóstico diferencial.

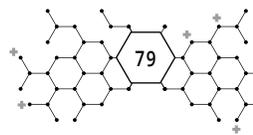
El tratamiento del HLH deberá tener dos enfoques diferentes que incluyan fármacos quimio e inmunoterápicos que disminuyan la inflamación, además de una terapia dirigida que elimine los desencadenantes de la enfermedad. El manejo del HLH se ha basado en la experiencia en la población pediátrica (protocolo HLH-94) (Figura 1) (6), siendo necesario individualizar la posología y duración del tratamiento en el paciente adulto. Se ha elaborado un algoritmo de tratamiento para pacientes adultos basado en dicho protocolo, en el que el tratamiento deberá adecuarse a la afección subyacente, al agente desencadenante del HLH, la gravedad y el curso clínico de la enfermedad. Además, las pautas de tratamiento en el adulto deberán ajustarse según los antecedentes y comorbilidades del paciente (5).



**Figura 1.** Protocolo HLH-94

Ante un paciente con diagnóstico de HLH, o con elevada sospecha clínica, es fundamental identificar el factor desencadenante del HLH, estableciendo una etiología primaria o secundaria. En el caso de tratarse de un HLH secundario a una infección por VEB la terapia dirigida consistirá en una adaptación del protocolo HLH-94, pudiendo limitar el tratamiento a pulsos de corticosteroides (adicionando opcionalmente IgIV) en los casos menos agresivos. En pacientes que experimentan un deterioro clínico rápido, se recomienda iniciar rápidamente tratamiento con etopósido (7) (8). Por otra parte, puesto que el VEB se replica en las células B, la adición de rituximab a la terapia dirigida con una pauta de 375 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana, durante dos o cuatro semanas, podría reducir la carga viral en pacientes con síndromes linfoproliferativos B asociados a VEB (9). Éste sería un uso fuera de indicación de rituximab. El uso de IgIV hasta 1,6 g/kg, repartido en dos o tres días, puede considerarse debido a su potencial actividad antiinflamatoria.

En los pacientes que reciban tratamiento para el HLH será importante la profilaxis antimicrobiana de amplio espectro contra *Pneumocystis jirovecii* y hongos, además de profilaxis antiviral, debido a que el tratamiento dirigido reduce los niveles de leucocitos (células T, B y granulocitos). Sin embargo, es necesario ree-



valuar la necesidad de dicha profilaxis y evitar mantener el tratamiento inmunosupresor de forma prolongada en pacientes con HLH en remisión, ya que el desarrollo de infecciones secundarias parece ser la principal causa de muerte además del HLH refractario al tratamiento (10).

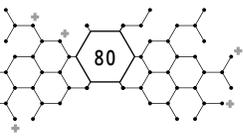
En el HLH asociado a infección por VEB son frecuentes las reactivaciones cuando se reduce la intensidad del tratamiento demasiado pronto, aunque normalmente responden cuando se intensifica de nuevo. En caso de un número elevado de copias de VEB mantenido, una infección por VEB crónica asociado a linfoma refractario/recidivante, se recomienda realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (5).

Adicionalmente, otras opciones de tratamiento de rescate, que supondrían un uso fuera de los indicados en ficha técnica, serían tocilizumab (anticuerpo anti-IL-6), ruxolitinib (inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2) y anakinra (anticuerpo anti-IL-1). El tocilizumab se ha utilizado en el síndrome de liberación de citoquinas inducido por el receptor de antígeno quimérico de células T (células CAR-T), síndrome de liberación similar al que se produce en el HLH. Por otra parte, la terapia de bloqueo de la actividad de IL-1 con anakinra se ha reportado en el HLH producido por SAM (5).

La evidencia disponible sobre la eficacia de los tratamientos de rescate en HLH refractaria o recidivante es limitada. Por tanto, la elección del tratamiento debe individualizarse en concordancia con la causa desencadenante más probable.

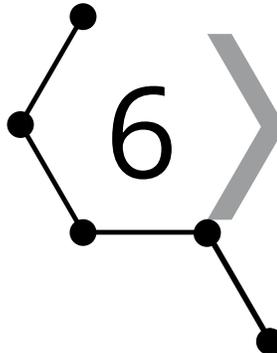
## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Validación de las prescripciones médicas (tratamiento quimioterápico, inmunomodulador, antiviral y profiláctico).
- Elaboración de informes de fuera de ficha técnica de rituximab, tocilizumab, ruxolitinib y anakinra para su aprobación por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.
- Monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina.
- Monitorización de la toxicidad farmacológica.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia, seguridad y efectos secundarios.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012;63:233-46.
2. Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12): 814-822.
3. Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2015; 126(19):2186-2192.
4. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Your critical care patient may have HLH (hemophagocytic lymphohistiocytosis). *Crit Care.* 2016;20(1):215.
5. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019 Jun 6;133(23):2465-2477
6. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5): 1508-1517.
7. Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol.* 2015;168(1): 63-68.
8. Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBVHLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(2): 103-109.
9. Chellapandian D, Das R, Zelle K, et al; EBV-HLH Rituximab Study Group. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* 2013;162(3): 376-382.
10. La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:190-6.



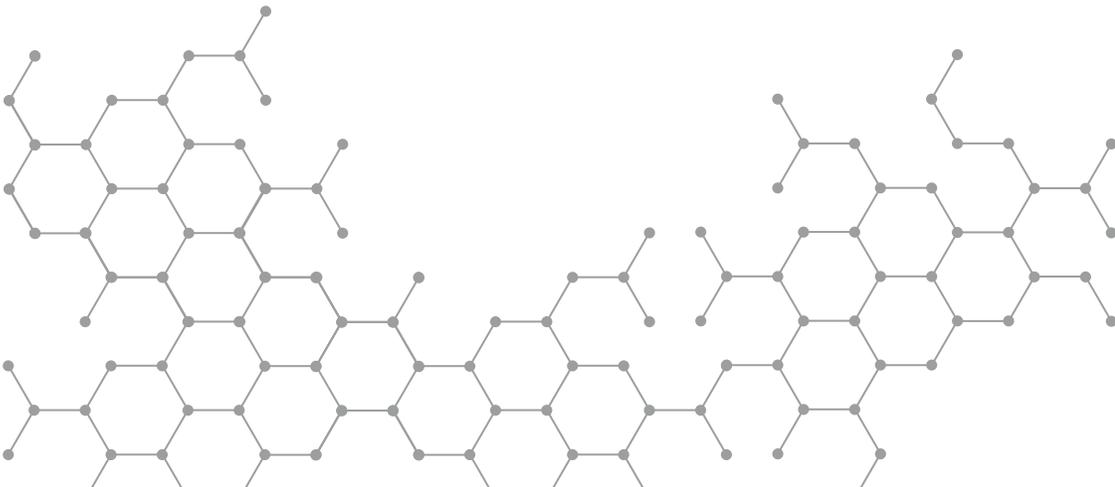
CASO  
CLÍNICO

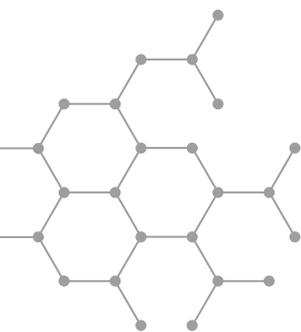
# N-ACETILCISTEÍNA Y PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

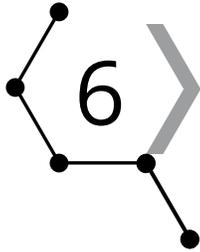
Autores: José Ángel Cano Molina  
Marta Díaz Ramón

Revisor: Juan José Fernández Ávila

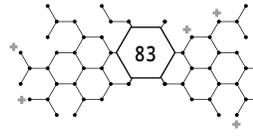
**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**







# CASO CLÍNICO



## N-ACETILCISTEÍNA Y PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

Autores: José Ángel Cano Molina  
Marta Díaz Ramón

Revisor: Juan José Fernández Ávila

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**

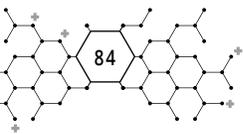
PALABRAS CLAVE: Púrpura, n-acetilcisteína, rituximab.

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 58 años sin antecedentes médicos-quirúrgicos de interés ni viajes al extranjero en los últimos dos años, sin alergias medicamentosas conocidas, que es trasladado desde otro centro tras constatar alteraciones analíticas y clínicas compatibles con un episodio de púrpura trombótica trombocitopénica.

Entre la clínica previa al traslado destaca astenia intensa, disnea y cefalea, mientras que los valores analíticos muestran niveles de hemoglobina y plaquetas muy inferiores al rango de referencia para un hombre adulto sin patologías asociadas, acompañado de un nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) por encima de los valores de referencia estándar.

Previamente al traslado también se realiza un frotis sanguíneo en el que se evidencia la presencia de un 12 % de esquistocitos, además el resultado del test de Coombs directo (TCD) es negativo.



## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Al ingreso en nuestro centro las pruebas de valoración muestran los siguientes hallazgos:

- La exploración física es prácticamente normal, el único dato destacable es la presencia de petequias en los miembros inferiores y febrícula. Por lo demás los niveles de tensión arterial (TA) son 150/87 mmHg, la frecuencia cardíaca (FC) es de 92 lpm, la saturación de oxígeno se encuentra al 99 %, y presenta buen estado general. No se palpan adenopatías periféricas, la auscultación cardíaca es rítmica y sin soplos, el abdomen es blando y depresible, sin megalias, y por último no hay hallazgos neurológicos que evidencien patología de este tipo.
- Los datos analíticos que se recogen en la siguiente tabla muestran los valores que eran anormales al ingreso.

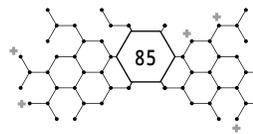
PARÁMETRO	VALOR	VALOR REFERENCIA
LDH	2508 UI/L	135 - 240 UI/L
Troponina T	83 ng/mL	< 0,1 ng/mL

- Los valores analíticos de coagulación fueron normales.
- En el frotis sanguíneo realizado se evidencia un 15 % de esquistocitos, y de esta forma se comprueba que el número se ha incrementado con respecto al frotis que se realizó antes del traslado.

En este momento se solicita realizar la determinación de la actividad de la enzima ADAMTS13, además de iniciar tratamiento con metilprednisolona a 1 mg/kg c/24h (60 mg c/24h).

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) con biomarcadores de mal pronóstico (LDH y troponinas elevadas)



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Al segundo día de ingreso la analítica muestra los siguientes valores alterados, confirmando así los valores de mal pronóstico de la PTT: LDH, troponinas y prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Troponina T cardíaca (92 ng/mL), NT-proBNP (365 pg/mL; valor de referencia: 125 pg/mL), hemoglobina (7,2 g/dL; valor de referencia 13,5 g/dL - 17,5 g/dL), reticulocitos (13,4 %; valor de referencia: 0,5 - 2,5 %), plaquetopenia, además de aparecer un recuento elevado de hematíes en orina y coluria en la misma.

Entre las medidas que se llevan a cabo en estos dos primeros días se encuentran:

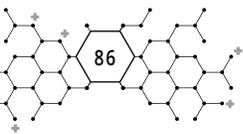
- Iniciar recambio plasmático (3 Litros/día)
- Interconsulta a UCI para canalizar vía de acceso venoso central
- Transfusión de dos concentrados de hematíes diarios
- Inicio de ácido fólico (presencia de niveles bajos) y alopurinol (ligera hiperuricemia) y continuar con la misma posología de metilprednisolona.
- Además, ya en el segundo día se decide plantear el uso de rituximab en primera línea por la afectación cardíaca.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el tercer día de ingreso se prescribe, y se solicita la autorización para su uso, rituximab semanal (375 mg/m<sup>2</sup>) y N-Acetilcisteína (NAC) IV diaria a dosis altas (150 mg/kg/día; en nuestro paciente 10 gramos/día).

En el quinto día de ingreso, y tras una dosis de rituximab y dos dosis de NAC, el paciente presenta mejor estado general a la exploración física, afebril, y refiere que la orina es casi clara en este momento sin ser evidenciada por el facultativo. Hasta este momento continúa también con el recambio plasmático de 3 L diarios.

Al siguiente día (día +6 de ingreso) en la analítica destaca una notable mejora en los valores de hemoglobina (10,7 g/dL), en el valor de LDH (405 UI/L) y el recuento de plaquetas se encuentra en notable ascenso (45000/mL). Además, el



paciente presenta mejor estado general, y a la exploración física no hay aspectos clínicos destacables.

Se reciben los resultados de la actividad enzimática de ADAMTS13, evidenciando un 0 % de actividad, y en el estudio de los anticuerpos anti-ADAMTS13 se presenta un elevado número de los mismos. Estas determinaciones confirman el diagnóstico inicial de púrpura trombocitopénica trombótica.

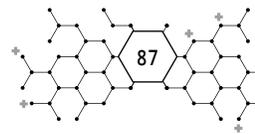
El tratamiento con NAC a altas dosis continúa hasta completar 10 días, y recibe una segunda dosis de rituximab en el día +10 de ingreso. Una vez que completa los 10 días de tratamiento con NAC se vuelve a realizar una nueva analítica que muestra valores prácticamente normales, recogidos en la siguiente tabla, evidenciando así una remisión completa del episodio de PTT.

PARÁMETRO	VALOR
Hb	11,9 g/dL
LDH	319 UI/L
Plaquetas	141000
Reticulocitos	4,5 %
Troponina T	9 ng/mL
NTproBNP	25 pg/mL

Durante los siguientes días los cambios en la farmacoterapia son los siguientes:

- Paso de NAC IV a vía oral (600 mg/12h)
- Paso de corticoides IV a vía oral (metilprednisolona IV a prednisona oral)
- Continúa con los recambios plasmáticos (3 L/día, descansando los fines de semana)

El paciente presenta en todo momento buen estado general, y durante el tiempo que resta hasta el mes que permanece ingresado, recibe otras dos dosis de rituximab, además de un total de 19 recambios plasmáticos. El paciente recibe el alta 29 días después del ingreso, y se realiza una última analítica que evidencia la práctica normalización de todos los niveles que se habían visto alterados: Hb: 12,9 g/dL; LDH: 235 UI/L; Plaquetas: 146.000/L; Troponina T cardíaca: 7 ng/mL; NTproBNP: 19 pg/mL.



Recibe el alta médica con el diagnóstico principal de PTT y como diagnósticos secundarios: déficit de ácido fólico, hiperuricemia, sinovitis bilateral de caderas y tromboflebitis superficial de antebrazo izquierdo. La sinovitis se evidenció durante todo el ingreso puesto que el paciente presentaba molestias y dolor en la cadera, y la tromboflebitis se produjo en el día +18 de ingreso, asociada a catéter que hubo que retirar.

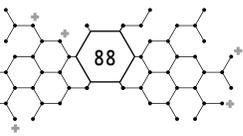
Al alta el tratamiento farmacológico prescrito fue el siguiente:

- Prednisona 30 mg/día durante 15 días, e ir disminuyendo semanalmente
- Omeprazol 20 mg/día, mientras dure el tratamiento con prednisona
- Ácido fólico 5 mg/día durante un mes
- Ácido acetilsalicílico 100 mg/día durante un mes
- Alopurinol 100 mg/día, de forma indefinida
- N-Acetilcisteína 600 mg/día, de forma indefinida

Hasta el momento, 6 meses después del episodio, el paciente no ha tenido recidiva, ni ningún problema médico asociado a la PTT. Continúa con controles analíticos y recomendaciones en el caso de sintomatología compatible, y estos controles se realizan cada vez más espaciados en el tiempo.

## DISCUSIÓN

La púrpura trombótica trombocitopénica es un trastorno microangiopático en el que los pacientes experimentan episodios agudos de trombosis microvascular, que puede dar lugar a complicaciones neurológicas y fallo multiorgánico si no se trata o se diagnostica adecuadamente. El episodio agudo de PTT se caracteriza normalmente por presencia de anemia hemolítica microangiopática, con niveles bajos de hemoglobina en sangre, trombocitopenia (1), y se asocia normalmente a un déficit en la desintegrina ADAMTS13, conocida también como proteasa de escisión del factor de von Willebrand (vWF). ADAMTS13 se encarga principalmente de degradar las formas multiméricas ultra grandes del vWF (ULVWF), que es la forma de almacenamiento del mismo, listo para ser liberado cuando la célula es estimulada. Debido a los fallos que se producen con ADAMTS13 se produce la atenuación parcial o total de la actividad del vWF, cuya principal función es promover el proceso de coagulación mediante distintas uniones.



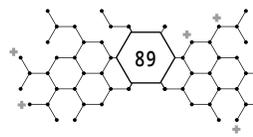
En la PTT debido a razones autoinmunes (presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13) o por mutaciones congénitas, se observa una disminución parcial o total de la actividad de ADAMTS13. Como resultado no se pueden escindir las ULVWF y el proceso de coagulación se desregula, y por tanto se producen procesos de adhesión plaquetaria espontánea y la consecuente formación de microtrombos. Otra característica es que a pesar de que los pacientes pueden presentar un único episodio de PTT, alrededor de un tercio de los pacientes presentan una o más recidivas tras la aparente remisión inicial (2).

La base del tratamiento de la PTT hasta el momento se basa en el recambio plasmático, proporcionando de esta forma la proteína ADAMTS13 funcional y eliminando los Ac-antiADAMTS13. Esta terapia posee un beneficio terapéutico bien establecido y ha reducido la tasa de mortalidad significativamente al 20 % (3). Sin embargo, la respuesta al recambio plasmático es impredecible y un porcentaje entre el 10-42 % de los pacientes no responden y requieren tratamiento adicional (4).

En relación al uso de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana, éste se basa en una serie de casos reportados de PTT refractaria que respondieron a rituximab desde el año 2002 (5), y posteriormente un grupo canadiense realizó un ensayo fase II (6) con el objetivo de determinar el papel de rituximab en la PTT. En este trabajo se evidenció que el uso de rituximab disminuía la probabilidad de recidivas con respecto al grupo control, acompañado de un incremento de la actividad de ADAMTS13. Se demostró que el uso semanal de rituximab asociado a la terapia estándar (plasmaféresis y corticosteroides) es bien tolerado, eficaz y seguro. A pesar de ello, la indicación de rituximab como tratamiento de la PTT no se recoge en ficha técnica, y por tanto se precisa de la autorización para su uso.

N-Acetilcisteína (NAC) es un agente antimucolítico utilizado para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas y congestivas, así como en dosis altas para la intoxicación por paracetamol. Pero el panorama cambió cuando hace unos años el grupo de trabajo liderado por Chen (7) postuló que NAC podía ser capaz de reducir el tamaño y la reactividad de ULVWF, siguiendo un mecanismo similar al que el fármaco realiza sobre las mucinas como antimucolítico, en el que reduce la cantidad de enlaces disulfuro consiguiendo así su acción.

Esta premisa, la demostraron tanto in vitro como in vivo, y en ambas la capacidad de actuar sobre los multímeros del factor de von Willebrand fue de-



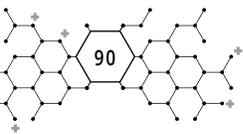
pendiente de la dosis de NAC. Se proporciona así una hipótesis científica para considerar NAC como un potencial tratamiento efectivo para PTT, siempre utilizado de forma complementaria a la terapia estándar con plasmaféresis y corticosteroides. Además, al tratarse de un fármaco disponible en los servicios de Urgencias su uso parece ser apropiado en situaciones en las que el recambio plasmático no está disponible de forma inmediata.

En cuanto a la posología, como los datos son limitados y mayormente basados en ensayos preclínicos y algunos casos aislados, se siguió la más comúnmente utilizada en la intoxicación por paracetamol (150 mg/kg) (7,8), puesto que proporciona datos de eficacia y seguridad adecuados.

Por tanto, nos encontramos ante una nueva posibilidad de tratamiento eficaz, disponible y económicamente favorable, pero los datos clínicos hasta el momento son escasos y es preciso un seguimiento continuado en el tiempo para vigilar posibles recaídas en los pacientes que reciben tratamiento con NAC para la PTT.

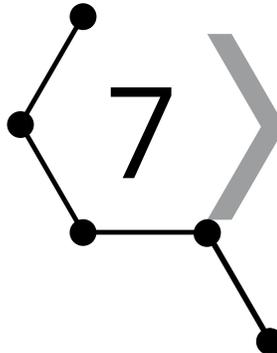
## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Informe de solicitud de autorización del uso fuera de ficha técnica de rituximab y NAC en esta indicación.
- Información farmacoterapéutica. Se realizó una búsqueda sobre el uso de NAC en PTT tras la validación del tratamiento, y comprobar que la prescripción de altas dosis no se correspondía con un caso de sobredosificación de paracetamol. Se contactó con el facultativo responsable para confirmar el uso del fármaco.
- Ajustar la prescripción electrónica adecuadamente, puesto que en este caso se debía usar la presentación de NAC disponible para la intoxicación por paracetamol (Hidonac® 200 mg/mL 25 mL), y se realizaron modificaciones ajustando la dosis y la posología para una correcta cumplimentación, además de esta forma el personal de enfermería pudiese registrar electrónicamente la administración de NAC.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en términos de seguridad y efectos secundarios.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Scully M, Blombery P. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*. 2014;15.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654–66.
3. Sarode R, Gottschall JL, Aster RH, McFarland JG. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Early and late responders. *Am J Hematol*. 1997;54(2):102–7.
4. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(25):3860–7.
5. Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: A report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol*. 2009;83(4):365–72.
6. Foley SR, Webert K, Arnold DM, Rock GA, Clark WF, Barth D, et al. A Canadian phase II study evaluating the efficacy of rituximab in the management of patients with relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int [Internet]*. 2009;75(SUPPL. 112):S55–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.629>
7. Chen J, Reheman A, Gushiken FC, Nolasco L, Fu X, Moake JL, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest*. 2011;121(2):593–603.
8. Zed PJ, Krenzelok EP. Treatment of acetaminophen overdose. *Am J Heal Pharm [Internet]*. 1999 Jun 1;56(11):1081–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajhp/56.11.1081>

A stylized number '7' is formed by a network of black dots connected by lines, resembling a molecular structure. To the right of the '7' is a large, grey, right-pointing chevron symbol.

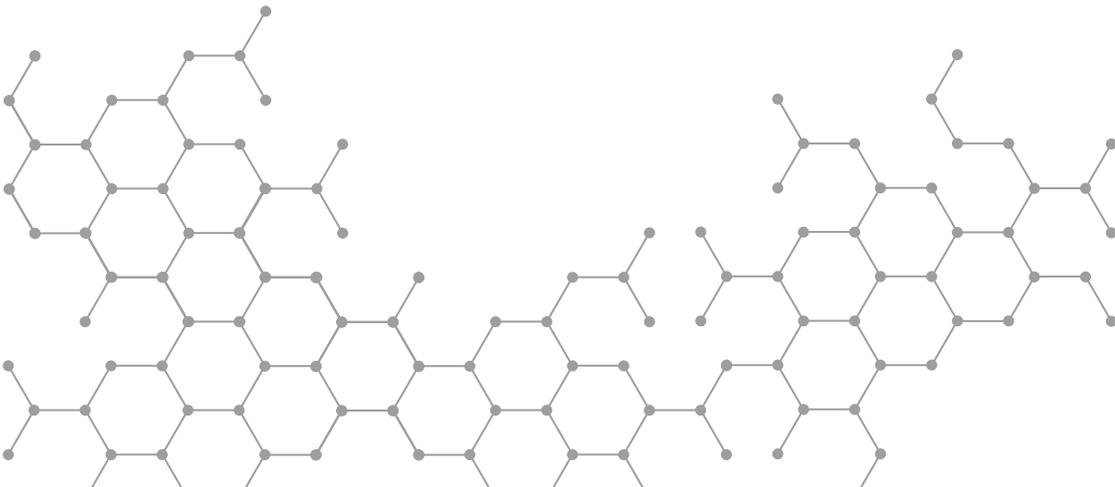
# CASO CLÍNICO

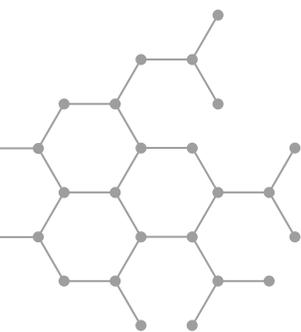
## LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTE EMBARAZADA. ADECUACIÓN DE DOSIS Y ANTIEMESIS

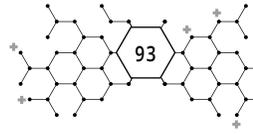
Autoras: Marta Díaz Ramón  
Ana Laorden Carrasco

Revisores: María Sacramento Díaz Carrasco  
Juan José Fernández Ávila

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**







## LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTE EMBARAZADA. ADECUACIÓN DE DOSIS Y ANTIEMESIS

Autoras: Marta Díaz Ramón  
Ana Laorden Carrasco

Revisores: María Sacramento Díaz Carrasco  
Juan José Fernández Ávila

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma de Hodgkin, gestación, quimioterapia, antieméticos.

### ANTECEDENTES

Mujer de 36 años sin alergias conocidas, gestante de 27 semanas. Situación basal adecuada a su edad. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria.

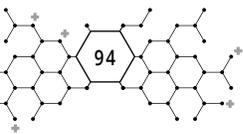
Es derivada a nuestro centro para estudio tras hallazgo de lesión ósea en pala ilíaca derecha en TAC de pelvis, compatible con lesiones metastásicas, plasmocitoma, tumor óseo de tipo osteosarcoma, condrosarcoma o proceso infeccioso.

Tras 6 meses de estudio, la paciente es diagnosticada de Linfoma de Hodgkin (LH) de tipo esclerosis nodular CD30+.

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

#### **PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS**

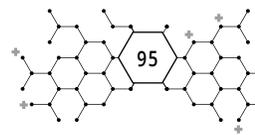
**Medidas antropométricas al diagnóstico:** peso 67,5 kg, talla 165 cm, SC 1,74 m<sup>2</sup>, IMC 24,79 kg/m<sup>2</sup>.



### *Evolución diagnóstica*

**TAC de pelvis inicial:** lesión osteolítica en pala derecha, de márgenes gruesos, escleroso, bien definida. Formaciones ganglionares aumentadas de tamaño en la cadena inguinal derecha.

- **(RM) con contraste:** lesiones óseas en ambos huesos ilíacos con características agresivas (afectación de tejidos blandos paracostales y masa más delimitada que ocupa espacio articular sacroilíaco izquierdo).
- **(BAG) de lesión sacro ilíaca derecha:** Fragmentos cilíndricos, abundantes en longitud y tamaño, que están constituidos sólo por hemátías. Se identifican algunas fibras musculares (variedad esquelética), que contienen una estructura vascular, de mediano calibre. En ninguna de las secciones practicadas, se han identificado hallazgos para el diagnóstico de neoplasia de ningún subtipo.
- **Ecografía de partes blandas y BAG con anestesia espinal (12 semanas de gestación, autorizada por obstetricia):** Tres grandes adenopatías inguinales derechas, de tamaño hasta 2 x 1 cm y una adenopatía pequeña de 0,8 x 0,4 cm inguinal izquierda. Se realiza BAG eco-guiada de la adenopatía más accesible sin complicaciones inmediatas. Resultado: En estos fragmentos, no se puede establecer el diagnóstico de neoplasia maligna linfoide, ni de otro subtipo.
- **RM de pelvis sin contraste:** Lesiones líticas pélvicas en pala ilíaca derecha y márgenes sacro ilíacos izquierdos, así como infiltración difusa acetabular izquierda (progresión radiológica en esta última localización respecto a TC anterior), a valorar etiología hematológica maligna. Aumento de tamaño de las adenopatías ilíacas e inguinales. Se ha realizado biopsia de adenopatía inguinal derecha el mismo día.
- **Ecografía de cuello:** Adenopatías laterocervicales bilaterales (nivel IV) de predominio izquierdo.
- **Cirugía menor:** Excisión y biopsia de adenopatías inguinales.
- **Biopsia de adenopatías inguinales:** ganglios linfáticos con hallazgos cito-morfológicos, y resultados inmunofenotípicos, de linfoma de Hodgkin clásico, subtipo esclerosis nodular.
- **Estudio inmunohistoquímico:** La población neoplásica no revela expresión para: CD20, CD79a y CD3. Expresa: **CD30**. Una subpoblación, de ellas, expresa: **CD15**. Sobreexpresa, de forma intensa nuclear: **p-53**



y también: **Ki-67**. No se identifica expresión para: EBER. Muestran expresión para: **bcl2**.

No se ha practicado PET/TAC o TAC toraco-abdominal por la gestación. Tampoco se ha realizado biopsia ósea al asumir las lesiones óseas pélvicas como tumorales.

- **Bioquímica general al diagnóstico:** Valores dentro de la normalidad, excepto: albúmina sérica 2,9 g/dL (3,5-5,2 g/dL).
- **Control de anemia (tabla 1) y hemograma al diagnóstico (tabla 2):**

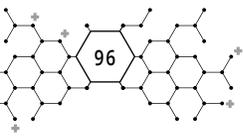
	Resultado	Valores de referencia
Hierro	*23 ug/dL	37-145 ug/dL
Ferritina	64 ng/dL	15-150 ng/dL
Transferrina	236 mg/dL	200-360 mg/dL
Índice de saturación de transferrina	*6.8%	24-40 %
Folato	10.4 ng/mL	3.8-16 ng/mL
Vitamina B12	*>20000 pg/mL	191-663 pg/mL

**Tabla 1.** Control anemia

	Resultado	Valores de referencia
Hemoglobina	*8,2 g/dL	12-16 g/dL
Hematíes	*3,1 x10 <sup>6</sup> /uL	4-5,2 x10 <sup>6</sup> /uL
Leucocitos	*12,78 x10 <sup>3</sup> /uL	4,5-11 x10 <sup>3</sup> /uL
Neutrófilos	*10,51 x10 <sup>3</sup> /uL	1,8-7,70 x10 <sup>3</sup> /uL
Linfocitos	1,79 x10 <sup>3</sup> /uL	1-4 x10 <sup>3</sup> /uL
Plaquetas	*372 x10 <sup>3</sup> /uL	150-350 x10 <sup>3</sup> /uL

**Tabla 2.** Hemograma

- **Marcadores tumorales (Ca 125, CEA y HE4):** normales. B2 microglobulina: 1,88 mg/L (0,9-2 mg/L).
- **Proteinograma normal.**
- **VSG** 56 mm/h (0-20 mm/h).
- **Serología:** VIH, VHB, VHC: negativas. Serologías toxoplasma, VEB, LUES, toxoplasma y CMV: negativas.
- **Índice de Hasenclever (IPS): 3.**



## PRUEBAS DE VALORACIÓN SUBJETIVAS

La paciente refiere coxalgia y dolor irradiado a pierna izquierda. En región inguinal derecha, se palpan importantes adenopatías no dolorosas.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- **DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:** Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular estadio IV-A. Índice de Hasenclever (IPS): 3.
- **DIAGNOSTICO SECUNDARIO:** Gestante de 27 semanas al diagnóstico.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Quimioterapia, esquema ABVD cada 28 días:

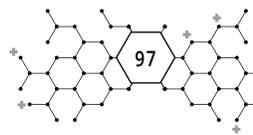
- Doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día: días 1 y 15.
- Bleomicina 10.000 UI/m<sup>2</sup>/día: días 1 y 15.
- Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup>/día: días 1 y 15.
- Dacarbacina 375 mg/m<sup>2</sup>/día: días 1 y 15.

Tratamiento de soporte:

- Dexametasona 8 mg IV: días 1 y 15.
- Ondansetrón 8mg IV: días 1 y 15.
- Dexametasona 8 mg oral: días 2 y 16.

Durante el ingreso para recibir el primer ciclo de tratamiento quimioterápico, con 27 semanas de gestación, tras resultados analíticos y detección de ferropenia, el día 1 del ciclo 1 se administra hierro IV. El día 2 del ciclo 1 se administra 2º dosis de Fe IV y se transfunden 2 concentrados de hematíes. Se prescribe hierro oral diario en forma de hierro sulfato 325 mg, que contiene 105 mg de Fe<sup>2+</sup>.

Además, se prescribe omeprazol 20 mg los días que toma dexametasona.



## EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente es derivada a nuestro hospital para estudio tras hallazgo de lesión ósea en pala ilíaca derecha en TAC de pelvis. Se realizaron pruebas de valoración objetiva que concluyeron un diagnóstico final de LH subtipo esclerosis nodular CD30+.

Durante el transcurso del estudio, la paciente queda embarazada y en el momento del diagnóstico definitivo se encuentra en la semana 26 de gestación. Esto hace que no sea posible la realización de un PET-TAC para el estadiaje.

A la hora de prescribir el tratamiento según el esquema habitual de 1ª línea, ABVD, el Servicio de Hematología contactó con el Área de Onco-hematología del Servicio de Farmacia (SF) para consensuar el descriptor de peso más adecuado para la dosificación (por el posible aumento del riesgo de toxicidad para el feto en caso de usar peso real), y la pauta de antiemesis profiláctica, al tratarse de una paciente embarazada, expresando dudas sobre el uso de ondansetrón.

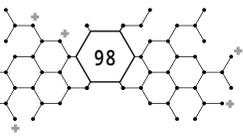
El SF recomendó dosificar por peso real y ajustar la dosis según vaya aumentando de peso la paciente en el embarazo.

Desde el SF, se valoró el ajuste del tratamiento de soporte según las recomendaciones antieméticas para gestantes. Se eliminó fosaprepitant del esquema de profilaxis habitual y se pautó ondansetrón y dexametasona vía IV en la fase aguda y dexametasona vía oral en la fase retardada.

La profilaxis antiemética sugerida para la fase aguda consistió en 8 mg de ondansetrón y 8 mg de dexametasona, previos a la quimioterapia. Para la fase retardada se aconsejó administrar 8 mg de dexametasona los días +2 y +16, salvo que el control fuera adecuado sin esta última dosis.

En la semana 27 de gestación, ingresa para la administración del primer ciclo de quimioterapia según el esquema ABVD. Se solicitó valoración por el Servicio de Ginecología para fijar fecha exacta de programación de parto y poder realizar PET-TAC de respuesta inicial.

Hasta el momento la paciente ha recibido 2 ciclos de quimioterapia, 4 dosis en total, dosificados con peso real, con excelente tolerancia y sin precisar antiemesis adicional.



## DISCUSIÓN

El LH es una neoplasia clonal de células B del centro marginal. Representa el 20-25% de todos los linfomas. La supervivencia en Europa a los 5 años tras el diagnóstico es superior al 80% y en España supera el 87%.

Se caracteriza por una baja proporción de células neoplásicas, conocidas como células de Hodgkin y Reed-Sternberg, que representan un 1-2% de la celularidad total, mientras que el resto de celularidad está compuesta por un infiltrado inflamatorio del microambiente tumoral de tipo reactivo y policlonal. Este hecho hace que el diagnóstico anatomopatológico del LH deba ser realizado sobre material histológico suficiente de biopsia, no siendo adecuado el material obtenido por PAAF.

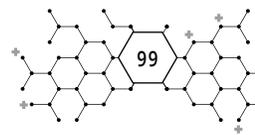
Existen 5 subtipos histológicos dentro del LH según la clasificación de la OMS: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos, depleción linfocítica y de predominio nodular. El más frecuente es la variante de esclerosis nodular (50-60%), predominando en mujeres jóvenes.

Los marcadores fenotípicos del LH por inmunohistoquímica son fundamentalmente positividad a CD30 y CD15.

La prueba diagnóstica “gold standard” recomendada para el estadiaje por su alta sensibilidad y especificidad es el PET-TAC, prueba contraindicada en el embarazo. La biopsia ósea en el estadiaje no es una recomendación generalizada, salvo casos individualizados como la no disponibilidad o contraindicación del PET-TAC.

Para la estratificación pronóstica se utiliza el sistema de estadiaje de Costwold, y se establece en función del estadio clínico: localizado (I y II) o avanzado (III y IV) y de la presencia o no de factores de riesgo, que permite categorizar a los pacientes con LH en 3 grupos: (A) enfermedad precoz sin factores de riesgo, (B) estadios intermedios o enfermedad precoz con factores de riesgo y (C) estadios avanzados.

En estadios avanzados (III-IV), los factores de riesgo, son los definidos en el Índice pronóstico internacional de Hasenclever (IPS) (tabla 3), siendo considerados de alto riesgo pacientes con score IPS > 4.



<b>Albúmina sérica &lt; 4 g/dL</b> (1 punto)
<b>Hemoglobina &lt; 10.5 g/dL</b> (1 punto)
<b>Sexo masculino</b> (1 punto)
<b>Enfermedad en estadio IV según la clasificación Ann Arbor</b> (1 punto)
<b>Edad ≥ 45 años</b> (1 punto)
<b>Recuento leucocitario ≥ 15.000/mm<sup>3</sup></b> (1 punto)
<b>Recuento de linfocitos &lt; 600/mm<sup>3</sup> o recuento leucocitario &lt; 8%</b> (1 punto)

**Tabla 3.** Índice pronóstico internacional de Hasenclever

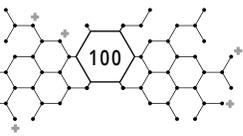
El abordaje terapéutico estándar en primera línea para el LH es el esquema quimioterapéutico ABVD, siendo la intensidad de este esquema dependiente de la extensión de la enfermedad y la presencia o no de factores de riesgo.

Para estadios avanzados (III o IV), el tratamiento recomendado es el esquema ABVD, con un plan terapéutico de 6 ciclos con la reevaluación precoz mediante PET (1).

El linfoma es uno de los cánceres más frecuentes en mujeres embarazadas, aunque su incidencia es muy baja. Existe poca información sobre el esquema óptimo para el tratamiento del LH en gestantes. El esquema ABVD es el más utilizado, ya que parece tener una toxicidad fetal reducida (2).

Avilés y colaboradores (3), informaron de diez casos en los que se usó el régimen ABVD para el tratamiento de LH durante el embarazo. Excluyendo un caso en el que hubo una reducción del crecimiento intrauterino, no hubo malformaciones ni complicaciones. Cardonick y Iacobucci (4), siguieron prospectivamente a nueve pacientes que recibieron ABVD. Se desarrolló una malformación menor, aunque es poco probable que fuera secundaria a la quimioterapia porque no fue administrada durante la organogénesis.

En cuanto a la farmacocinética, en las pacientes embarazadas se aconseja administrar dosis similares a las no embarazadas, basadas en el peso real, ajustando la dosis conforme aumentan de peso. Esto está justificado por el aumento del volumen sanguíneo (en casi un 50%) y el aumento del aclaramiento renal en gestantes, que puede disminuir las concentraciones activas de fármaco en comparación con las mujeres que no están embarazadas y que tienen el mismo peso (4).



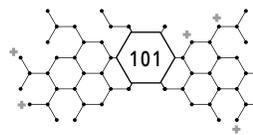
Los fármacos que componen el esquema ABVD tienen un poder emetógeno variado, la dacarbacina es muy emetógena, la doxorubicina es moderadamente emetógena, y la vinblastina y la bleomicina son mínimamente emetógenas.

Es por ello que la pauta antiemética de elección es la de quimioterapia muy emetógena que, en el protocolo consensuado por el SF con los Servicios de Oncología y Hematología del hospital, contiene fosaprepitant, dexametasona y ondansetrón en la fase aguda y dexametasona en la fase retardada, como se refleja en la tabla 4 (5).

Esquema ABVD cada 28 días	
DIA 1	DIA 15
<i>Fosaprepitant 150 mg IV</i>	<i>Fosaprepitant 150 mg IV</i>
<i>Dexametasona 12 mg IV</i>	<i>Dexametasona 12 mg IV</i>
<i>Ondansetrón 8 mg IV</i>	<i>Ondansetrón 8 mg IV</i>
<b>Doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día</b>	<b>Doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/día</b>
<b>Bleomicina 10.000 UI/m<sup>2</sup>/día</b>	<b>Bleomicina 10.000 UI/m<sup>2</sup>/día</b>
<b>Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup>/día</b>	<b>Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup>/día</b>
<b>Dacarbacina 375 mg/m<sup>2</sup>/día</b>	<b>Dacarbacina 375 mg/m<sup>2</sup>/día</b>
DÍA 2	DÍA 16
<i>Dexametasona 8 mg vo</i>	<i>Dexametasona 8 mg vo</i>
DÍAS 3 y 4	DÍAS 17 y 18
<i>Dexametasona 8 mg/12h vo</i>	<i>Dexametasona 8 mg/12h vo</i>

**Tabla 4.** Esquema ABVD

Sin embargo, en gestantes, no se aconseja el uso de inhibidores de NK1, por disponer de menor experiencia de uso; la dexametasona en cursos cortos se considera segura, especialmente fuera del primer trimestre; y el ondansetrón sería el fármaco de elección, a diferencia de su uso en la emesis gravídica, donde no se recomienda su uso. Las modificaciones propuestas se basaron, además, en la experiencia previa del centro, con casos similares donde se obtuvo buen control, con esta misma aproximación (6).



## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Recomendación del uso del peso real para la dosificación del tratamiento quimioterápico, para mantener la efectividad, en un contexto en el que la farmacocinética se ve modificada sustancialmente y no estaría justificado el uso de otro descriptor de peso para evitar la toxicidad fetal.
- Ajuste del tratamiento antiemético a la situación de gestación de la paciente, en función de la bibliografía y la experiencia previa del centro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Solano Vercet, C, Sureda Balari, A, Ríos Herranz, E, Casanova Espaniosa, M, Contento Gonzalo, A, Cruz Díaz, A.J, et al. Guía de Práctica Clínica Linfoma de Hodgkin Clásico: Actualización en abordaje diagnóstico y terapéutico de paciente adulto. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2019. [Accedido: 28/04/2020] Disponible en: file:///D:/Users/Usuario/Downloads/Guia\_de\_Practica\_Clinica\_Linfoma\_de\_Hodgkin\_Clasico%20(1).pdf
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2020 [Internet]. [Accedido: 28/04/2020] Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf)
2. Bachanova, V, Connors, J. M. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2008 [Accedido 28/04/2020] (1); 33-34. Disponible en: <https://ashpublications.org/hematology/article/2008/1/33/95839/How-Is-Hodgkin-Lymphoma-in-Pregnancy-Best-Treated>
3. Aviles A, Niz J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. Med Pediatr Oncol. 1988;16:3-6.
4. Cardonick, E, Iacobucci, A. Use of chemotherapy during human pregnancy. The lancet oncology [Internet]. 2004 [Accedido 28/04/2020];5(5):283-291. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470204504014664/fulltext>
5. IBM Micromedex [Base de datos en Internet]. [Fecha de consulta: 28/04/2020] Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>



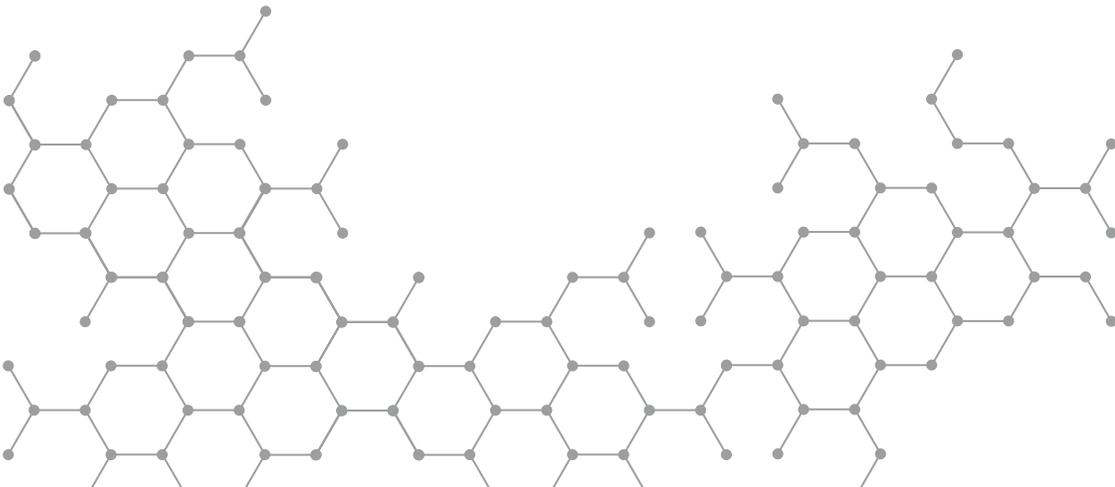


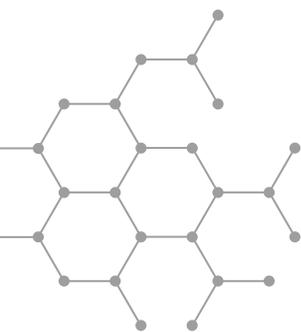
# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED REFRACTARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

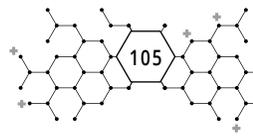
Autores: Ana Laorden Carrasco  
José Ángel Cano Molina

Revisor: Vicente Arocas Casañ

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**







## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED REFRACTARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Ana Laorden Carrasco  
José Ángel Cano Molina

Revisor: Vicente Arocas Casañ

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**

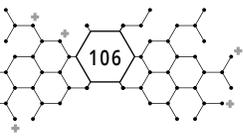
PALABRAS CLAVE: EICH agudo, use off label, tratamiento EICH.

### ANTECEDENTES

Varón de 51 años. Sin alergias medicamentosas. Dislipémico. Hipertenso. Diagnosticado, en octubre de 2016, de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica Ph+, recibiendo tres líneas de tratamiento con inhibidores de la tirosina kinasa (dasatinib y nilotinib ambos con pérdida de respuesta tras un año de tratamiento; y ponatinib con progresión tras seis meses).

Tras progresión, en octubre de 2019, fue sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) de donante no emparentado con incompatibilidad AB0 recibiendo acondicionamiento con ciclofosfamida, busulfán e inmunoglobulina antitimocítica (CyBuATG). El paciente recibió profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) con inmunosupresores (ciclosporina y metotrexato) y vedolizumab (dentro de un ensayo clínico).

En el día +40 post TPH el paciente ingresó en este centro procedente de otro hospital por cuadro de diarrea.



## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Pruebas de valoración subjetiva en el momento del ingreso:

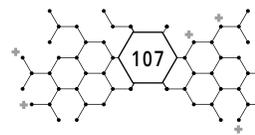
- Dolor abdominal y ruidos
- Debilidad
- Sarcopenia
- Ictericia subconjuntival

Pruebas de valoración objetiva durante los primeros días de ingreso:

- TA: 110/73 mmHg; FC: 91 ppm; T<sup>a</sup>: 37,3°C; Sat O<sub>2</sub>: 91%; Peso: 63,8 kg (basal 69 kg).
- Colonoscopia. Juicio diagnóstico: EICH ileocólica.
- Biopsias de intestino delgado y colon. Diagnóstico:
  - 1) Biopsias de intestino delgado y grueso con EICH, grado 2.
  - 2) Adenoma tubular con signos de EICH asociado.
- TAC abdominal. Conclusión: Hallazgos compatibles con enterocolitis. El diagnóstico diferencial incluye EICH intestinal vs etiología infecciosa por citomegalovirus (CMV). Consolidaciones atelectásicas en bases pulmonares y lóbulos. Pequeñas opacidades en lóbulo inferior derecho inespecíficas, probable bronquiolitis infecciosa vs aspirativa.
- PCR CMV (Carga Viral): 6.579 copias/mL

Analítica:

Valor parámetro	Rango normalidad
Calprotectina fecal >1500 ug/g heces	(0,0 - 50,0)
Creatinina: 1,49 mg/dL	(0,70 - 1,20)
Proteína C Reactiva: 31,27 mg/dL	(0,00 - 0,50)
Procalcitonina: 4,06 ng/mL	(0,00 - 0,50)
Hemáties: 2,6 x10 <sup>6</sup> /uL	(4,5 - 5,9)
Hemoglobina: 8,0 g/dL	(13,5 - 17,5)
Hematocrito: 23,9 %	(41,0- 53,0)
Volumen corpuscular medio: 90 fL	(80,0 - 100,0)
Plaquetas: 157,0 x10 <sup>3</sup> /uL	(150,0 - 350,0)



Valor parámetro	Rango normalidad
Leucocitos: 11,80 x10 <sup>3</sup> /uL	(4,50- 11,00)
Neutrófilos: 9,86 x10 <sup>3</sup> /uL (83,50 %)	(1,80- 7,70)
Linfocitos: 0,75 X10 <sup>3</sup> /uL (6,40 %)	(1,00 – 4,00)
Monocitos: 1,12 X10 <sup>3</sup> /uL (9,50 %)	(0,00 – 0,80)
IgG sérica: 435 mg/dL	(650 – 1800)
IgA sérica: 151 mg/dL	(70 – 400)
IgM sérica: 21,4 mg/dL	(40 – 275)

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

- EICH aguda gastrointestinal y hepática.
- AloTPH de donante no emparentado (DNE) por LMC en respuesta molecular tras trasplante.

### DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

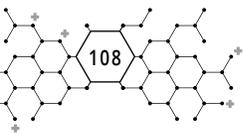
- Reactivación CMV.
- Hipogammaglobulinemia.
- Anemia y trombopenia.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### 1. EICH:

- Metilprednisolona 2 mg/kg/día iv durante cinco días (posteriormente prednisona 60 mg cada 12h vo).
- Fotoaféresis extracorpórea (4 sesiones).
- Ruxolitinib 10 mg cada 12h vo durante dos días.
- Micofenolato iv 1000 mg cada 8h durante siete días.
- Etanercept sc 0,4 mg/kg dos veces por semana durante dos semanas.
- Nutrición parenteral total durante 29 días.

### 2. Reactivación CMV:



- Ganciclovir 5 mg/kg cada 12h iv durante 18 días (pauta de mantenimiento 5 mg/kg/día).
- 3. Reactivación del virus de Epstein Barr:
  - Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv una dosis única.
- 4. Hipogammaglobulinemia:
  - 25 gramos de inmunoglobulinas endovenosas semanales durante cinco semanas.
- 5. Anemia y trombopenia severa:
  - Transfusiones de concentrados de hematíes y de plaquetas irradiados.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

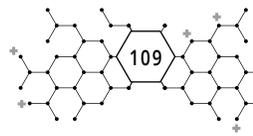
El paciente fue ingresado en el hospital 40 días después del TPH por dolor abdominal difuso y deposiciones diarreicas (4-5 al día) líquidas, amarillentas, con moco que comenzaron 3 días antes del ingreso. Se encontraba en pauta de descenso de corticoides (que suspendió el día previo) por sospecha de EICH cutáneo que no se confirmó.

Al ingreso, se procedió al estudio de la diarrea realizando una colonoscopia con biopsia y ante sospecha clínica de EICH, se inició tratamiento con metilprednisolona 2 mg/kg/día y nutrición parenteral total obteniéndose una respuesta completa, por lo que, tras cinco días de tratamiento, se cambió a prednisona 60 mg cada 12h con respuesta transitoria de las deposiciones.

El día +56 reapareció la sintomatología digestiva, apareciendo de nuevo las deposiciones diarreicas, por lo que se solicitó tratamiento de segunda línea con fotoaféresis extracorpórea que tras cuatro sesiones, se suspendió por respuesta parcial asociando, además, anemia y trombopenia.

Tras esta falta de respuesta, se solicitó, a través del Servicio de Farmacia, a la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT) la autorización de ruxolitinib 10mg cada 12h como tratamiento fuera de ficha técnica para el EICH. El paciente inició tratamiento con este fármaco en el día +89 y lo suspendió tras tres días de tratamiento debido a una hemorragia digestiva alta, con imposibilidad de administración por vía oral.

Ante la necesidad de utilización de fármacos exclusivamente intravenosos, el día +93 se inició tratamiento con micofenolato iv 1000 mg cada 8h sin mejoría clínica.



Tras cuatro líneas de tratamiento, sin respuesta clínica relevante, en el día +100 se solicitó una quinta línea de tratamiento para el EICH con etanercept sc 0,4 mg/kg dos veces por semana, fuera de las indicaciones aprobadas en su ficha técnica.

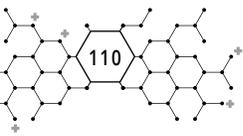
Ese mismo día, en el contexto de la EICH gastrointestinal y hepática, y los aislamientos microbiológicos observados, el paciente presentó deterioro respiratorio con SatO<sub>2</sub> basal del 80%, con respuesta a O<sub>2</sub> en mascarilla, junto con episodios ocasionales de diarrea con restos hemáticos, presentado meLENas tras transfusión de 1 pool de plaquetas. Por este motivo fue ingresado en UCI. Tras varios días de ingreso en UCI y con persistencia de la clínica digestiva derivada del EICH, a pesar de cinco líneas de tratamiento, se produjo un empeoramiento clínico-analítico con fracaso hepático agudo y el paciente resultó ser *exitus*.

## DISCUSIÓN

La EICH aguda y crónica es un trastorno multisistémico relacionado con el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La EICH se produce cuando las células inmunes trasplantadas de un donante no idéntico (el injerto) reconocen al receptor del trasplante (el huésped) como extraño, iniciando de este modo una reacción inmune que causa la enfermedad en el receptor del trasplante. La EICH se ha dividido clásicamente en variantes agudas y crónicas basadas en el momento de inicio utilizando un punto de corte de 100 días (1). Sin embargo, esta división convencional ha sido cuestionada por el reconocimiento de que se pueden producir síntomas de EICH aguda y crónica fuera de estos períodos designados. Esta observación ha conducido a un mayor uso de los hallazgos clínicos, en lugar de un período de tiempo establecido, para diferenciar entre la EICH aguda y crónica.

Las manifestaciones clínicas típicas de la EICH crónica incluyen la implicación de la piel, que se asemeja al liquen o a las manifestaciones cutáneas de la esclerodermia con la mucosa oral seca con ulceraciones y esclerosis del tracto gastrointestinal asociándose, además, un aumento de la concentración de bilirrubina en suero.

El tratamiento habitual (2) de la EICH son glucocorticoides, siendo el más usado la metilprednisolona. La beclometasona oral, un glucocorticoide no ab-

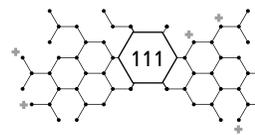


sorbible, es empleada en la mayoría de pacientes con complicaciones GI. Los esteroides tópicos pueden ser aplicados para un mayor control de las lesiones cutáneas.

La refractariedad a esteroides se definió como una enfermedad progresiva o con respuesta mixta después de 7-14 días de tratamiento de primera línea: sin respuesta o con enfermedad estable después de 10 días o progresión de la respuesta parcial inicial después de 10 días de tratamiento. Para los pacientes con EICH aguda resistente a glucocorticoides, se requieren tratamientos de segunda línea, pero generalmente son menos exitosos que los glucocorticoides. Estos incluyen micofenolato de mofetilo, etanercept, alfa-1 antitripsina, fotoaféresis, células del estroma mesenquimatoso, sirolimus y pentostatina (3).

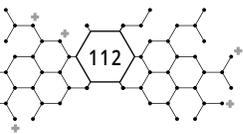
Ruxolitinib es un inhibidor de la señal JAK 1-2 lo cual resulta en una reducción de la proliferación de las células T y la supresión de la producción de citoquinas proinflamatorias. Ruxolitinib está indicado (4) para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial. También está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. La evidencia de ruxolitinib en EICH, procede de estudios retrospectivos. En un estudio (5) retrospectivo, realizado en 19 centros de trasplante de células madre de Europa y Estados Unidos, se recogieron los resultados de 95 pacientes que habían recibido ruxolitinib como terapia de rescate para SR-EICH (refractario a corticoides). Los pacientes fueron clasificados como EICH agudo [SR-aEICH (n=54)] o EICH crónico [SR-cEICH (n=41)]. El número medio de terapias previas fue de tres, tanto para SR-aEICH (1-7) como para SR-cEICH (1-10). La tasa de respuesta global fue del 81,5% (44/54) para SR-aEICH incluyendo 25 respuestas completas (46,3%), y 85,4% (35/41) para SR-cEICH. De los pacientes que respondieron a ruxolitinib, la tasa de recaída fue del 6,8% (3/44) y 5,7% (2/35) para SR-aEICH y SR-cEICH, respectivamente. La supervivencia a los 6 meses fue del 79% y 97,4% para SR-aEICH y SR-cEICH, respectivamente. Se observaron citopenia y reactivación de citomegalovirus durante el tratamiento con ruxolitinib, tanto en pacientes SR-aEICH (30/54, 55,6% y 18/54, 33,3%) como con SR-cEICH (7/41, 17,1% y 6/41, 14,6%).

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por



tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino. Es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Está aprobada su indicación (6) en: Artritis reumatoide, Artritis idiopática juvenil, Artritis psoriásica, Espondiloartritis axial, Espondilitis anquilosante, Espondiloartritis axial no radiográfica, Psoriasis en placas y Psoriasis pediátrica en placas. Se administra vía subcutánea una o dos veces por semana y se dispensa desde la unidad de pacientes externos si el paciente no está hospitalizado. La evidencia existente para etanercept en el tratamiento del EICH proviene de varios ensayos fase II con resultados positivos. En un ensayo (7) fase II, se trató a pacientes con EICH de inicio reciente con metilprednisolona (2 mg/kg/día) más etanercept (0,4 mg/kg SC dos veces por semana) en un ensayo piloto para establecer la seguridad de etanercept en EICH (n = 20) y un ensayo de extensión fase II con los mismos criterios de inclusión y exclusión (n = 41). Se compararon los resultados con los de sus pacientes contemporáneos con EICH (n = 99) cuya terapia inicial era sólo esteroides. Los grupos fueron similares con respecto a la edad, el acondicionamiento, el donante, el grado de coincidencia de HLA y la gravedad de la EICH al inicio. Se usó profilaxis antibiótica con norfloxacin o levofloxacin más fluconazol o voriconazol. Los pacientes tratados con etanercept tenían más probabilidades de lograr respuesta completa (RC) tras 28 días que los pacientes tratados con esteroides solos (69% frente a 33%;  $p < 0.001$ ). Esta diferencia se observó en receptores de HCT de donantes relacionados (79% frente a 39%;  $P = 0.001$ ), y en donantes no relacionados (53% frente a 26%;  $P < 0.001$ ). Los niveles plasmáticos de TNFR1, un biomarcador para la actividad de la EICH, se elevaron al inicio de la EICH y disminuyeron significativamente solo en pacientes con RC. La tasa de RC más alta observada en aquellos que recibieron etanercept se tradujo en una supervivencia significativamente superior a los 100 días después del inicio del tratamiento (82 versus 66%). Las tasas de infección durante los primeros 100 días de tratamiento para la infección bacteriana, viral o fúngica invasiva fueron similares para los dos grupos de tratamiento.

En cuanto a la evidencia (8) de micofenolato mofetilo en EICH, se diseñó un ensayo aleatorizado doble ciego multicéntrico de fase 3 para evaluar si el micofenolato mofetilo (MMF) más los corticosteroides, eran superiores a los corticosteroides solos como terapia inicial para la EICH aguda. Los pacientes con EICH aguda recientemente diagnosticada fueron aleatorizados para re-



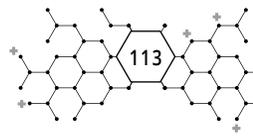
cibir prednisona con MMF o con placebo. El punto final primario fue la supervivencia libre de EICH aguda o crónica en el día 56 después del inicio de la terapia. Se realizó un análisis intermedio planificado después de 235 pacientes (de 372): 116 MMF, 119 placebo. Las características basales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento, incluida la distribución de grados y órganos de la EICH. La supervivencia libre de EICH en el día 56, la incidencia acumulada de EICH crónica a los 12 meses, la supervivencia general, la reactivación del virus de Epstein-Barr, las infecciones graves y potencialmente mortales, la recaída a los 12 meses y la calidad de vida fueron similares. Por lo tanto, la adición de MMF a los corticosteroides como terapia inicial para la EICH aguda no mejora la supervivencia sin GVHD en comparación con los corticosteroides solos.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Elaboración de informe para la validación de solicitud de utilización de ruxolitinib, etanercept, micofenolato mofetilo y rituximab en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica y tramitación para su autorización por Dirección Médica y la Comisión Regional de Farmacia.
- Validación y dispensación del tratamiento prescrito al paciente durante su periodo de hospitalización.
- Validación y preparación de mezclas intravenosas (ganciclovir y rituximab).
- Notificación de las RAM aparecidas (plaquetopenia por ruxolitinib)
- Elaboración de la NPT.

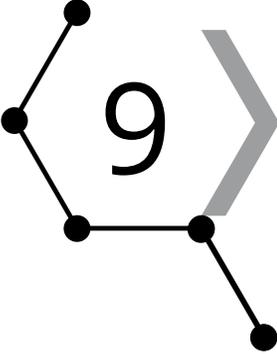
## BIBLIOGRAFÍA

1. Vigorito, A. C., Campregher, P. V., Storer, B. E., Carpenter, P. A., Moravec, C. K., Kiem, H. P., Fero, M. L., Warren, E. H., Lee, S. J., Appelbaum, F. R., Martin, P. J., Flowers, M. E., & National Institutes of Health (2009). Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*, 114(3), 702–708.



2. Martin, P. J., Rizzo, J. D., Wingard, J. R., Ballen, K., Curtin, P. T., Cutler, C., Lit-zow, M. R., Nieto, Y., Savani, B. N., Schriber, J. R., Shaughnessy, P. J., Wall, D. A., & Carpenter, P. A. (2012). First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow trans-plantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplan-tation*, 18(8), 1150–1163.
3. Treatment of Graft-versus-host disease. Uptodate. [Internet]. [Consultado el 10 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-graft-versus-host-disease?search=enfermedad%20in-jerto%20contra%20huesped&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H263511838](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-graft-versus-host-disease?search=enfermedad%20in-jerto%20contra%20huesped&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H263511838).
4. Ficha Técnica JAKAVI 10mg. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. [Consultado el 26 de abril de 2020]. Dispo-nible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773015/FT\\_112773015.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773015/FT_112773015.html).
5. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease af-ter allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015;29(10):2062-8.
6. Ficha técnica ERELZI 25mg. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. [Consultado el 26 de abril de 2020]. Dispo-nible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171195003/FT\\_1171195003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171195003/FT_1171195003.html).
7. Levine JE1, Paczesny S, Mineishi S, Braun T, Choi SW, Hutchinson RJ. Etaner-cept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):2470-5.
8. Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM, Antin JH, Barowski K, Carter SL, Gold-stein SC, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood*. 2014 Nov;124(22):3221-7.





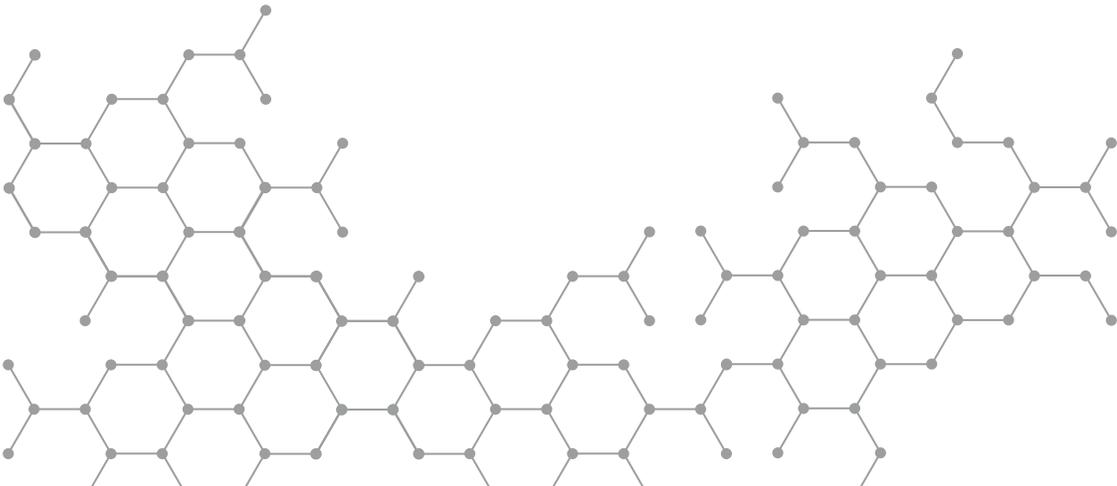
CASO  
CLÍNICO

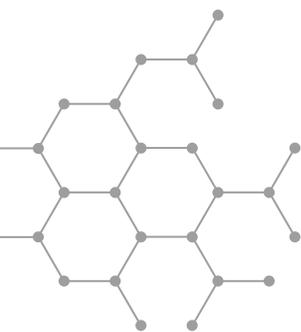
AMAUROSIS TRANSITORIA EN  
PACIENTE CON QUIMIOTERAPIA  
POR ADENOCARCINOMA DE CIEGO  
METASTÁSICO

Autores: Pilar Pacheco López  
Javier Ibañez Caturla

Revisor: José Carlos Titos Arcos

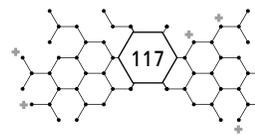
**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**







# 9 CASO CLÍNICO



## AMAUROSIS TRANSITORIA EN PACIENTE CON QUIMIOTERAPIA POR ADENOCARCINOMA DE CIEGO METASTÁSICO

Autores: Pilar Pacheco López

Javier Ibañez Caturla

Revisor: José Carlos Titos Arcos

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

PALABRAS CLAVE: Amaurosis, oxaliplatino, quimioterapia, toxicidad, colon.

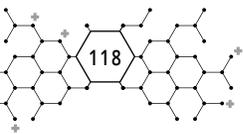
### ANTECEDENTES

- Mujer de 57 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos.
- Antecedentes médico-quirúrgicos: colecistectomía hace 20 años.
- No tratamiento crónico.
- Vida activa e independiente.
- Historia oncológica: Adenocarcinoma de ciego estadio IV (lesiones peritoneales y ováricas) de reciente diagnóstico. Se decide reducción quirúrgica del tumor primario y citorreducción de las metástasis peritoneales.

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

#### PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

**TAC** en abril de 2019 con diagnóstico radiológico inicial de: neoplasia de ciego T3-T4NxMx (probables implantes y dudosas metástasis óseas). Hígado con



leve ectasia de la vía biliar izquierda, probablemente postquirúrgica, sin lesiones metastásicas. Páncreas, bazo, adrenales, riñones sin hallazgos de relevancia. No se observan masas pélvicas ni adenopatías en retroperitoneo. En el tórax se observa un engrosamiento pleural apical bilateral, con algún nódulo adyacente, de probable origen granulomatoso. Se solicita **RM** para concretar las imágenes mal definidas en TAC a nivel vertebral que se realiza días más tarde, obteniéndose resultados inespecíficos.

**PET TAC** en mayo de 2019 para completar estudio de extensión y confirmar posible enfermedad peritoneal y ósea. Los hallazgos fueron: incremento metabólico en ciego y adenopatías locorregionales en mesocolon de características malignas. Lesiones nodulares en peritoneo anterior adyacentes a colon transverso inespecíficas pero que no descartaban malignidad en el contexto de la paciente. No se evidenció enfermedad ósea.

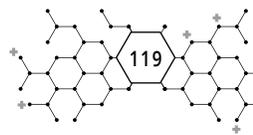
**TAC postquirúrgico** en junio de 2019 que revela pequeño neumotórax izquierdo y derrame pleural bilateral. Mejoría radiológica de la colección intraabdominal anterior que impresiona de hematoma en evolución. Sin datos concluyentes de afectación neoplásica. Probable trombosis parcial en venas subclavia derecha intratorácica y cava superior que requiere inicio de tratamiento anticoagulante. Ascitis y escasas burbujas de neumoperitoneo en abdomen superior. Distensión de asas de intestino delgado: probable íleo postquirúrgico.

**Biopsias** realizadas a varios niveles confirman infiltración por adenocarcinoma que se extiende por todo el organismo (hígado borde anterior, arteria uterina izquierda, ovario izquierdo, partes blandas de peritoneo, etc...). Hay metástasis en 11 de los 37 ganglios aislados.

## EXPLORACIÓN FÍSICA PREVIO INICIO DE QUIMIOTERAPIA

Tras la cirugía, realizada a finales de mayo, la paciente acude a la Consulta de Oncología antes de comenzar su tratamiento de quimioterapia. Consciente y orientada. Buen estado general. Eupneica. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen: blando y depresible, no doloroso a la palpación. No se palpan masas ni organomegalias. No presenta signos de irritación peritoneal. Cicatrices sin alteraciones ni datos que sugieran recaída tumoral. No edemas en MMII. Buena coloración de piel y mucosas.

ECOG: 1, EVA: 1.



Datos antropométricos: Peso: 55,5 kg. Talla: 1,53 cm. Superficie corporal: 1,52 m. IMC: 23,7 kg/m<sup>2</sup>

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

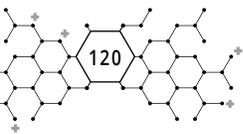
### TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

HIPEC (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica) con mitomicina C durante la cirugía.

- Esquema terapéutico inicial: **FOLFOX** (5-fluorouracilo (5-FU), oxaliplatino) cada 2 semanas. (Dosis: 3000 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU y 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino).
- Cambio en el esquema tras el primer ciclo debido a toxicidad relevante presentada a nivel ocular, y atribuible a oxaliplatino. Se suspende oxaliplatino en las sucesivas administraciones y se mantienen próximos ciclos sólo con 5-FU.
- Se añade al tratamiento filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos: G-CSF) por la neutropenia evidenciada en analítica desde el segundo ciclo de quimioterapia.
- Tras conocer que se trata de tumor no wild type, se añade al esquema terapéutico bevacizumab (dosis: 5 mg/kg), en el sexto ciclo.

	Al diagnóstico	Post-Cirugía	1º ciclo QT	2º ciclo QT	3º ciclo QT
Estado funcional	ECOG: 0 EVA: 0	ECOG: 1 EVA: 1	ECOG: 0 EVA: 0	ECOG: 0 EVA: 0	ECOG: 0 EVA: 0
Tratamiento oncológico recibido	-	Mitomicina C	FOLFOX	5-FU	5-FU + G-CSF
Evolución/incidencias			Amaurosis transitoria	Neutropenia	Buena tolerancia
Intervención		Iniciará quimioterapia FOLFOX	Se suspende oxaliplatino FOLFOX a 5-FU	Se añade G-CSF en próximo ciclo	

\*QT: Quimioterapia



## MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Resección del tumor primario mediante cirugía radical R0 con histerectomía doble anexectomía.
- Hemicolectomía derecha.
- Transfusiones de hematíes y concentrados de plaquetas.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

- Amaurosis reversible como reacción adversa a oxaliplatino tras la administración del primer ciclo de quimioterapia según esquema FOLFOX.
- Íleo postquirúrgico.
- Derrame pleural bilateral.
- Trombosis parcial subclavia y cava superior.

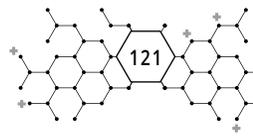
## EVOLUCIÓN CLÍNICA

A finales de mayo de 2019, la paciente se somete a cirugía del tumor primario y citorreducción peritoneal tras confirmarse la presencia de carcinomatosis peritoneal. Se administra quimioterapia hipertérmica intraperitoneal con Mitomicina C durante 60 min a 43°C (HIPEC).

En julio de 2019, ya recuperada de la cirugía y con buen estado general (ECOG: 0 y EVA: 0) se inicia tratamiento de quimioterapia basada en 5-fluorouracilo y oxaliplatino (FOLFOX) a la espera de los resultados del estudio de mutaciones para añadir bevacizumab al esquema en caso de no wild type. Se llegará a los 12 ciclos si en TAC de control a los 6 ciclos no hay enfermedad visible.

A los 3 días de la administración del primer ciclo de FOLFOX la paciente comenzó a tener molestias oculares por las que consultó en Hospital de Día Médico y que evolucionaron a las pocas horas a amaurosis (pérdida total de la visión) en ojo derecho.

La paciente acude a Consulta de Oftalmología, donde es explorada para determinar si la causa de la pérdida de visión se debe a presencia de patología de la vía óptica. Presenta escotoma negativo periférico en el ojo derecho no asociado a cefalea desencadenado por la luz. Se le realiza biomicroscopía y fondo de ojo (ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OI)) resultando ambas pue-



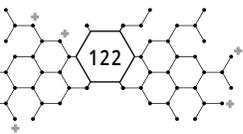
bas normales. Presiones intraoculares (PIO) normales: PIO aplanación OD: 19,0 mmHg y PIO aplanación OI: 14,0 mmHg (valores referencia adulto: 10-21 mmHg). El informe de Oftalmología se completó con otras observaciones que incluyeron dolor en levoversión en OD con posible afectación muscular del RE (recto externo) en OD; sin diplopía. Se descartaron anomalías en la retina u otras patologías oculares, incluido el glaucoma de ángulo cerrado intermitente o enfermedad de la superficie ocular. No hubo síntomas cardinales de arteritis de células gigantes y los marcadores inflamatorios estaban dentro de los límites normales.

Descartada la etiología ocular de la pérdida de visión se realiza una búsqueda bibliográfica sobre posibles toxicidades oculares derivadas de oxaliplatino. La toxicidad ocular es poco frecuente, y concretamente la amaurosis transitoria está muy poco descrita en la bibliografía. Sin embargo, dada la gravedad de la reacción, se toma la decisión de no volver a administrar el fármaco desencadenante de la misma en los sucesivos ciclos de quimioterapia de la paciente.

El episodio de amaurosis fue reversible, retornando a una visión normal en ambos ojos a los tres días desde su aparición. Al cabo de dos semanas, la paciente acude en buen estado general a Consulta y continúa con el siguiente ciclo programado (sólo con 5-FU).

La paciente presenta buena tolerancia, en términos generales, a los siguientes ciclos de quimioterapia, destacando como incidencias surgidas durante este periodo de tiempo (2º - 4º ciclo) la presencia de un nódulo en el cuero cabelludo, por el que la paciente acude a la Consulta de Dermatología en agosto de 2019. Se trata de un nódulo eritematoso de 1 cm de diámetro, situado en la región occipital y doloroso a la palpación que fue biopsiado para discernir entre dermatosis neutrofílica vs proceso infeccioso vs infiltración específica. Se plantea la posibilidad de que se deba a una posible reacción a G-CSF administrado en los dos últimos ciclos. Los resultados de anatomía patológica no evidenciaron malignidad ni se identificaron microorganismos. Se calificó de piel con cambios inflamatorios agudos inespecíficos.

Respecto a la trombosis parcial en venas subclavia derecha intratorácica y cava superior, que tuvo lugar poco después de la inserción del catéter central para inicio de la quimioterapia y que se objetivó en el TAC posterior, quedó resuelto tras la retirada del catéter central derecho y la instauración de tratamiento anticoagulante con bemiparina 7500 UI/día durante 3 meses. Tras este



tiempo, en septiembre de 2019, se realiza ECO DOPPLER de control que no objetiva trombosis de subclavia derecha y tampoco hay signos de trombosis de cava en TAC, por lo que se suspende bemiparina.

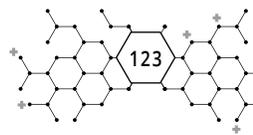
Resueltos los incidentes surgidos durante los dos primeros meses de tratamiento, la paciente continúa con su programación de quimioterapia presentando buena tolerancia. (Evaluación de toxicidades al momento del 4º ciclo: Náuseas: 0. Vómitos: 0. Diarrea: 0. Estreñimiento: 0. Mucositis: 0. Neurotoxicidad periférica: 0. Alopecia: 0. Cutáneas: 0. Astenia: 0). De este modo, continúa con 5-FU dos ciclos más, momento en el que ya se conocen los resultados genéticos y se añade bevacizumab al esquema terapéutico, en el sexto ciclo.

## DISCUSIÓN

El oxaliplatino es un agente antineoplásico ampliamente utilizado en combinación con 5-FU y leucovorin en primera línea de tratamiento para el cáncer colorrectal metastásico. En los ensayos clínicos iniciales en los que se basó la Agencia Americana de Medicamentos y Alimentación (FDA) para la autorización de oxaliplatino, la única referencia específica a la toxicidad ocular fue el dolor ocular, sin embargo, la neurotoxicidad fue ampliamente descrita. Los datos disponibles de toxicidad ocular debida a otros compuestos del grupo de los platinos, sumado a la amplia evidencia sobre la neurotoxicidad del oxaliplatino, apuntan a la existencia de otros tipos de toxicidades ocular diferentes al dolor descrito inicialmente.

En términos generales, respecto a la toxicidad aguda y crónica derivada de los agentes antineoplásicos sistémicos, el ojo se considera un lugar protegido. En consecuencia, se considera que los efectos secundarios oculares de la quimioterapia anticancerosa son relativamente poco comunes. Sin embargo, el sistema oculo-visual tiene un alto grado de sensibilidad a sustancias tóxicas (1).

Si bien la toxicidad ocular debida a oxaliplatino es un efecto adverso muy poco frecuente y de sintomatología reversible en la mayoría de los casos, la gravedad y variedad de las alteraciones visuales que puede provocar, así como la posibilidad de que alguna de estas lesiones perdure en el tiempo, han sido factores suficientes para justificar la suspensión temporal o permanente de la quimioterapia a base de oxaliplatino en los casos descritos (2).

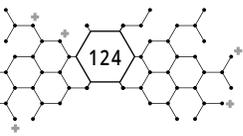


La amaurosis monocular o pérdida de visión monocular transitoria (TMVL) es un término usado para describir la pérdida de visión repentina y no permanente en un ojo. La etiología de TMVL comprende una amplia gama de enfermedad oftálmica, neurológica y sistémica. Comúnmente, "Amaurosis fugaz" es el término utilizado cuando TMVL es secundario a insuficiencia vascular o isquemia. Las causas de amaurosis son extensas e incluyen tanto fenómenos embólicos como etiologías trombóticas. La identificación de la causa es de crítica importancia en el diagnóstico correcto y el manejo posterior de la afección subyacente (3).

Los datos de casos reportados sobre amaurosis y la retinotoxicidad derivada del uso de otro compuesto del grupo; el cisplatino, son más abundantes. A pesar de que los efectos adversos reflejados en su ficha técnica en relación con el daño ocular son de frecuencia muy baja (reacciones raras: neuritis óptica retrobulbar y pérdida en el movimiento de los ojos y reacciones de frecuencia no conocida: visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema y pigmentación retinal) sí que se establece la posibilidad de desprendimiento de retina en caso de sobredosis de cisplatino y se han reportado algunos casos de pérdida de visión total o parcial reversible. Se desconoce el mecanismo de toxicidad visual inducida por el cisplatino, pero puede ser el resultado de la acumulación del fármaco en el sistema nervioso central (SNC) después de dosis repetidas, especialmente con regímenes que contienen altas dosis de platino o en aquellos pacientes con función renal comprometida que tardan más en eliminar el fármaco (4).

En el caso de oxaliplatino, entre sus efectos adversos más conocidos destaca la neurotoxicidad, que está ampliamente descrita en ficha técnica y que puede ser de dos tipos: neurotoxicidad aguda, que aparece inmediatamente después de la infusión y se caracteriza por parestesia transitoria y espasmos musculares y neurotoxicidad crónica, que produce disfunciones del sistema sensorial manifestadas en forma de disestesias y parestesias que pueden conducir a ataxia sensorial y alteraciones en la coordinación sensitivo-motora. Esta última constituye un caso de toxicidad acumulada dosis dependiente (5).

Otras toxicidades destacables y que pueden aparecer con más frecuencia que las alteraciones visuales son: efectos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia), alteraciones gastrointestinales (sobre todo náuseas, vómitos y diarrea) y algunos casos de hepatotoxicidad por daño sinusoidal (6).



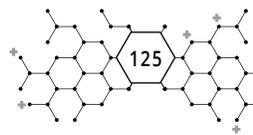
En los pocos casos descritos, los síntomas más frecuentes son: conjuntivitis, lagrimeo anormal, visión borrosa o con alteración en la percepción del color y visión en túnel o pérdida parcial de visión. El mecanismo que conduce a esta toxicidad no ha sido aún descubierto, aunque se ha propuesto el daño en el nervio óptico y en el epitelio pigmentado de la retina como los principales implicados (7).

Un estudio retrospectivo realizado en Japón (8) examinó la toxicidad ocular inducida por oxaliplatino en una muestra de 55 pacientes tratados con este agente antineoplásico. El 18,2% (10 pacientes) presentó problemas visuales. De ellos, la blefaroptosis ocurrió en el 9.1% de los casos, defectos del campo visual en el 3.6%, disminución de la agudeza visual en el 3.6% y otros defectos oculares menos frecuentes fueron: dolor ocular, congestión, lagrimeo excesivo y visión borrosa (1.8% respectivamente). Estos síntomas fueron leves y se manifestaron de forma temprana durante la administración de quimioterapia; principalmente tras la primera o segunda sesión.

En una serie de casos publicada en la Clinical Journal of Oncology Nursing se proporcionaron más datos al respecto. Los autores informaron un caso de toxicidad ocular inducida por oxaliplatino, que comenzó como pérdida de visión periférica y progresó a visión central. Los hallazgos funduscópicos asociados consistieron en papiledema bilateral con áreas de hemorragia y neuritis óptica que afectaba a ambos ojos. También se describieron otros dos casos de visión de túnel y otro caso de pérdida visual bilateral completa (9).

En otro estudio publicado con 67 pacientes, se encontró visión borrosa temporal (13%), cortes en el campo visual (13%), ptosis (13%) y dolor ocular (20%) entre los 25 pacientes afectados por cambios visuales inducidos por oxaliplatino (10).

En definitiva, no existe evidencia clara sobre el mecanismo por el cual los agentes antineoplásicos a base de platino, concretamente el oxaliplatino, pueden llegar a inducir pérdidas reversibles en la visión, pero sí queda clara la obligación del personal sanitario de estar alerta ante esta toxicidad potencial para así poder detectar y prevenir la pérdida visual y el daño a las estructuras oculares. Cualquier anomalía en la función visual debe abordarse de inmediato, remitiendo al paciente a un oftalmólogo para el examen detallado.

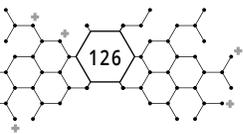


## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

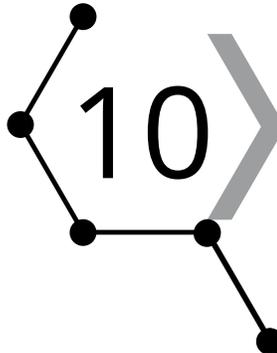
- Validación del tratamiento oncológico de la paciente según evolución clínica y analítica.
- Seguimiento de las complicaciones surgidas desde el diagnóstico hasta la instauración de un tratamiento de quimioterapia adecuado y durante el transcurso del mismo.
- Búsqueda bibliográfica en profundidad para encontrar evidencia científica sobre la toxicidad presentada por la paciente y puesta en común de esta información con oncólogo responsable para decidir suspender oxaliplatino del tratamiento.
- Notificación de la reacción adversa (amaurosis transitoria a oxaliplatino) al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia.
- Modificación del esquema de quimioterapia en función de los resultados de los test genéticos para añadir un nuevo fármaco biológico al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Tweigeri T, Nabholtz JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer* 1996; 78(7): 1359-73.
2. Simpson D, Dunn C, Curran M, Goa KL. Oxaliplatin, a review of its use in combination therapy for advanced metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2003; 63: 2127-2156.
3. Pula JH, Kwan K, Yuen CA, Kattah JC. Update on the evaluation of transient vision loss. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 297-303.
4. Hilliard LM, Berkow RL, Watterson J, Ballard EA, Balzer GK, Moertel CL. Retinal toxicity associated with cisplatin and etoposide in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(4): 310-3.
5. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. *Brain* 2009; 132: 2712-2723.



6. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004, 15: 460-6.
7. Wilkes GM. Therapeutic options in the management of colon cancer: 2005 update. *Clin J Oncol Nurs.* 2005, 9: 31-44.
8. Noguchi Y, Kawashima Y, Kawara H, Tokuyama Y, Tamura Y, Uchiyama K et al. A retrospective analysis of eye disorders due to oxaliplatin. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015, 42: 1401-5.
9. O'dea D, Handy CM, Wexler A. Ocular changes with oxaliplatin. *Clin J Oncol Nurs.* 2006, 10: 227-9.
10. Leonard G, Wright M, Quinn M, Fioravanti S, Harold N, Schuler B et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity with an interview-based questionnaire: 3018. *Onkologie.* 2003; 26:45.



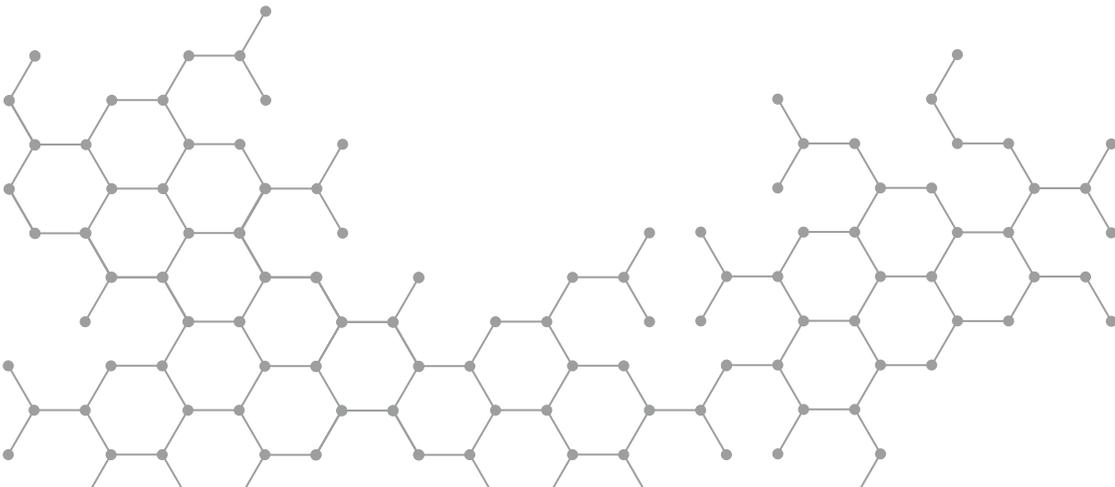
CASO  
CLÍNICO

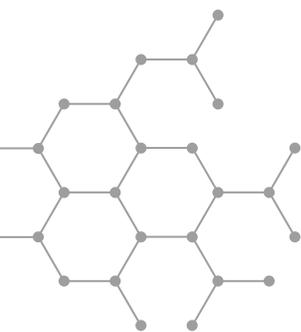
ENCEFALOPATÍA SECUNDARIA A  
IFOSFAMIDA, TRATAMIENTO CON AZUL DE  
METILENO

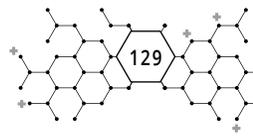
Autoras: Sheila Clavijos Bautista  
Taida Rodríguez Martínez

Revisores: María Ventura López  
José Carlos Titos Arcos

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**







# 10 CASO CLÍNICO

## ENCEFALOPATÍA SECUNDARIA A IFOSFAMIDA, TRATAMIENTO CON AZUL DE METILENO

Autoras: Sheila Clavijos Bautista  
Taida Rodríguez Martínez

Revisores: María Ventura López  
José Carlos Titos Arcos

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

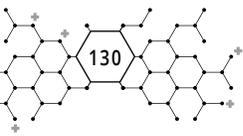
**PALABRAS CLAVE:** ifosfamida, encefalopatía, azul de metileno, Glasgow.

*\*Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, que reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.*

### ANTECEDENTES

Mujer de 59 años en tratamiento de tercera línea con ifosfamida por recaída pulmonar de carcinosarcoma uterino tras intervalo libre de enfermedad (ILE) de 2 años, tercera metaplasia metacrónica de la paciente.

Diagnosticada de adenocarcinoma de rectosigma g1pT2pNxM0 sometida a resección anterior baja laparoscópica y que recibió quimioterapia (QT) adyuvante con esquema CAPOX: Capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> (días:1-14) - Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> (día 1) cada 21 días (x24 semanas).



Segunda neoplasia metacrónica en el tiempo, carcinoma epidermoide de lengua pT1pN1M0, se realizó glosectomía parcial y QT adyuvante con Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días concomitante con Radioterapia con antígeno carcinoembrionario (CEA) persistentemente elevado (entre 8 y 14 µg/L), que se atribuyó al tabaquismo, siguiendo revisiones por parte de oncología médica y cirugía maxilofacial.

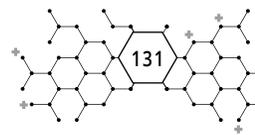
En revisión diagnóstico de tercera neoplasia metacrónica: carcinosarcoma uterino pT3pNxM0, tratada con QT adyuvante con Carboplatino AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (x 6 ciclos) e hysterectomía total.

Tras intervalo libre de progresión de 20 meses, progresión pulmonar para la que recibe primera línea de tratamiento con Carboplatino AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> con respuesta parcial. Tras 6 ciclos, progresión pleural y pulmonar, iniciando tratamiento de 2ª línea con Doxorrubicina liposomal 30 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, tras 2 ciclos recaída pulmonar.

Actualmente se encuentra en tratamiento de 3ª línea con ifosfamida, 72 horas después de la administración del sexto ciclo la paciente acude a urgencias por astenia intensa de 24 horas de evolución tras administración de quimioterapia presentando un deterioro progresivo del estado general y no respondiendo a estímulos leves-moderados. Además, sus familiares refieren que al inicio del deterioro efectuaba muecas de dolor sin focalizar con aparente alivio parcial con la flexión del tronco. No otra sintomatología en la anamnesis por aparatos. Ingreso para estudio ante sospecha de encefalopatía secundaria a quimioterapia.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

	Urgencias	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	ALTA
<b>Creatinina</b> (0,5-0,9 mg/dL)	1,63	1,86	1,89	1,81	1,33	-	1,27
<b>Urea</b> (13 - 43 mg/dL)	51	77	85	95	85	-	70
<b>Albúmina</b> (3,4-4,8 g/dL)	-	-	-	-	4,9	-	5,2
<b>Sodio</b> (136 - 145 mEq/l)	154	156	148	148	148	147	144
<b>Potasio</b> (3.5-5.1 mg/dL)	3,6	3,7	3,1	3,5	3,4	3,7	4
<b>Hemoglobina</b> (13,3-18 g/dL)	9,5	8,3	7,4	9,1	-	9,1	9,1



	Urgencias	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	ALTA
<b>Bilirrubina</b> (0,3-1,2 mg/dL)	-	-	-	-	0,7	-	0,5
<b>GPT</b> (10,2-40,2 UI/L)	-	-	-	-	41	32	17
<b>GOT</b> (7,8-30 UI/L)	-	-	-	-	114	25	14
<b>Proteína C Reactiva</b> (0,00 - 1,00 mg/dL)	2,8	-	-	-	0,6	-	-

### B.1. PARÁMETROS ANALÍTICOS (BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICO) RELEVANTES:

### B.2. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

— Exploración física:

— **Al ingreso (urgencias):** Glasgow 8/15. Comatosa, apertura ocular y retirada ante el dolor con estimulación moderada. Caquexia. Signos de deshidratación mucocutánea. No colabora a la exploración. Auscultación cardiaca: rítmico sin soplos. Auscultación pulmonar: hipoventilación sin claros ruidos sobreañadidos. Abdomen: blando y depresible. Peristaltismo preservado. No dolor a la palpación profunda. Miembros inferiores: sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

— Glasgow día 1: 12

— Glasgow día 2: 13

— Glasgow días sucesivos: 14

— **Al alta:** Clínicamente estable, situación neurológica similar a la basal. No refiere cefalea, dolor u otra sintomatología asociada en la anamnesis por aparatos y sistemas. Tolerancia oral adecuada.

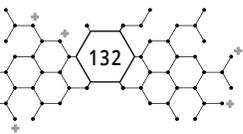
— **Urocultivo (urgencias):** *Escherichia coli* resistente a cefuroxima y sensible a ceftriaxona y fosfomicina.

— **Hemocultivos (urgencias):** negativos.

— **Exudado nasofaríngeo (urgencias):** negativo para virus respiratorio sincitial e influenza A/B.

*Pruebas de imagen:*

— TAC craneal (urgencias): edema vasogénico sin poder descartar lesión metastásica, dado que se trata de TAC sin contraste por agitación inicial de la paciente.



- RM cerebral (día 4): Lesión occipital izquierda sugestiva como primera posibilidad de metástasis única.
- TC de tórax/abdomen/pelvis sin contraste (día 5/control): crecimiento del nódulo de lóbulo superior derecho y de la afectación pleuropulmonar izquierda, sugestiva de progresión.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

- Encefalopatía de causa multifactorial (toxicidad por ifosfamida y edema vasogénico cerebral).

### DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

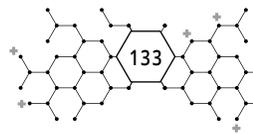
- Carcinosarcoma uterino estadio IV (pulmonar y pleural) en tratamiento de 3ª línea con ifosfamida.
- Anemia grado 3 secundaria a quimioterapia.
- Acidosis metabólica secundaria a infección urinaria por *E. coli*

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### • **Carcinosarcoma uterino estadio IV (pulmonar y pleural) en tratamiento de 3ª línea con ifosfamida.**

La paciente inicia el sexto ciclo de quimioterapia 72 horas antes de acudir a urgencias, recibiendo la última dosis del ciclo (día 3/3) 24 horas antes de acudir al servicio de urgencias.

- Ifosfamida en monoterapia a  $1200 \text{ mg/m}^2$  (1800 mg) día 1-3 cada 21 días. Dosis reducida de ifosfamida por RT pélvica. Dosis total acumulada de 32.400 mg.
- Premedicación:
  - Dexametasona 12 mg iv
  - Ondansetrón 12 mg iv
  - MESNA  $600 \text{ mg/m}^2$ : 920 mg/1000 ml antes de ifosfamida.

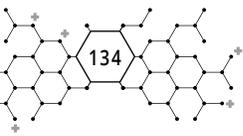


- MESNA 600 mg/m<sup>2</sup>: 920 mg/500 ml (+10 mEq ClK) después de la administración de ifosfamida.
  - MESNA 800 mg/m<sup>2</sup>: 1200 mg/ 1000 ml a las 4 y 8 horas tras finalizar la quimioterapia; en infusión continua para evitar cistitis hemorrágica, debido a que la paciente presenta intolerancia digestiva (náuseas) al MESNA oral.
- **Encefalopatía de causa multifactorial (toxicidad por ifosfamida y edema vasogénico cerebral). Anemia grado 3. Acidosis metabólica (AM) e infección del tracto urinario (ITU) por *E. coli*.**

## TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO

URGENCIAS	Día 1	Día 2
-Dieta absoluta. -Pantoprazol 40 mg iv c/24h -Ceftriaxona 1 g iv c/24h -Salino fisiológico 0,9% 1.500 ml -Dexametasona 4 mg iv c/8h -Si precisa furosemida 20 mg amp/vial. Instrucciones administración: Si balance: >1.000ml:1 amp, 20mg >500ml:1/2 amp, 10mg Si PA<100/60 mmHg-> no poner	-Dieta absoluta. -Pantoprazol 40 mg iv c/24h -Ceftriaxona 1 g iv c/24h (ITU) -Salino fisiológico 0,9% 2.000 ml -Dexametasona 4 mg iv c/8h -Si precisa furosemida 20 mg amp/vial. -Bicarbonato Na 8,4% 250ml c/ 24h -Azul de metileno 50 mg (1/2) vial cada 8 horas	-Dieta absoluta. -Pantoprazol 40 mg iv c/24h -Ceftriaxona 1 g iv c/24h (ITU) -Salino fisiológico 0,9% 2.000 ml -Dexametasona 4 mg iv c/8h -Si precisa furosemida 20 mg amp/vial. -Bicarbonato Na 8,4% 250ml c/ 24h -Azul de metileno 50 mg (1/2) vial cada 8 horas -Boi-K® 1 comp. c/24h. -Transfundir 2 concentrados de hematíes + 1 furosemida 40 mg iv tras el concentrado
Día 3	Días 4 y 5	Tratamiento al alta
-Dieta fácil masticación. -Pantoprazol 40 mg iv c/24h -Ceftriaxona 1 g iv c/24h (ITU) -Salino fisiológico 0,9% 1.500 ml -Dexametasona 4 mg iv c/8h -Si precisa furosemida 20 mg amp/vial. -Bicarbonato Na 8,4% 120 ml c/ 24h (AM) -Enoxaparina 4000 UI c/24h. -Suspender azul de metileno.	-Dieta fácil masticación. -Omeprazol 20 mg vo c/24h -Ceftriaxona 1 g iv c/24h -Salino fisiológico 0,9% 500 ml. -Dexametasona 4 mg vo c/8h -Si precisa furosemida 20 mg amp/vial.	-Dieta que tolere. Hidratación oral. Suplementos dietéticos ofertados por nutrición. -Omeprazol 20 mg c/24h. -Dexametasona 4 mg un comprimido c/12h 3 días y posteriormente 1 comprimido diario hasta consulta. - Fosfomicina 3 g: durante 2 días y suspender - G-CSF 300 mcg subcutáneos 5 días. -Potasio oral 10 mEq c/24h.

- Día 1: mantiene tratamiento de soporte, antibioterapia con ceftriaxona 1 gramo cada 24 horas, aumento de sueroterapia hasta 2.000 ml

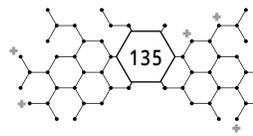


(3.000 ml con diluciones) ante empeoramiento de la función renal y administración de bicarbonato para corregir acidosis metabólica. Se establece tratamiento con azul de metileno 100 mg cada 24 horas. Tras intervención farmacéutica con recomendación de dosis recogida en UpToDate (*off label*) se establece tratamiento con azul de metileno 50 mg (1/2) vial cada 8 horas.

- o Día 2: ante descenso de  $K^+$  sérico inicia tratamiento con potasio, bicarbonato/ascórbico, ácido (10 mEq  $K^+$ /250 mg ácido ascórbico) (Boi-K®) 1 comprimido cada 24 horas. Además, ante el descenso marcado de las cifras de hemoglobina se transfunden 2 concentrados de hematíes seguidos de una ampolla de furosemida.
- o Día 3: Reducción de dosis de bicarbonato, potasio y fluidos: sueroterapia 1500 ml. Ante mejoría clínica neurológica de la paciente se suspende el tratamiento con azul de metileno (dos días de tratamiento).
- o Días 4 y 5: estabilidad clínica de la paciente. Se pasa la medicación intravenosa a oral. Requerimientos de sueroterapia de 500 ml, suspendida el día 5 ante tolerancia oral completa. Se suspende bicarbonato intravenoso ante normalización del equilibrio ácido-base (pH 7,354,  $pCO_2$  38 mmHg,  $HCO_3$  20,5 mmol/L).
- o Día 6: alta hospitalaria.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente recibe sexto ciclo de ifosfamida 72 horas antes de su llegada a urgencias (Ifosfamida en monoterapia a 1.200 mg/m<sup>2</sup> (1.800mg) día 1-3 cada 21 días) finalizando el último día del ciclo 24 horas antes (día 3/3) de acudir a urgencias. Se premedicó a la paciente con antihistamínicos, antieméticos y esteroides, así como protección con Mesna para evitar cistitis hemorrágica por ifosfamida en infusión continua. A su llegada al servicio de urgencias presenta hipotensión con cifras de 90/60 mmHg con buena respuesta a sueroterapia. Se extrae batería de cultivos y se solicita analítica que denota acidosis metabólica y sedimento de orina patológico. Dada patología de base y deterioro neurológico brusco se solicita TAC craneal en la que se visualiza edema vasogénico sin poder descartar lesión metastásica dado que se trata de TAC sin contraste por agitación inicial de la paciente.



Se inicia antibioterapia con ceftriaxona 1 gramo IV c/24 horas y se continua con sueroterapia presentando mejoría neurológica parcial. Se decide ingreso y se solicita nuevo TAC con contraste y para el ingreso TAC de reevaluación.

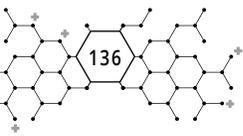
En el día 1 la paciente recibe tratamiento de soporte con reposición hidroelectrolítica (2000 ml) ante empeoramiento de la función renal (Cr 2,14 mg/dl, urea 84 mg/dl, Na 157 mEq/L). Además, presenta acidosis metabólica (pH 7,14, pCO<sub>2</sub> 30 mmHg, pO<sub>2</sub> 50 mmHg, HCO<sub>3</sub> 10 mmol/L, lactato 0,8 mmol/L) por lo que se establece tratamiento con bicarbonato intravenoso. Mejoría desde el punto de vista neurológico hasta un Glasgow 12 pero con mucha tendencia a la somnolencia. Es por ello que se decide tratamiento con azul de metileno ante alta sospecha de encefalopatía secundaria a ifosfamida, prescribiendo un vial de azul de metileno 100 mg cada 24 horas. En la validación farmacéutica, tras contactar con el facultativo responsable, se recomienda un cambio de posología basado en la bibliografía disponible (UpToDate *off label*) a 50 mg en una dosis única o 50 mg cada 4-8 horas hasta que los síntomas desaparezcan, estableciéndose tratamiento con 50 mg cada 8 horas, recobrando la paciente su situación basal en los dos días sucesivos.

El día 3, la paciente mejora su estado general con un Glasgow de 14, orientada y consciente en todo momento, con buen nivel cognitivo y mejoría clínica muy notable, por lo que se suspende el tratamiento con azul de metileno. Se completa estudio con RMN craneal y TAC de reevaluación quedando pendientes al alta a valorar actitud por su oncólogo habitual en consulta tras imágenes sugestivas de progresión.

Por otro lado, la paciente presenta acidosis metabólica, administrándose bicarbonato intravenoso con mejoría analítica, corregida el cuarto día de ingreso, en probable relación con infección urinaria por *E. coli* para la que recibe tratamiento antibiótico intravenoso con ceftriaxona iv 1 g diario hasta el alta. Además, presenta anemia grado 3 (Hb hasta niveles de 6,9 g/dL) en probable relación a quimioterapia con buena respuesta a soporte trasfusional, recibiendo el día 2 transfusión de dos concentrados de hematíes.

## DISCUSIÓN

La ifosfamida es un agente alquilante y análogo de la ciclofosfamida, y de forma general sus efectos tóxicos son similares. Sin embargo, a diferencia de la ciclofosfamida, de 10-30% de los pacientes tratados con ifosfamida desarro-

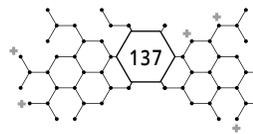


llan encefalopatía (1). Existen revisiones que establecen una serie de factores de riesgo de desarrollar encefalopatía como son: una baja concentración de albúmina sérica, una alta concentración de creatinina sérica, uso previo de cisplatino o premedicación con aprepitant, así como la presencia de enfermedad pélvica, como variables que predisponen a los pacientes al desarrollo de encefalopatía grave (2) (3). En el caso de nuestra paciente, son varios los criterios a su llegada a urgencias que pueden aumentar el riesgo de desarrollo de esta complicación como el deterioro de la función renal, asociado a la alta dosis de ifosfamida acumulada (32.400 mg) y al tratamiento previo con cisplatino como adyuvancia en el tratamiento del carcinoma epidermoide de lengua.

La sintomatología asociada a la encefalitis tiene lugar en las primeras dos horas hasta dos días posteriores a la administración del medicamento, y generalmente se resuelve por completo días después de haber suspendido el medicamento. No existiendo datos específicos de electroencefalograma o en imagen que apoyen el diagnóstico de encefalopatía por ifosfamida, se trata por tanto de una sospecha clínica de la enfermedad (2).

Algunos estudios han encontrado utilidad como tratamiento y/o prevención de la encefalopatía post ifosfamida al azul de metileno. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no requieren un tratamiento específico y la encefalopatía mejora de forma espontánea (4).

El azul de metileno está autorizado para el tratamiento de la metahemoglobinemia y el alivio de las molestias del tracto genitourinario inferior causadas por hipermotilidad, cistitis, uretritis y trigonitis (5). El mecanismo de acción del azul de metileno en el tratamiento de la encefalopatía inducida por ifosfamida no está claro. La evidencia en su utilidad es baja (series de casos y una revisión retrospectiva) y no se encontraron ensayos clínicos controlados. El azul de metileno parece mejorar los síntomas hasta en 10 minutos tras la administración en algunos pacientes, pero tuvo una eficacia modesta en la mayoría de los pacientes. Los síntomas en pacientes que no recibieron azul de metileno se resolvieron en el mismo período de tiempo, por lo que no está clara su utilidad al resolverse igual sin tratamiento. La posología recomendada es de 50 mg como dosis única o cada 4 a 8 horas hasta que los síntomas desaparezcan (6).



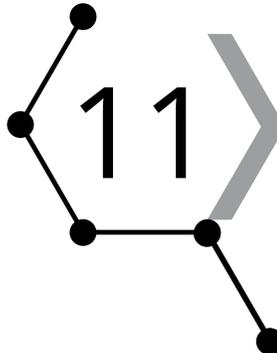
## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Validación farmacéutica y preparación en sala blanca de la quimioterapia administrada a la paciente (Ifosfamida en monoterapia a dosis de 1.200 mg/m<sup>2</sup> (1.800 mg) día 1-3 cada 21 días).
- Corrección de la pauta prescrita de azul de metileno para indicación *off label*, prescrita dosis única de 100 mg/día. Pauta recomendada basada en bibliografía disponible: 50 mg en dosis única o 50 mg iv cada 6-8 horas, intervención aceptada.
- Solicitud del consentimiento informado de medicamento fuera de indicación.
- Seguimiento de la paciente y validación diaria del tratamiento prescrito.
- Notificación al sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano de la reacción adversa a ifosfamida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol*. junio de 2005;28(3):277-80.
2. Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Honigsberger L, Blackledge G. Prediction of ifosfamide/mesna associated encephalopathy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. julio de 1986;22(7):815-9.
3. Ide Y, Yanagisawa R, Kubota N, Sakashita K, Tozuka M, Nakamura T, et al. Analysis of the clinical characteristics of pediatric patients who experience ifosfamide-induced encephalopathy. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(12):e27996.
4. Küpfer A, Aeschlimann C, Cerny T. Methylene blue and the neurotoxic mechanisms of ifosfamide encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(4):249-52.
5. Ficha Técnica azul de metileno. Agencia Europea del Medicamento (EMA) [Internet]. [citado 15 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/methylthioninium-chloride-proveblue-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/methylthioninium-chloride-proveblue-epar-product-information_es.pdf)
6. Patel PN. Methylene blue for management of Ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Pharmacother*. febrero de 2006;40(2):299-303.





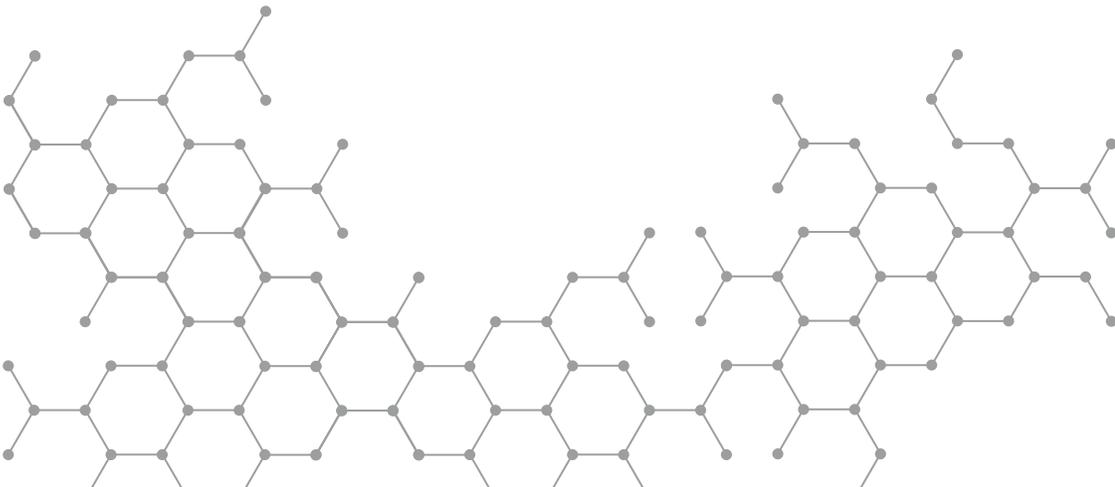
CASO  
CLÍNICO

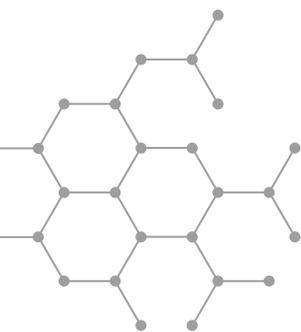
COMPLICACIONES EN PACIENTE  
POSTRASPLANTE ALOGÉNICO  
HAPLOIDÉNTICO

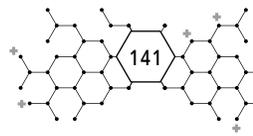
Autoras: Sheila Clavijos Bautista  
Taida Rodríguez Martínez

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**







## COMPLICACIONES EN PACIENTE POSTRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO

Autoras: Sheila Clavijos Bautista  
Taida Rodríguez Martínez  
Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

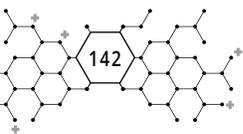
**PALABRAS CLAVE:** trasplante alogénico, mucositis, enfermedad venooclusiva hepática, síndrome hemolítico urémico atípico, Fusarium.

*\*Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.*

### A) ANTECEDENTES

Paciente de 40 años diagnosticado de Linfoma de Hodgkin IIIA, IPI 3 en recaída post-TASPE que ingresa para realización de trasplante alogénico haploidéntico (TPH) en situación de 2ª respuesta completa tras tratamiento de rescate con Brentuximab-ESHAP (Rituximab-Etopósido-Cisplatino-Metilprednisolona-Citarabina). El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se recomienda para pacientes jóvenes en recaída post-TPH con enfermedad sensible al tratamiento de rescate.

Como antecedentes personales el paciente refiere episodio de eritema y prurito cutáneo interpretado como reacción de hipersensibilidad a sulfamidas,



tolerando administración de sulfametoxazol trimetoprima a dosis terapéuticas. Fumador de 2 cigarrillos al día sin otros factores de riesgo cardiovascular. Como tratamiento en el momento de la consulta preTPH: omeprazol, aciclovir, acetilcisteína y levofloxacino por episodio reciente de infección respiratoria, pentamida mensual, lorazepam/alprazolam si precisa.

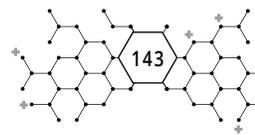
Este paciente muestra numerosas complicaciones asociadas al trasplante, además, dada la toxicidad acumulada tras la progresión a un trasplante autólogo previo y a cinco líneas de tratamiento quimioterápico, hace que la vigilancia de la función hepática y renal, así como los efectos adversos asociados a los medicamentos requiera un seguimiento estrecho.

## B) PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN

### CON LA FARMACOTERAPIA

#### B.1. Parámetros analíticos (bioquímicos y hematológico) relevantes

Día	-6 Ingreso	+6	+14	+22	+28	+29	+43	+83
<b>Glucosa</b> (74-100 mg/dL)	83	89	99	125	274	339	117	101
<b>Urea</b> (13-43 mg/dL)	19	29	59	77	164	214	119	83
<b>Cr (0,5-1,1 mg/dL)</b>	0,5	0,59	0,91	1,45	1,43	1,78	1,86	1,83
<b>GOT (8-30 U/L)</b>	24	34	21	38	99	75	-	25
<b>GPT (7-35 U/L)</b>	20	29	11	13	53	47	-	18
<b>GGT (1-38 U/L)</b>	-	184	-	108	182	183	-	62
<b>Na</b> (136-145 mEq/L)	140	139	137	136	138	141	140	132
<b>K</b> (3,5-5,1 mEq/L)	3,9	3,2	4,6	4,8	3,9	4,6	3,5	4,4
<b>Bilirrubina</b> (0,3-1,2 mg/dL)	0,3	0,4	2,4	2	4,5	4	1,7	0,5
<b>Alb</b> (3,4-4,8 g/dL)	-	2,5	-	-	3,2	3,4	-	4,5
<b>PCR</b> (0-1 mg/dL)	-	-	-	-	-	2	-	10,7



Día	-6 Ingreso	+6	+14	+22	+28	+29	+43	+83
LDH (208-378 U/L)	-	-	322	-	534	1935	1843	482
Hb (12,5-17 g/dL)	10,3	-	8,5	-	8,4	8,7	7,5	8,7
Plaquetas (135-400 x10 <sup>3</sup> /uL)	64,6	-	21,4	-	-	31	7,8	36

## B.2. PRUEBAS DE IMAGEN:

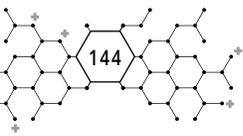
- RX tórax ingreso (-6): Catéter de vía central con acceso periférico braquial izquierdo y extremo distal en VCS. Resto del estudio sin hallazgos relevantes.
- RX tórax (+22): Se observa un aumento de densidad retrocardíaco izquierdo de nueva aparición, en el contexto compatible con una consolidación infecciosa. Sin derrame pleural. Catéter venoso central de acceso periférico braquial izquierdo con extremo en la VCS.
- RX tórax (+30): Mejoría radiológica evolutiva de las consolidaciones pulmonares bilaterales. CEV con entrada por MSI con extremo distal en VCS.
- RX tórax (+80): hallazgos compatibles con bronconeumonía de probable naturaleza fúngica angioinvasiva.
- RX tórax (+83): Consolidación apical derecha y opacidades en vidrio deslustrado en LSI ya visibles en TC previo. Aumento de densidad basal derecha, probable relación con nueva consolidación no visible en previos.

## B.3. MICROBIOLOGÍA:

- **Hemocultivo SANGRE CATETER (+80):** *Fusarium spp.*

ANTIBIÓTICO	Interpretación	CMI
AMFOTERICINA B	SENSIBLE	0,75
FLUCONAZOL	RESISTENTE	
ITRACONAZOL	RESISTENTE	
VORICONAZOL	RESISTENTE	
CASPOFUNGINA	RESISTENTE	

- **Hemocultivos (+83, +84):** negativos.
- **Hemocultivos SANGRE CATÉTER (+86, +87, +92):** *Fusarium spp.*



- **Antígeno galactomanano** seriado dos veces por semana: positivo los días +80, +85, +87 y +92.

## C) DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Diagnóstico principal:
- Linfoma de Hodgkin IIIA, IPI 3 en recaída post-TASPE en 2ª RC.
- Diagnósticos secundarios:
  1. Mucositis grado 3 y colitis neutropénica en resolución.
  2. Enfermedad venooclusiva hepática (EVOH).
  3. Microangiopatía trombótica aguda (MAT), compatible con Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa).
  4. Infección fúngica invasiva pulmonar posible (criterios de huésped + criterios clínicos) / Infección fúngica diseminada.

## D) HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

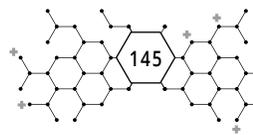
### 1. LINFOMA HODKING

El paciente es sometido a acondicionamiento submieloablativo con esquema FluBuCy (fludarabina-ciclofosfamida-busulfán) antes de comenzar el seguimiento farmacoterapéutico. Peso real: 78 kg; Talla: 178 cm; SC: 1,9 m

Quimioterapia de acondicionamiento (esquema Fludarabina-Ciclofosfamida-Busulfán)	
<b>Fludarabina</b>	30 mg/m <sup>2</sup> (58 mg). Días -6 al -2
<b>Ciclofosfamida</b>	14,5 mg/kg (170 mg). Días -6, -5 50 mg/kg (3700 mg). Días +3, +4
<b>Busulfán</b>	3,2 mg/m <sup>2</sup> (240 mg). Días -4, -3

*Otros tratamientos recibidos durante el acondicionamiento:*

- Profilaxis para prevenir toxicidad neurológica del busulfán: clonazepam en perfusión continua iniciándose 12 horas antes del inicio de la primera dosis de busulfán (-5) y finalizando al día siguiente de la última dosis (-2).



## 2. MUCOSITIS GRADO 3 CON REQUERIMIENTO DE NUTRICIÓN PARENTERAL

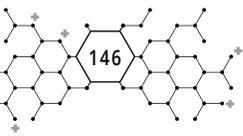
- Nutrición parenteral total:
  - Días +4 a +6: NP3 suplementada en cantidad de potasio y magnesio.
  - Días +7 a +31: nutrición individualizada por alteración del perfil lipídico del paciente.
- Solución de mucositis cada 8 horas +4 a +18.
- Perfusión morfina 1% (20 mg) a 42 ml/h días +4 a +21.

## 3. ENFERMEDAD VENOOCCLUSIVA HEPÁTICA (EVOH)

Profilaxis	Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enoxaparina 2000 UI hasta día +7 (suspendida por hemorragia intrarretretriana).</li> <li>- Ácido ursodeoxicólico 150 mg cada 8 horas +1/ +14. Baja adherencia asociada a mucositis.</li> <li>- Ácido ursodeoxicólico 300 mg cada 8 horas +15/ +93.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Defibrotide 6,25 mg/kg (500 mg) cada 6h (+22/ +25). Se suspende tratamiento por hemorragia pulmonar.</li> </ul>

## 4. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA AGUDA (MAT), COMPATIBLE CON SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUA)

- Terapia plasmática: plasmaféresis diarias con recambio plasmático con plasma fresco congelado (PFC) 5000 ml urgente (5 sesiones sin respuesta clínica relevante) (+31/+36).
- Tratamiento con Eculizumab:
  - Día +35 vacunas contra gérmenes encapsulados: *H. influenza*, Neumococo y Meningococo (serogrupos A, C, Y, W 135 y B).
  - Fase inicial:
    - Día +36: eculizumab 900 mg iv en perfusión (1ª dosis), dosis semanal durante 4 semanas: +43 (2º dosis), +50 (3ª dosis) y +57 (4ª dosis).
    - Día +35 vacunas contra gérmenes encapsulados: *H. influenza*, Neumococo y Meningococo (serogrupos A, C, Y, W 135 y B).
  - Fase de mantenimiento:
    - Día +64: eculizumab 1200 mg cada 15 días, manteniéndose sin datos de hemólisis tras la segunda dosis de mantenimiento (+72).



## 5. INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA PULMONAR POSIBLE (CRITERIOS DE HUÉSPED + CRITERIOS CLÍNICOS) / INFECCIÓN FÚNGICA DISEMINADA POR FUSARIUM

Profilaxis	Tratamiento empírico	Tratamiento dirigido ( <i>Fusarium spp.</i> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluconazol 400 mg iv cada 24 horas +1/+14.</li> <li>Micafungina 50 mg iv cada 24 horas +14/+21.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amfotericina B liposomal 2,5 mg/kg/día +21/+23.</li> <li>Isavuconazol dosis de carga 200 mg cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total) +23/+26.</li> <li>Isavuconazol 200 mg iv días +27/+37.</li> <li>Isavuconazol oral días +38/+79.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isavuconazol 200 mg iv/ día +80/+85.</li> <li>Caspofungina 50 mg iv/ día +80/+85.</li> <li>Amfotericina B liposomal a dosis bajas por nefrotoxicidad 1mg/kg/día (70 mg) +86/ +93.</li> </ul>

### E) EVOLUCIÓN CLÍNICA

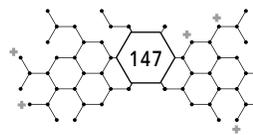
Historia actual, resumen del caso y de los problemas farmacoterapéuticos detectados:

El paciente ingresa en el día -6 en el servicio de Hematología. Buen estado general, ECOG 1. Afebril. Negativo para infecciones bacterianas, víricas o fúngicas. El día 0 se realiza la infusión de progenitores hematopoyéticos. En el día +4 el paciente comienza con deposiciones diarreicas de hasta 2-3 deposiciones con intolerancia a la ingesta. La ecografía abdominal muestra un leve engrosamiento parietal de sigma sugestivo de colitis de origen infeccioso/inflamatorio sin aislamiento microbiológico por lo que se inicia tratamiento empírico con metronidazol. Asocia también mucositis que va en aumento hasta llegar a grado 3 con un EVA 7 e intolerancia a la ingesta. Por ello, se establece dieta absoluta iniciándose nutrición parenteral total el día +4, se inicia la administración de solución de mucositis, una perfusión de morfina 1% (20 mg) a 42 ml/h y se pasa toda la medicación a administración parenteral. Se realizaron los cálculos de las necesidades energéticas y proteicas resultando (peso: 73,4 kg, talla: 176 cm):

Gasto Energético Basal (GEB) (Harris-Benedict) = 1687 Kcal/día.

Gasto Energético Total (GET) (factor estrés 1,3) = 2193,1 Kcal/día.

Proteínas = 1,2 g/kg/día = 88,1 g proteína/día= 14,09 g nitrógeno/día.

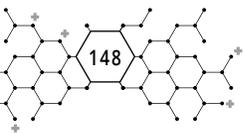


Tras calcular requerimientos, el primer día de nutrición se inició al 70% de sus necesidades energéticas para evitar síndrome de realimentación, iniciando con una NP3 suplementada en cantidad de potasio y magnesio. A partir del segundo día (+7) se elabora una nutrición individualizada por alteración del perfil lipídico del paciente. Los días +8 y +9, se incrementan los requerimientos de la nutrición hasta alcanzar el 100% de las necesidades energéticas y proteicas, se mantiene la nutrición parenteral hasta el día +31.

En el día +7 el paciente refiere visión borrosa, asociando un escotoma superior-medial, por el que es valorado por oftalmología, con diagnóstico de hemorragia intrarretiniana, motivo por el cual se suspende la heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 2000UI) y precisa soporte transfusional para mantener plaquetas >20.000-30.000/uL.

El día +14 la analítica muestra un incremento de la creatinina basal, de la bilirrubina total y de las transaminasas, habiendo permanecido el paciente sin alteración aparente durante todo el ingreso, por lo que se establece la sospecha clínica de EVO aumentando la dosis de ácido ursodesoxicólico a 2 comprimidos (300 mg) cada 8 horas como tratamiento profiláctico. Ante este empeoramiento de la función hepática se cambia la profilaxis antifúngica de fluconazol iv 400 mg cada 24 horas a micafungina 50 mg iv cada 24 horas por aumento de bilirrubina total. El día +21 ante pico febril y TC de tórax con datos compatibles con infección fúngica invasiva, se inicia tratamiento con amfotericina B liposomal. El día +22 empeoramiento de la función renal (Cr: 1,4 mg/dl), se suspende amfotericina por nefrotoxicidad y se solicita isavuconazol intravenoso (por desestimarse tratamiento con voriconazol por alteración hepática, bilirrubina=4 mg/dl) que inicia el día +23.

El día +22 cumple criterios de síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (criterios de Baltimore): BT > 2 mg/dl, hepatomegalia dolorosa, ascitis y ganancia de peso >5%, grado severo según *EBMT criteria for severity grading* y se inicia tratamiento con defibrotide a dosis estándar de 6,25 mg/kg cada 6h (500 mg). Tras 4 días de tratamiento, el paciente refiere sensación disneica, taquipnea a 30 rpm, y tos con esputos hemoptoicos. En el TAC de tórax realizado el mismo día por deterioro respiratorio se observa extensa afectación pulmonar con predominio de vidrio ingresando en UCI (+25) tras desarrollar una hemorragia pulmonar secundaria a defibrotide. Se inicia apoyo ventilatorio con oxigenoterapia alto flujo con mejoría clínica siendo alta de UCI tras dos días.

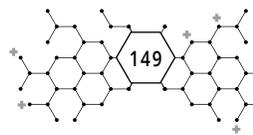


El día +28 el paciente muestra un cuadro leucoeritroblástico y datos de microangiopatía, trombocitopenia megacariocítica con marcados rasgos regenerativos y reactivos, se sospecha de una microangiopatía trombótica aguda (MAT), compatible con Síndrome Hemolítico Urémico atípico por lo que reingresa en UCI el día +31 iniciando plasmaféresis urgente (recibe 5 sesiones). El día + 31 se solicita a Farmacia la vacuna contra gérmenes encapsulados: *H. influenza*, Neumococo y Meningococo (serogrupos A, C, Y, W 135 y B) y tratamiento con Eculizumab. El día +35 el paciente recibe las vacunas Bexsero® (meningococo B 4CMen B) y Nimenrix® (antimeningocócica conjugada tetravalente ACYW-TT) iniciando tratamiento el día +36 (1ª dosis) con eculizumab 900 mg iv en perfusión, dosis semanal, durante 4 semanas, recibe las siguientes dosis los días +43 (2º dosis), +50 (3ª dosis) y +57 (4ª dosis) completando la fase inicial e iniciando el tratamiento de mantenimiento el día +64 con eculizumab 1200 mg cada 15 días, manteniéndose sin datos de hemólisis tras la segunda dosis de mantenimiento (+72).

El día +80 el paciente muestra un dolor torácico atípico y aparición de lesiones faciales, ante datos de infección fúngica invasiva en TC se asocia caspofungina 50 mg iv/día (en paciente con insuficiencia renal y en profilaxis con sirolimus) a isavuconazol 200 mg iv/día. Además, se objetivan lesiones eritema-edematosas, inicialmente en zona malar y en cuero cabelludo, que progresivamente se extienden de forma generalizada al tronco y ambas extremidades. Es valorado por Dermatología y se realiza biopsia cutánea, con hallazgo en cultivo micológico de *Fusarium spp.* El día +86 se confirma la presencia de una infección fúngica diseminada (pulmonar + cutánea + sangre periférica (*Fusarium spp.*)) sensible únicamente a amfotericina liposomal, por lo que se suspende isavuconazol iv y caspofungina iv se asocia amfotericina liposomal iv a dosis bajas por nefrotoxicidad establecida de 1 mg/kg/día (70 mg) que mantiene hasta el día +93, ante el deterioro clínico y la alta mortalidad relacionada con la infección fúngica diseminada en paciente severamente inmunodeprimido, se retiran medidas fútiles. Tras 96 días postrasplante el paciente es *exitus* tras deterioro general por infección fúngica invasiva.

## DISCUSIÓN

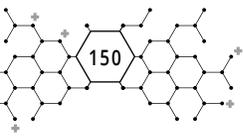
Ante la complejidad y complicaciones asociadas a la clínica y tratamiento de los pacientes sometidos a un trasplante de células hematopoyéticas, el papel del personal facultativo farmacéutico hospitalario es relevante en numerosos



aspectos del seguimiento farmacoterapéutico. Es necesario un control estrecho de la medicación prescrita, así como de los valores analíticos. Esto nos permite detectar, tanto requerimientos, como la suplementación electrolítica en la nutrición parenteral, detectar alteraciones que obliguen a realizar ajustes en la posología o el tratamiento, así como, adquirir, elaborar y asesorar en la administración de fármacos no utilizados de manera habitual en la clínica diaria.

Los pacientes trasplantados pueden presentar determinadas complicaciones asociadas al propio trasplante, así como a la quimioterapia administrada para el acondicionamiento, como mucositis, diarrea con síndrome de malabsorción, enfermedad venooclusiva hepática y enfermedad injerto contra huésped (EICH). Todas ellas complican considerablemente la evolución clínica y dificultan la administración de un soporte nutricional adecuado (1). Es importante detectar los pacientes en riesgo de desnutrición en el momento en el que son incluidos en el programa de trasplante mediante la valoración subjetiva, los parámetros antropométricos y datos analíticos. Además, debido a las elevadas dosis que se usan en los acondicionamientos de trasplante, estos fármacos pueden producir toxicidad a nivel extramedular, como mucositis y/o trastornos gastrointestinales pudiendo resultar graves. Estas toxicidades suelen aparecer en la fase postrasplante presentando una gran repercusión en el estado nutricional del paciente (2). En los casos graves en los que la ingesta por vía oral no sea posible, o no se alcancen el 60% de los requerimientos energéticos, deberá plantearse el inicio de nutrición parenteral (2). Los pacientes sometidos a TCPH tienen un elevado catabolismo proteico con importantes pérdidas de nitrógeno por orina, por lo que el objetivo deberá ser conseguir un balance nitrogenado neutro o ligeramente positivo. Se requiere entre 1,5-2 g/kg/día de proteínas según las diferentes fases, el tipo de trasplante (mayores requerimientos en los alogénicos) y las complicaciones asociadas. Las necesidades energéticas se encuentran alrededor de 1,3-1,5 veces el gasto energético basal calculado según la ecuación de Harris-Benedict (1).

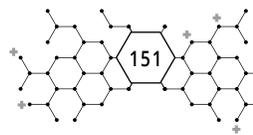
En relación a la profilaxis de la EVOH, aunque no hay un estándar aceptado, en el protocolo de nuestro hospital se utiliza: HBPM (enoxaparina 20 mg/ día sc) desde el inicio del acondicionamiento hasta el día +21; ácido ursodeoxicólico (Ursochol® 150 mg) 1-2 comp cada 8-12 horas. Es un ácido biliar no humano que protege a los hepatocitos suplantando a los ácidos biliares más tóxicos. En el servicio de hematología se emplea la posología de 150 mg cada 8 horas desde el ingreso del paciente hasta el día +30 o hasta que desaparezcan las alteraciones hepáticas, siempre que el paciente tolere la vía oral (3).



En relación al tratamiento de la EVO establecida, defibrótido es el único agente disponible en la actualidad para el tratamiento de los pacientes con EVOH, este fármaco mezcla de oligonucleótidos con acción antitrombótica, fibrinolítica, antiadhesiva y antiinflamatoria que estimula la síntesis de la trombomodulina, aumenta el tPA endógeno y disminuye el inhibidor del activador del plasminógeno tipo I, con poca actividad anticoagulante, a dosis de 25 mg/ kg día durante 14 días, ha logrado una solución completa en más del 50% de los casos de EVOH grave, incluyendo aquellos con fallo multiorgánico, y de reducir significativamente la mortalidad por esta causa en el día +100 del TPH, todo ello sin toxicidad digna de mención (4). Dentro de las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ( $\geq 1/100$ ) durante el tratamiento de la EVO hepática con defibrótido se encuentra la hemorragia pulmonar, motivo de suspensión del tratamiento en nuestro paciente (5)

La clínica del SHUa se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y fracaso renal agudo. Los niveles altos de lactato deshidrogenasa (LDH), los niveles indetectables de haptoglobina y la observación de esquistocitos confirman la presencia de hemólisis intravascular asociada a hematuria, proteinuria y/o fracaso renal agudo, el tratamiento se debe basar en el adecuado control de la clínica asociado a la terapia plasmática. Eculizumab como tratamiento específico actúa inhibiendo la activación del C5 y bloqueando la generación de la anafilatoxina proinflamatoria C5a y la formación del complejo de ataque de membrana, causante de la lisis celular. En estudios prospectivos en pacientes con SHUa, eculizumab ha demostrado interrumpir eficazmente el proceso de MAT y sus consecuencias, asociándose con una rápida y significativa mejora de las alteraciones hematológicas y de la función renal, que se mantiene a largo plazo. Debido a su mecanismo de acción eculizumab incrementa el riesgo de infección por gérmenes encapsulados, especialmente *Neisseria meningitidis*, por lo que todos los pacientes fueron vacunados contra **Neisseria** (vacuna tetravalente) antes de iniciar el tratamiento y/o recibieron profilaxis antibiótica, sin observarse ningún caso de meningitis (6).

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica y trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) tienen asociado un riesgo aumentado de infección, particularmente durante el período de neutropenia. Los neutrófilos son críticos para permitir la defensa frente a infecciones bacterianas y fúngicas (7). Se recomienda la profilaxis antifúngica con un triazol oral o una equinocandina parenteral en pacientes con riesgo de neutropenia profunda ( $< 100$  células/mm<sup>3</sup>) de larga

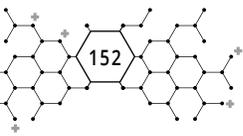


duración (más de 10-15 días), como la mostrada en los pacientes sometidos a TPH, así como en mucositis de grado III o IV donde el riesgo de candidiasis invasiva es alto (7). En el caso de nuestro paciente cumple ambos criterios de selección, se trata de un paciente sometido a un trasplante alogénico que tras 6 días postrasplante presenta mucositis grado 3. Se recomienda un triazol activo frente a *Aspergillus* cuando el riesgo de aspergilosis invasiva es alto, durante el período neutropénico asociado a la quimioterapia o en el periodo postrasplante (7). Las principales ventajas de las equinocandinas en relación con otros agentes antifúngicos son su actividad fungicida contra *Candida spp*, incluidas *C. glabrata* y *C. krusei* resistentes a fluconazol, combinadas con su potencial relativamente bajo de toxicidad renal o hepática o interacciones farmacológicas graves (8).

En el protocolo de nuestro hospital para la profilaxis de las infecciones fúngicas se utiliza fluconazol 400 mg/día (vo o iv) desde el ingreso hasta el día +75, en receptores de TPH de progenitores de donante adulto, y fluconazol 200 mg/día (vo o iv) hasta la resolución de la neutropenia y de la mucositis en TPH autólogo. En pacientes con antecedente de aspergilosis probable o probada la profilaxis antifúngica se hará con voriconazol, dado el deterioro de la función hepática y renal del paciente, se solicitó el tratamiento empírico ante la sospecha de infección fúngica con isavuconazol, este presenta una proporción significativamente menor de toxicidad hepato-biliar, ocular y cutánea que voriconazol (9). Las infecciones por hongo *Fusarium spp*. son la segunda causa de infecciones por hongos filamentosos tras *Aspergillus*. Clínicamente se manifiesta con fiebre y grandes lesiones cutáneas ulceradas que progresan a necrosis con hemocultivos positivo, el tratamiento óptimo de las formas invasivas de *Fusarium* no está bien establecido, formulaciones lipídicas de anfotericina B con o sin azoles (voriconazol y posaconazol), es la combinación utilizada más frecuentemente, junto con la retirada de catéteres infectados y la resección del material necrótico (10).

## G) RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Valoración nutricional, seguimiento de nutrición parenteral y elaboración en el Servicio de Farmacia.
- Seguimiento de los parámetros analíticos para el ajuste y monitorización de los medicamentos prescritos, así como del balance hídrico

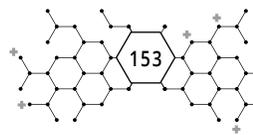


para la elaboración de la nutrición parenteral y fármacos preparados en sala blanca (preparación ajustada a restricción hídrica).

- Trámite y solicitud de isavuconazol intravenoso, tras desestimarse voriconazol por toxicidad hepática previa del paciente (bilirrubina > 4 mg/dL) e isavuconazol oral (biodisponibilidad del 100%) por mucositis del paciente. Isavuconazol es un antigúngico restringido en nuestro hospital.
- Trámite y solicitud de las vacunas contra gérmenes encapsulados: *H. influenza*, Neumococo y Meningococo (serogrupos A, C, Y, W 135 y B). Su administración en el paciente es requerida por el laboratorio responsable de eculizumab de manera previa a su envío.
- Solicitud de defibrótido como medicamento extranjero de manera individualizada. Trámite que requiere informe de farmacia y firma de dirección médica.
- Solicitud de eculizumab como medicamento individualizado y envío a la Comisión Regional de Farmacia, al tratarse de un medicamento susceptible de evaluación de resultados en salud (MERS), requiere informe de farmacia y firma de dirección médica.
- Preparación en sala blanca de isavuconazol intravenoso, defibrótido, eculizumab y fármacos inmunosupresores, asesorando al médico responsable en la correcta prescripción, así como resolviendo dudas de administración a enfermería de planta.
- Notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia del efecto adverso grave asociado al tratamiento con defibrotide: hemorragia pulmonar.

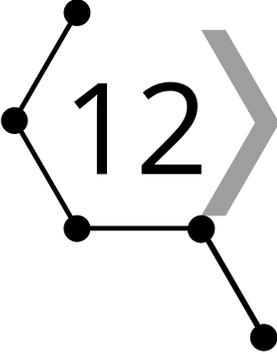
## BIBLIOGRAFÍA

1. Arizmendi AM, Vercet CS. Soporte nutricional en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Nutr. Hosp.* [online]. 2005, vol.20, suppl.2, pp.54-56. ISSN 1699-5198.
2. Szeluga DJ, Stuart R, Brookmeyer R, Utermohlen Lovelace V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: A prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res.* 1 de julio de 1987;47:3309-16.
3. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophy-



- laxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol.* mayo de 2000;64(1):32-8.
4. Carreras E. Prevención y tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de noviembre de 2011;34(9):635-40.
  5. Ficha Técnica Defibrotide. Agencia Europea del Medicamento (EMA) [Internet] [consultado 10 de mayo de 2020]. Disponible en: [citado 10 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/defitelio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/defitelio-epar-product-information_es.pdf)
  6. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología.* 1 de septiembre de 2015;35(5):421-47.
  7. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 4 de septiembre de 2018;36(30):3043-54.
  8. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology.* 2006;78(4):161-77.
  9. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP-T-isavuconazol-Cresemba-aspergilosis-mucormicosis.pdf?x17133>
  10. Fariñas MC, Fernández-Sampedro M, Armiñanzas C. Formas clínicas y tratamiento de las infecciones causadas por otros hongos filamentosos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 de agosto de 2012;30(7):414-9.





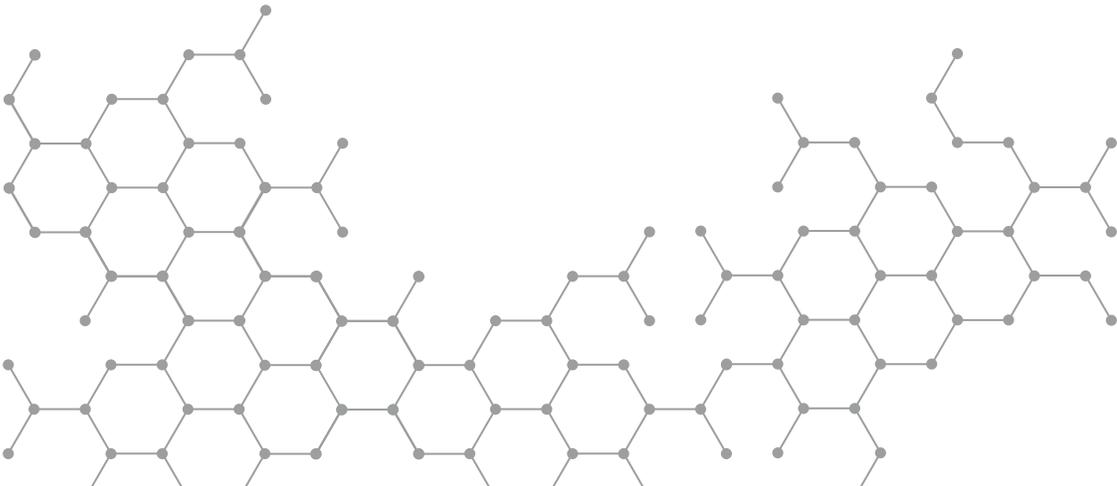
12 CASO  
CLÍNICO

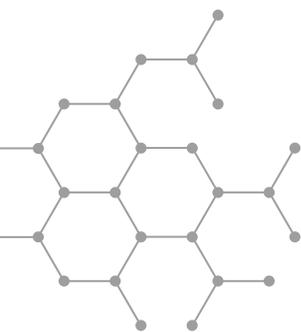
IMATINIB FUERA DE INDICACIÓN PARA  
EL TRATAMIENTO DE PACIENTE CON  
MELANOMA ANAL C-KIT MUTADO

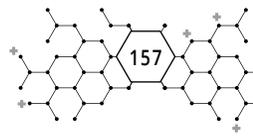
Autoras: Celia Fernández Zamora  
Pilar Pacheco López

Revisora: Dra. Vanessa Domínguez Leñero

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**







# 12 CASO CLÍNICO

## IMATINIB FUERA DE INDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTE CON MELANOMA ANAL C-KIT MUTADO

Autoras: Celia Fernández Zamora

Pilar Pacheco López

Revisora: Dra. Vanessa Domínguez Leñero

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

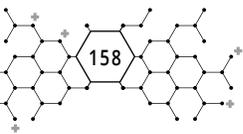
PALABRAS CLAVE: imatinib, melanoma, C-KIT.

*Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.*

### ANTECEDENTES

Varón de 61 años con hipertensión arterial que no presenta diabetes mellitus, cardiopatías ni broncopatías conocidas. Fumador de 1,5 paquetes de tabaco diarios desde los 14 años y alérgico a penicilina. El paciente tiene una capacidad funcional limitada para la actividad física intensa, pero un correcto desempeño de las actividades cotidianas, ECOG 1.

Como historia oncológica, destaca la aparición de una lesión anal de 6 meses de evolución que fue tratada como una hemorroide, practicándose una hemorroidectomía. 2 meses después, se objetivó un melanoma anal pT3pN0M0R0



estadio IIB y fue intervenido mediante resección local más linfadenectomía inguinal derecha. Tras un intervalo libre de enfermedad de 18 meses presentó recidiva inguinal, pulmonar y peritoneal del melanoma.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Ante la sospecha de progresión de enfermedad se realizó un TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral e intravenoso. Se observaron lesiones pulmonares bilaterales sugestivas de metástasis pulmonares, múltiples adenopatías retroperitoneales y conglomerados adenopáticos, el mayor a nivel de la cadena iliaca externa izquierda. Además, se observó un engrosamiento significativo de la pared del yeyuno distal sugestivo de afectación por su enfermedad de base y un implante peritoneal de tamaño significativo en hipocondrio izquierdo.

Se tomaron muestras para anatomía patológica: escisión de ganglio linfático de la región inguinal derecha, en el que se encontró un conglomerado adenopático constituido, al menos, por 3 adenopatías con afectación extensa por metástasis de melanoma en las 3, extensión extracapsular, numerosos fenómenos de invasión vascular y zonas de necrosis tumoral metastásica y escisión de un ganglio linfático de la región inguinal izquierda en el que también se encontraron metástasis del melanoma.

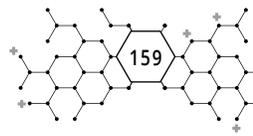
Se realizó un estudio mutacional de los genes BRAF y C-KIT del melanoma resultando positivo para la mutación de C-KIT y nativo para BRAF.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Melanoma anal C-KIT mutado estadio IV.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Tratamiento crónico del paciente: fosinopril 20mg 1-0-0.
- Tratamiento oncológico: imatinib 400 mg/día, fuera de indicación.



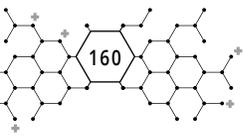
- Tratamiento de reacciones adversas a imatinib:
  - Anemia: transfusión de concentrados de hematíes en múltiples ocasiones.
  - Náuseas: domperidona 10 mL c/8h si náuseas, ondansetrón.
  
- Analgesia:
  - Tramadol/dexketoprofeno 75/25 mg c/8h, paracetamol oral 1000mg c/8h.
  - Perfusión de cloruro mórfico.
  - Fentanilo transdérmico tras la suspensión de la perfusión de morfina.
  
- Nutricionales:
  - Colocación de sonda nasogástrica por obstrucción intestinal.
  - Batidos hiperproteicos/hipercalóricos por desnutrición severa, con pérdida de 18 kg en menos de tres meses.
  - Metoclopramida y eritromicina como procinéticos por íleo paralítico.
  
- Otros: nefrostomía bilateral percutánea.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras objetivarse melanoma anal estadio IV C-KIT positivo, se tramitó la autorización de imatinib fuera de indicación. La Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica evaluó y aprobó el tratamiento y el paciente inició imatinib 400 mg c/24h.

Al comienzo del tratamiento, el paciente acudió a la consulta farmacéutica oncohematológica para inicio de tratamiento, se validó la prescripción clínica y se descartaron posibles interacciones entre imatinib y el tratamiento crónico (fosinopril). Se proporcionó al paciente información oral y escrita sobre la correcta administración del fármaco, conservación, interacciones clínicamente relevantes y los principales efectos adversos.

13 días tras el inicio del tratamiento oncológico consultó en urgencias por sudoración y mareo con el esfuerzo, se diagnosticó anemia secundaria a imati-



nib con niveles de hemoglobina de 8,6 g/dL y fue necesaria la transfusión de un concentrado de hematíes, sin incidencias.

El día +22 tras el inicio del tratamiento, acudió de nuevo a urgencias por dolor en fosa renal irradiado a abdomen, ingle y miembros inferiores de 24h de evolución, se aplicó paracetamol y tramadol intravenoso y se pautó al alta tramadol/dexketoprofeno 75/25 mg c/8h, paracetamol oral 1000 mg c/8h y domperidona solución oral si nauseas.

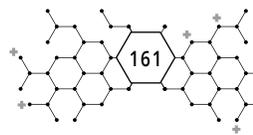
Tras 40 días de tratamiento, el paciente acudió a la consulta de oncología, refiriendo como efectos adversos astenia grado 2, nauseas grado 1 y vómitos grado 1. En la analítica se observaron niveles de hemoglobina de 8,6 g/dL, por lo que se indicó transfusión con dos concentrados de hematíes.

El día +61 volvió a consultar en urgencias por astenia, con niveles de hemoglobina de 6,7 g/dL, fue dado de alta tras la administración de dos concentrados de hematíes.

Acudió a consulta de oncología el día +75 desde el inicio del tratamiento, pese a la mala tolerancia a imatinib por émesis y anemia, se decidió mantener el inhibidor de la tirosin quinasa, citar al paciente en 9 días y solicitar un TAC para valorar el beneficio/riesgo.

El paciente consultó al servicio de urgencias el día +91 desde el inicio de imatinib por deterioro del estado general de aproximadamente 10-15 días de evolución, acentuado en las últimas 48 horas, refiriendo un síndrome emético de intensidad elevada con náuseas y vómitos persistentes con impedimento de tolerancia oral llegando a ser alguno de ellos de características fecaloides. Además de dolor abdominal difuso nociceptivo que no mejoraba con la toma de ibuprofeno y paracetamol. En las últimas 24 horas el paciente había desarrollado anuria y estreñimiento con disminución significativa del ventoseo astenia moderada, sin fiebre ni otra sintomatología tras anamnesis por aparatos y sistemas. El paciente no había acudido a su cita en la consulta de oncología y no tomaba el fármaco desde hacía 3 días por muy mala tolerancia

Durante su estancia en Urgencias, se realizó un control analítico que objetivó anemia grado 2 e insuficiencia renal grave (Cr: 12 mg/dL). Se realizó trasfusión de un concentrado de hematíes y se intentó sondaje vesical sin éxito. Debido al dolor abdominal intenso y las náuseas persistentes, se colocó SNG para alivio sintomático. En el momento de la colocación de la sonda se obtuvo contenido fecaloide, por lo que se realizó ecografía y TAC abdominales sin contraste urgen-



tes. Fueron objetivados hallazgos compatibles con hidronefrosis grado 2 bilateral secundaria a obstrucción por adenopatías retroperitoneales. Tras consultar con oncología, se decidió colocación de nefrostomía percutánea bilateral, sin complicaciones. Fue ingresado a cargo de oncología.

A su llegada al servicio de oncología, el paciente estaba estable hemodinámicamente pero con regular control de síntomas por cuadro suboclusivo con salida continua de contenido por SNG, náuseas y dolor abdominal persistentes. Se optimizó tratamiento sintomático, precisando perfusión continua de cloruro mórfico a dosis baja.

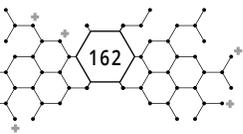
A lo largo del ingreso el paciente presentó las siguientes complicaciones:

- Necesidad de soporte transfusional continuo por anemia grado 3-4.
- Tras la colocación de ambas nefrostomías se observó una mejoría progresiva de la función renal. Sin embargo, 13 días después de la colocación de las nefrostomías se objetivó un nuevo empeoramiento de la función renal secundario a obstrucción de la nefrostomía derecha, que precisó de recolocación por radiología, sin incidencias posteriores.
- A nivel digestivo, presentó una discreta mejoría del cuadro suboclusivo, pudiendo retirar la SNG y tolerando dieta oral, aunque necesitando laxantes y enemas de forma habitual, así como, analgesia por dolor abdominal ocasional.
- Mal control del dolor generalizado que precisó analgesia de tercer escalón con parches de fentanilo a dosis elevadas.

El día +14 desde el ingreso el paciente presentaba un empeoramiento del estado general, debido al ingreso prolongado y las numerosas complicaciones con un marcado deterioro clínico y funcional (ECOG 4), además de mal control de síntomas (dolor) y sospecha de una hemorragia digestiva alta por deposiciones melénicas.

Debido a la situación clínica de gravedad y el deterioro clínico asociado, se decidió en acuerdo con sus familiares la limitación del esfuerzo terapéutico, no solicitar pruebas complementarias y priorizar tratamiento sintomático. El paciente presentó buen control de síntomas y no mostró signos de sufrimiento vital.

El paciente fue exitus el día +16 desde el ingreso hospitalario.



## DISCUSIÓN

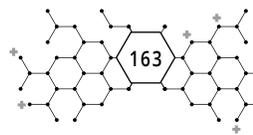
Las alternativas terapéuticas para el tratamiento del melanoma avanzado irresecable, BRAF nativo se limitan a la inmunoterapia y la inclusión en algún ensayo clínico (1). En aproximadamente un 15-20% de los pacientes con melanoma acral o de las mucosas se ha observado una mutación en C-KIT por lo que imatinib puede ser una alternativa en pacientes con enfermedad sintomática y/o no candidatos a inmunoterapia.

Imatinib es un inhibidor de tirosin quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la proteína BCR-ABL, así como otros receptores tirosin quinasa: KIT, el receptor para el factor de célula madre codificado por el proto-oncogen C-KIT, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Está indicado en el tratamiento pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo, pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos asociados con el reordenamiento del gen PDGFR, pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica con reordenación de FIP1L1-PDGFR, pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) KIT (CD 117) positivo y pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans no resecable, recurrente o metastásico (2).

La evidencia de la eficacia de imatinib en el melanoma con mutación del receptor C-KIT se limita a ensayos clínicos fase II:

En el ensayo de Guo J y colaboradores imatinib demostró una actividad significativa en pacientes con melanoma metastásico que albergaba aberraciones genéticas de C-KIT, con una tasa de respuesta objetiva del 23,3%. 43 pacientes recibieron una dosis continua de 400 mg/día de imatinib hasta toxicidad intolerable o progresión de la enfermedad. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3,5 meses y la tasa de supervivencia sin enfermedad (SSE) a los 6 meses fue del 36,6%. La tasa de control de la enfermedad (TCE) fue 53.5%: Respuesta parcial (RP) 23,3% y enfermedad estable (EE) el 30,2%. La tasa de supervivencia global (SG) tras 12 meses fue del 51%. Imatinib 400 mg/día fue bien tolerado (3).

Carvajal RD y colaboradores evaluaron 295 pacientes con melanoma para determinar la presencia de mutaciones KIT. Se identificaron un total de 51

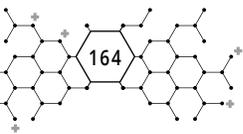


casos con tales alteraciones y 28 de estos pacientes fueron tratados con imatinib, 400 mg por vía oral dos veces al día. Se observaron dos RC que duraron 94 (en curso) y 95 semanas, 2 RP duraderas que duraron 53 y 89 (en curso) semanas, y 2 RP transitorias que duraron 12 y 18 semanas entre los 25 pacientes evaluables. La tasa de respuesta objetiva duradera fue del 16%, con una mediana del tiempo hasta la progresión de 12 semanas y una mediana de SG de 46,3 semanas (4).

Hodi FS y colaboradores en un ensayo multicéntrico de en melanoma metastásico, acral o con daño crónico al sol (CSD) con amplificaciones y/o mutaciones KIT demostraron que imatinib puede ser efectivo cuando los tumores albergan mutaciones KIT, pero no si el KIT se amplifica solamente. Los pacientes recibieron 400 mg de imatinib una vez al día o 400 mg dos veces al día si no había una respuesta inicial. 25 pacientes fueron incluidos (24 evaluables). El 33% tenían tumores con mutaciones KIT, el 46% con amplificaciones KIT y el 21% con ambos. La mediana de seguimiento fue de 10.6 meses (rango, 3,7 a 27,1 meses). La mejor tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 29% (21% excluyendo las respuestas no confirmadas). La mejor TRO fue significativamente diferente por estado de mutacional (54% KIT mutado vs 0% KIT amplificado solamente). La TCE fue del 50%, pero varió significativamente según el estado de mutacional de KIT (77% mutado vs 18% amplificado) (5).

Imatinib ha demostrado eficacia para el tratamiento del melanoma metastásico con un grado de evidencia 2B y una TRO en torno al 20%, esta parece depender del tipo de mutación del receptor C-KIT. Otros inhibidores de tirosin quinasa (nilotinib, dasatinib) han sido ensayados para el tratamiento del melanoma c-Kit positivo, pero la cantidad de estudios que los respalda es menor y el coste del tratamiento mucho más elevado.

El paciente del caso presentó una evolución muy desfavorable con una progresión de la enfermedad en 3 meses y una supervivencia global de 3,5 meses desde el inicio del tratamiento con imatinib. No alcanzó respuesta al tratamiento y su calidad de vida se vio disminuida por los efectos adversos al mismo, entre los que destacan las náuseas, vómitos y la anemia. Las náuseas, vómitos y la anemia son reacciones adversas muy frecuente (>10%) en los pacientes en tratamiento con imatinib tanto en paciente con leucemia mieloide crónica como con GIST. Además, en el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes,



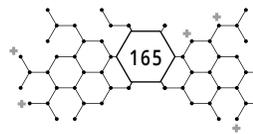
respectivamente, que pueden estar relacionadas con hemorragias gastrointestinales o intratumorales.

## APORTACIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO

- Elaboración de informe para la autorización de imatinib fuera de indicación por parte de la Comisión Regional. Búsqueda bibliográfica que respaldase la evidencia para la indicación no autorizada, comparación con otras alternativas terapéuticas y valoración del impacto económico del fármaco.
- Atención farmacéutica en la consulta de atención farmacéutica oncohematológica: validación de la prescripción clínica y comprobación de interacciones entre imatinib y el tratamiento crónico del paciente. Proporcionar al paciente información oral y escrita sobre la correcta administración del fármaco, conservación, interacciones clínicamente relevantes y los principales efectos adversos, seguimiento de la tolerancia al fármaco y dispensación del tratamiento oncológico.
- Notificación de las reacciones adversas en la página web de la Agencia Española del Medicamento y seguimiento de las mismas.

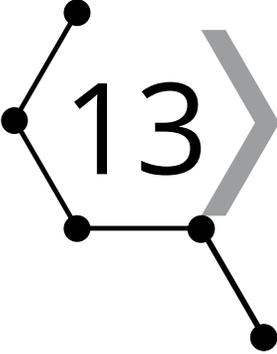
## BIBLIOGRAFÍA

1. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(12):1884–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz411>
2. Ficha tecnica glivec 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2020 Apr 16]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01198008/FT\\_01198008.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01198008/FT_01198008.html).
3. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Han M, Mao L, Lin X, Du N, Zhang X, Li J, Wang B, Qin S. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2904-9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9275.



4. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2327-34.
5. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, Friedlander P, Gonzalez R, Weber JS, Gajewski TF, O'Day SJ, Kim KB, Lawrence D, Flaherty KT, Luke JJ, Collichio FA, Ernstoff MS, Heinrich MC, Beadling C, Zukotynski KA, Yap JT, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Fisher DE. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3182-90. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7836. Epub 2013 Jun 17.





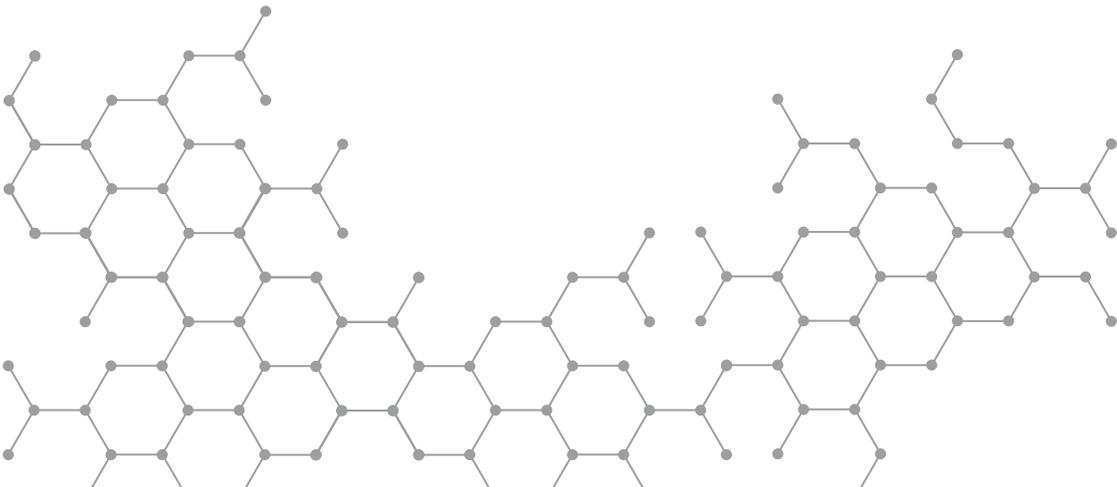
13 CASO  
CLÍNICO

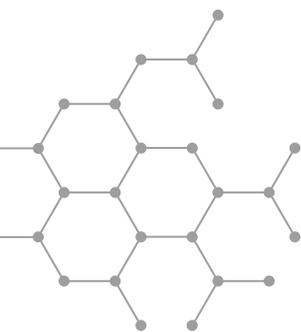
## DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA EN PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA

Autoras: Elena Conesa Nicolás  
Sara Núñez Bracamonte

Revisora: Amelia María Chica Marchal

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**





## DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA EN PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA

Autoras: Elena Conesa Nicolás  
Sara Núñez Bracamonte  
Revisora: Amelia María Chica Marchal

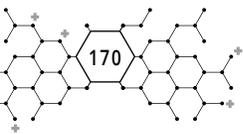
**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

**PALABRAS CLAVE:** Acidemia propiónica, Hiperamonemia, Descompensación metabólica, Tratamiento nutricional.

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 18 años de edad que presenta acidemia propiónica (AP) diagnosticada a los 7 meses de edad. Presenta problemas cognitivos y de aprendizaje (retraso mental leve, afectación amnésica y atencional). Comportamiento infantil. Estabilidad clínica desde hace 9 años. Toma dieta vía oral pero es portador de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) para suplementos alimenticios.

- Insuficiencia tricuspídea.
- Hipotiroidismo en tratamiento hormonal sustitutivo.
- Fumador.
- Situación basal: adecuada para su edad. Autosuficiente. Actualmente cursando 2º año de bachillerato.
- Tratamiento crónico: XMTVI Maxamum®, MMA/PA Cooler 15® (preparados nutricionales exentos de metionina, treonina, valina y de bajo contenido en isoleucina), Prozero® (preparado sin proteínas utilizado como alternativa a la leche), carnitina 3 g/24h vía oral (vo), biotina 10 mg/24h vo, ubidecarenona 50 mg/12h vo, levotiroxina 25 mcg/24h vo, metronidazol 250 mg/12h vo los primeros 5 días de cada mes.



## ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente acude a urgencias porque desde hace una semana presenta vómitos ocasionales que no han cesado a pesar de adoptar las medidas habituales (reducción aún mayor de ingesta proteica e hidratación abundante). A su vez, presenta deterioro del nivel de conciencia y somnolencia que progresa a estupor. Parece ser que la semana previa había descuidado la alimentación y realizado ejercicio físico.

El paciente realiza su seguimiento en Hospital de 12 de Octubre (Madrid) por lo que en el momento de ingreso en Hospital General Universitario Santa Lucía se desconoce el tipo de metabopatía que presenta.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Signos vitales: tensión arterial 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca 150 latidos/minuto, temperatura 38,1 °C.

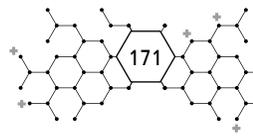
Auscultación cardiopulmonar: soplo sistólico. Roncus y sibilantes teleespiratorios.

Abdomen: portador de PEG. Blando y depresible.

Neurológico: Comatoso. Pupilas medias simétricas, reactivas. Glasgow 3/15. Dado el nivel de conciencia se procede a intubación orotraqueal.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Gasometría arterial: pH: 7,41 (7,35-7,45), PCO<sub>2</sub>: 23 mmHg (35-45), PO<sub>2</sub>: 104 mmHg (70-100), HCO<sub>3</sub>: 15 mEq/L (19-25), lactato: 4,4 mmol/L (0,6-1,6).
- Bioquímica: amonio: 100 µmol/L (0-60), glucosa: 226 mg/dL (74-100), urea: 116 mg/dL (16-49), creatinina: 1,55 mg/dL (0,70-1,20), bilirrubina total: 0,36 mg/dL (0,3-1,2), Na: 150 mEq/L (132-146), K: 3,7 mEq/L (3,5-5,5), Cl: 98 mEq/L (99-109), proteína C reactiva (PCR): 1,73 mg/dL (< 0,5 ng/mL), procalcitonina: 0,25 ng/mL (< 0,5 ng/mL).



- Hemograma: hemoglobina: 13,8 g/dL (13,5-17,5), leucocitos: 9.250/ $\mu$ L (4.500-11.000) neutrófilos: 6.980/ $\mu$ L (1.800-7.700), linfocitos: 1.140/ $\mu$ L (1.000-4.000), plaquetas: 223.000/ $\mu$ L (150.000- 400.000).
- Tóxicos en orina: negativos.
- Radiografía de tórax: sin infiltrados.
- Electrocardiograma: taquicardia supraventricular a 150 latidos/minuto. Descenso ST, onda T negativa en II, III, aVF y de V4-V6. T picudas en precordiales.
- Tras estabilización en urgencias se decide ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

- Descompensación de acidemia propiónica.

### DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

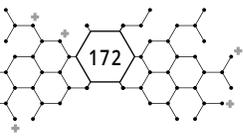
- Hiperamonemia.
- Acidosis metabólica.
- Disfunción renal aguda de probable origen prerenal.
- Deshidratación por pérdidas digestivas.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

En UCI se mantiene conectado a ventilación mecánica. El tratamiento inicial es: sueroterapia, bicarbonato 1M 1000 mL/h, enoxaparina 40 mg cada 24h subcutánea (sc), ranitidina 50 mg/8h intravenosa (iv), levotiroxina 25 mcg por PEG, insulina glulisina según glucemia, ubidecarenona 50 mg/12h por PEG, fentanilo 0,24 mcg/kg/h, propofol 20 mL/h, pasta orofaríngea 5 mL/6h (fórmula magistral).

Dada la mala evolución se inicia noradrenalina 0,8 mcg/kg/min y amoxicilina/clavulánico 1000 mg/8h iv de forma empírica.

De forma conjunta (Servicio de Farmacia y Servicio de Medicina Intensiva) se optimiza el tratamiento farmacológico para corregir la descompensación meta-



bólica: se suspende nutrición enteral y parenteral instauradas inicialmente, estando contraindicadas en esta situación. Se inicia suero glucosado 10% y suero hiposalino 0,45% (debido a que presenta hipernatremia), hidroxibalamina 1 mg/24h iv, carnitina 1 g/8h iv y fenilbutirato 2 g/4h, biotina 20 mg/24h, L- arginina 2 g/8h, N-carbamilglutamato 2 g/8h por PEG así como benzoato 2 g/4h por PEG, al día siguiente dada la persistencia de amonio elevado.

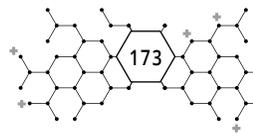
Durante el ingreso, el paciente presenta complicaciones que requieren tratamiento con:

- Dobutamina (por descompensación cardíaca, contractilidad global de ventrículo izquierdo deprimida).
- Terlipresina 0,5 mg/4h iv (hemorragia digestiva).
- Meropenem 500 mg/6h y linezolid 600 mg/12h iv (tratamiento empírico).
- Vancomicina según monitorización farmacocinética (bacteriemia por *Enterococcus faecium*).
- Ciprofloxacino 200 mg/12h iv (infección del tracto urinario por *Escherichia coli*).
- Caspofungina 70 mg dosis única seguido de 50 mg/24h que se desescala a fluconazol 200 mg/24h iv (infección por *Candida tropicalis*).
- Trasfusión de plaquetas, filgrastim 300 mcg/24h (3 días), concentrados de hematíes e hierro sacarosa 200 mg/48h iv (pancitopenia).

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el ingreso presenta un empeoramiento clínico con acidosis láctica e insuficiencia renal anúrica por lo que se inicia hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC). Evoluciona hacia síndrome de disfunción multiorgánica por lo que se reinicia sedación y se asocia analgesia. El nivel de amonio se encuentra en descenso tras la optimización del tratamiento farmacológico.

El día +4 se intenta iniciar dieta enteral por gastrostomía XMTVI Maxamum®, para asegurar el aporte calórico y reducir perfusión de glucosado, pero no lo tolera por lo que se inicia nutrición parenteral (NP) con mínimo aporte de proteínas. El día +5 se reinicia NP (3 g de nitrógeno, 250 g de hidratos de carbono y 49 g de lípidos) que aporta unas 1600 Kcal. Junto al aporte de suero glucosado, se alcanzan unas 1900 Kcal. Se suspende fenilbutirato y benzoato debido a la normalización de los niveles de amonio.



El día +7, dada la necesidad de mayor aporte calórico se intenta tolerancia por vía digestiva, sin éxito (débito alto y diarrea). Ante la imposibilidad de aumentar el aporte de hidratos de carbono y lípidos en NP por problemas de estabilidad, se decide la administración de solución lipídica por vía periférica y con filtro de 1,2  $\mu\text{m}$  para alcanzar las 2100 Kcal diarias.

Días más tarde, se consigue tolerancia por vía digestiva administrando PFD2® (preparado nutricional exento de proteínas y aminoácidos) que aporta 240 kcal/día.

El día +16 de ingreso, dada la estabilidad clínica y el nivel de adecuado de amonio se suspende el tratamiento con N-carbamilglutamato. Se modifica la nutrición enteral a XMTVI Maxamum® con perfecta tolerancia, lo que permite ir reduciendo progresivamente el aporte por NP hasta suspensión el día +41.

El paciente presenta mejoría a nivel renal lo que permite hemodiálisis, consiguiendo diuresis propia en los días posteriores (día +25). Se observa también mejoría de la situación hemodinámica y respiratoria.

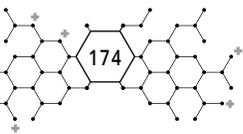
Durante el ingreso, el paciente presenta complicaciones infecciosas: bacteriemia por *Enterococcus faecium*, infección del tracto urinario por *Escherichia coli* e infección por *Candida tropicalis* que se resuelven sin incidencias. Además, presenta hemorragia digestiva asociada a gastritis necrótica con anemia grave y descompensación cardiaca secundaria a shock profundo.

Dada la estabilidad clínica, el día +50 es dado de alta a planta de hospitalización donde continúa se recuperación de forma satisfactoria.

## DISCUSIÓN

La AP está causada por la actividad deficiente de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa (PCC), dependiente de biotina. Esta enzima cataliza la transformación de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA. Este paso forma parte de la ruta metabólica que siguen algunos aminoácidos ramificados como isoleucina, valina, metionina y treonina, además de intervenir en la metabolización de ácidos grasos de número impar de átomos de carbono (1, 2).

Como consecuencia del bloqueo de la vía metabólica se produce un acúmulo intracelular de acil-CoA, ésteres que pueden inhibir procesos específicos intramitocondriales causando alteraciones bioquímicas secundarias como aci-



dosis láctica, hipoglucemia, hiperamonemia, hipocarnitinemia, hiperglicinemia/hiperglicinuria o aumento en la síntesis de ácidos grasos de cadena impar.

Se produce un acúmulo intracelular de propionil-CoA, que se elimina a través de vías secundarias alternativas formando principalmente metilcitrato por condensación con oxalacetato y 3-hidroxiipropionato.

El tratamiento crónico de esta enfermedad se instaura en el momento de estabilidad clínica. Debe ser individualizado, según la edad del paciente, tolerancia de proteínas (controlado por gasometría, amonio y aminoácidos), estado nutricional y número de descompensaciones.

- La dieta debe aportar de 120-140 Kcal/kg/día, con un aporte de 50% de grasas, 40% de hidratos de carbono y 10% de proteínas entre proteínas naturales y productos sin los aminoácidos restringidos y que dependerá de la tolerancia de cada paciente.
- Aporte proteico total de 2-3 g/kg/día.
- Administración de metronidazol de forma cíclica (5-10 días al mes) a una dosis de 10-20 mg/kg/día repartido en 2-3 dosis para limitar la producción de propionato por las bacterias anaeróbicas intestinales. Si su empleo es cíclico se evitan los efectos secundarios como la colitis pseudomembranosa, leucopenia y neuropatía periférica.
- L-carnitina como detoxificante de grupos propiónicos, liberando CoA y restaurando la síntesis de ATP (3).

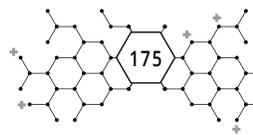
El paciente descrito ingería una dieta restringida en proteínas y suplementada con Maxamum®, MMA/PA Cooler 15® y Prozero®.

Como hemos descrito anteriormente, el paciente estaba en tratamiento farmacológico con carnitina, coenzima Q (agente que facilita las vías energéticas inhibidas por los metabolitos del propionil-CoA), biotina y metronidazol.

## DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA

No existe límite de edad para el desarrollo de una descompensación y los desencadenantes potenciales son muy numerosos, incluso de origen psicológico y a veces no identificables. Por este motivo, los enfermos afectados de AP presentan un riesgo constante de presentar una crisis potencialmente grave.

Algunas de las situaciones de riesgo son fiebre, cirugía o ayunos prolongados. Se recomienda reducir la ingesta proteica de origen natural a la mitad, au-



mentando las proteínas de fórmula y el aporte calórico. También se debe aumentar la dosis de carnitina (4).

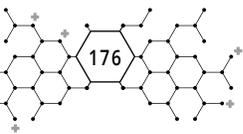
La descompensación pudo ser desencadenada por un ayuno prolongado, ya que había descuidado los horarios de la alimentación los días previos, y por la realización de ejercicio físico.

El tratamiento consiste en suspender el aporte proteico, revertir el catabolismo e iniciar tratamiento detoxificador o depurador.

La hiperamonemia es la responsable de la mayoría de las lesiones producidas en la fase aguda, por lo que se debe realizar un tratamiento precoz e intenso.

Cuando el nivel de amonio se encuentra entre 50-150  $\mu\text{mol/L}$  las recomendaciones son:

- Mantener el tratamiento farmacológico habitual.
- Iniciar tratamiento con N-carbamilglutamato 100 mg/kg dosis única seguido de 100 mg/kg/día en 4 dosis. Cuando no hay disponibilidad del N-carbamilglutamato, se considera más seguro el benzoato sódico que el fenilbutirato ya que el benzoato actúa conjugándose con una molécula de glicina, mientras que el fenilbutirato se une a dos moléculas de glutamina. En las acidemias orgánicas no hay una elevación de la glutamina, como ocurre en las alteraciones del ciclo de la urea, de manera que al emplear fenilbutirato puede producirse una depleción de glutamina. Por este motivo se considera más seguro el benzoato y se recomienda suspender el tratamiento con benzoato o fenilbutirato cuando el diagnóstico de acidemia orgánica esté confirmado y emplear como primera opción N-carbamilglutamato.
- Si presenta hiperglucemia, no se debe disminuir el aporte de glucosa sino que se debe iniciar tratamiento con insulina. La dosis inicial de insulina es 0,01-0,02 UI/kg/h.
- Tratamiento nutricional: retirada de las proteínas e incremento calórico en un 10-20% para revertir el catabolismo. Si hay intolerancia digestiva o el estado de consciencia está alterado el tratamiento nutricional se administrará por vía intravenosa con suero glucosado al 10%, 10-15 mg/kg/min  $\pm$  perfusión de lípidos intravenosos. Se debe reiniciar el aporte proteico a las 24-36 horas. Se recomienda empezar con fórmulas restringidas en los aminoácidos "problema": valina, isoleucina, treonina y metionina (3, 5).



En el presente caso, se optimizó el tratamiento farmacológico y nutricional.

Se utilizó N-carbamilglutamato (6) que es el tratamiento de elección. Además, los dos primeros días se trató con fenilbutirato y benzoato debido a que, en ese momento, se desconocía el tipo de error metabólico que presentaba el paciente.

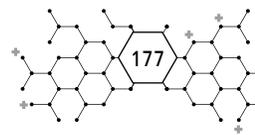
Para la administración de N-carbamilglutamato por PEG, se recomienda parar la nutrición enteral durante 1 hora, administrar el fármaco y esperar 2 horas hasta reiniciar la nutrición enteral para asegurar absorción completa del mismo.

A nivel nutricional se suspendió el aporte proteico durante 48h. Se reinició por vía enteral con los preparados exentos de proteína pero dada la intolerancia se preparó NP restringiendo al máximo el aporte proteico. Para preparar la NP utilizamos la presentación de aminoácidos que menos cantidad tenía de ramificados, para esto se estudiaron todas las presentaciones que teníamos en ese momento y se eligió la más óptima. Se fue reintroduciendo el aporte enteral progresivamente.

Dada la estabilidad clínica, el paciente pasa a planta de hospitalización para seguir avanzando progresivamente en la ingesta de dieta oral.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Toma de decisiones de forma multidisciplinar con el Servicio de Medicina Intensiva sobre las medidas farmacológicas de la descompensación de acidemia propiónica.
- Instrucciones a enfermería sobre la administración de todos los fármacos utilizados en la descompensación de la acidemia propiónica.
- Optimización del tratamiento nutricional y selección del preparado de aminoácidos más adecuado, formulación de la nutrición parenteral junto al médico intensivista y elaboración en las campanas de flujo laminar horizontal que dispone la sala blanca del Servicio de Farmacia.

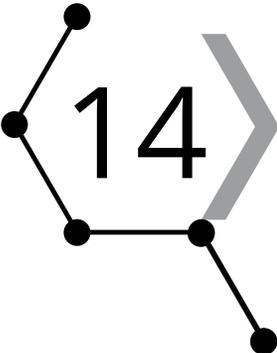


- Optimización del tratamiento antibiótico de las complicaciones infecciosas en función de los resultados de los cultivos y antibiogramas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Martín de Villodres C, Roldán Morales JC, Sánchez Cuenca MJ, Damas Fernández-Fígares, Malo Poyatos MC, González de Selgas, JM et al. Acidemia propiónica neonatal: a propósito de un caso. *Farmacia Hosp.* 2001; 25(3): 169-172.
2. Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J RareDis.* 2014; 9: 130.
3. Bueno Delgado MA, Castejón E, Moráis López A, Yahyaoui Macías R, Merinero Cortés B. En Gil Ortega D, editor. *Acidemias orgánicas. Diagnóstico y tratamiento de acidemias isoalérgica, propiónica y metilmalónica.* 2º edición. Majadahonda. Ergon. 2018. p. 27- 41.
4. De las Heras J, Andrade F, LLarena M, AldámizEchevarría L, Sanjurjo P. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP). En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias.* Madrid: Ergon; 2014. p. 543-54.
5. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, tirosinemia tipo I. *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*
6. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (fecha acceso abril 2020). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>.





# CASO CLÍNICO

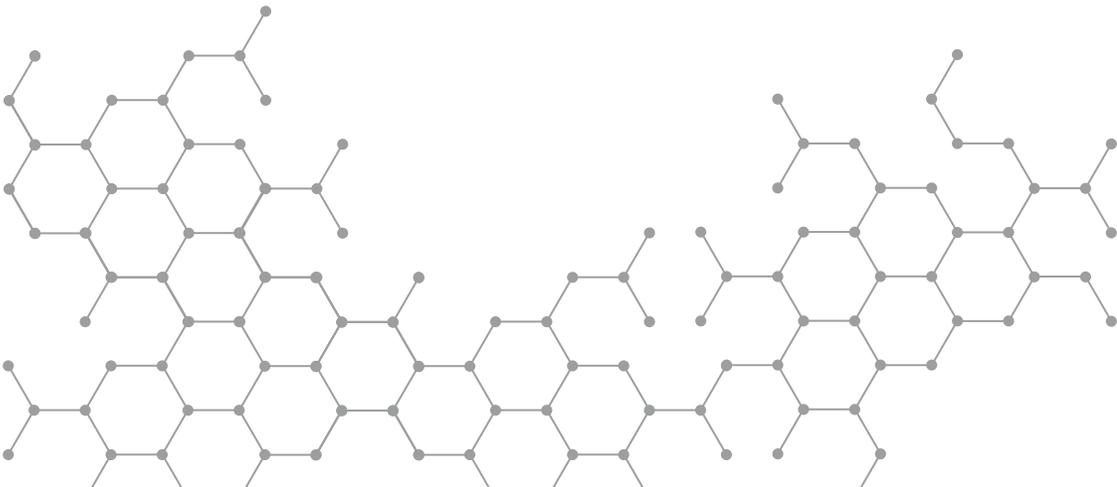
## MANEJO NUTRICIONAL DE UN PACIENTE CON QUILOTÓRAX

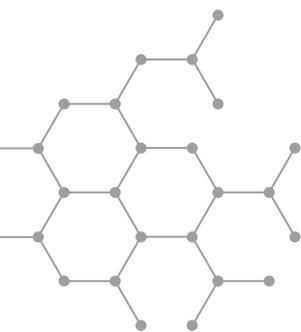
Autores: M<sup>a</sup> Antonia Meroño Saura<sup>1</sup>  
Miguel Ángel Carvajal Sánchez<sup>1</sup>

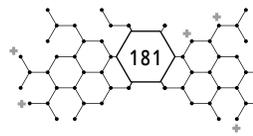
Revisoras: Sara Esplá González<sup>2</sup>  
María Ventura López<sup>1</sup>

**1 Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

**2 Clínica HLA Vistahermosa**







# 14 CASO CLÍNICO

## MANEJO NUTRICIONAL DE UN PACIENTE CON QUILOTÓRAX

Autores: M<sup>a</sup> Antonia Meroño Saura<sup>1</sup>  
Miguel Ángel Carvajal Sánchez<sup>1</sup>  
Revisoras: Sara Esplá González<sup>2</sup>  
María Ventura López<sup>1</sup>

**1 Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

**2 Clínica HLA Vistahermosa**

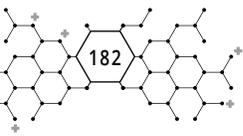
**PALABRAS CLAVE:** Quilotórax, Nutrición enteral, Nutrición parenteral, Lípidos.

*Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.*

### ANTECEDENTES

Varón de 78 años. Ex fumador. Alergias: fenilefrina. Hipertensión arterial. Hipercolesterolemia. Infecciones respiratorias frecuentes, con episodios de tos y disnea. Obstrucción crónica al flujo aéreo. Candidiasis orofaríngea. Cirugía de cataratas.

- Reflujo gastroesofágico. Esófago de Barret → Funduplicatura.
- Hernia hiatal → Herniorrafia inguinal derecha. Elevación de hemidiafragma izquierdo con imágenes de asas intestinales subyacentes sin evidencia de herniación transdiafragmática.



- Adenocarcinoma de esófago distal (SIEWERT II-III) tratado con quimioterapia y radioterapia → Esofagectomía con anastomosis esofagogástrica cervical (agosto/2017). Eventración en postoperatorio de esofagectomía: eventroplastia con malla. Fístula esofagotraqueal (octubre/2017) en tratamiento conservador. Parálisis de cuerda vocal izquierda en el postoperatorio de esofagectomía en seguimiento por otorrino.
- Disfagia a sólidos y líquidos con episodios de broncoaspiración → Yeyunostomía (04/2019)
- Bocio multinodular pretóxico: hipertiroidismo subclínico sin tratamiento actual.
- Diverticulosis y poliposis de colon → Polipectomía de ciego y sigma.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

### *Al ingreso (05/2019):*

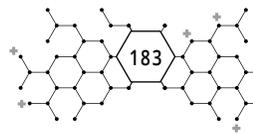
- Constantes: temperatura (T°): 36,1 °C, tensión arterial sistólica (TAS): 115 mmHg, tensión arterial diastólica (TAD): 85 mmHg, frecuencia cardiaca (FC): 92 lpm.
- Auscultación respiratoria: disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo, roncus diseminados.
- Bioquímica: glucosa: 87 mg/dL, urea: 31 mg/dL, creatinina: 0,50 mg/dL, sodio: 135 mmol/L, potasio: 4,50 mmol/L, colesterol: 118 mg/dL.
- Hematología/hemograma: hematíes:  $3,32 \times 10^6/\mu\text{L}$ , hemoglobina (Hb): 10,10 g/dL, hematocrito (Hto): 30,20%, leucocitos:  $13,37 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos:  $10,92 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfocitos:  $1,23 \times 10^3/\mu\text{L}$ , monocitos:  $0,80 \times 10^3/\mu\text{L}$ , eosinófilos:  $0,25 \times 10^3/\mu\text{L}$ , basófilos:  $0,03 \times 10^3/\mu\text{L}$ , plaquetas,  $291 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

## VALORACIÓN NUTRICIONAL

### *Antropometría*

Edad: 78 años. Peso habitual: 71 kg hace 3-4 meses. Peso actual: 44 kg.

IMC= 17 kg/m<sup>2</sup>. Peso insuficiente.



$\% \text{ PP} = [(P \text{ habitual} - P \text{ actual}) / P \text{ habitual}] \times 100$

% Pérdida de peso (no intencionada): 33% Tiempo: 4 meses.

Requerimientos Nutricionales

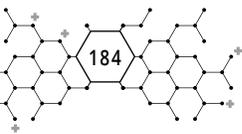
Harris-Benedict: 1019,5 Kcal;  $1019,5 * 1,35$  (factor de estrés) = 1376 Kcal (29 Kcal/kg).

Requerimientos proteicos:  $1,5 \text{ g} * 44 \text{ kg} = 66 \text{ g}$

Requerimientos hídricos:  $30\text{-}40 \text{ mL/kg} = 1410 \text{ mL}$

## HOSPITALIZACIÓN

- Tomografía axial computarizada (TAC): no se aprecian signos de tromboembolismo. Derrame pleural izquierdo. Atelectasia parcial de lóbulo inferior izquierdo. Leve derrame cisural derecho con morfología redondeada. Nuevas alteraciones parcheadas alveolo-intersticiales en ambos pulmones, de dudosa entidad, pudiendo relacionarse con focos de aspiración dada su historia clínica.
- Pleuroscopia: hallazgo de neovascularización pleural posterior izquierda con masa e imagen de aspecto en empedrado, blanquecina; derrame pleural turbio, aspecto ligeramente lechoso. Anatomía patológica: infiltración por adenocarcinoma, concordante con metástasis de unión gastro-esofágica conocido.
- Radiografía de tórax (tras pleuroscopia): tórax enfisematoso, infiltrados en lóbulo inferior derecho. Expansión incompleta del lóbulo inferior izquierdo. La cámara pleural residual se mantiene estable en las dos radiografías realizadas desde el postoperatorio inmediato.
- Linfografía: se intenta realizar linfografía nodal. Se aprecia un pequeño nódulo linfático derecho de apenas unos milímetros y muy superficial. Se logra rellenar con lipiodol una pequeña parte del linfático derecho, hasta que se extravasa el lipiodol. Podría pasar parte del lipiodol al sistema linfático.
- TAC toraco-abdomino-pélvico sin contraste para valorar la progresión del lipiodol: tras 24 horas, se aprecian acúmulos de lipiodol en pequeños vasos linfáticos de la pelvis peri-ilíacos y periaórticos sin observarse extravasación de lipiodol que oriente al origen de la fuga linfática.
- Pruebas de laboratorio según día de ingreso (tras inicio de nutrición).



Análítica	Día +8	Día +10	Día + 12	Día +17
Glucosa (mg/dL)	55	120	123	
Colesterol (mg/dL)		119		
Triglicéridos en líquido pleural (mg/dL)	126			
Triglicéridos (mg/dL)		82		
Calcio (mg/dL)		8,5	8,5	
Fosfato (mg/dL)		30	3,2	
Albúmina (g/dL)		1,7		
Sodio (mmol/L)	135	132	132	130
Potasio (mmol/L)	4,1	4,2	4,4	4,3
Magnesio (mg/dL)		1,7	1,6	
Proteína C reactiva	69,45	49,77	58,5	104,15
Hematíes (/ $\mu$ L)	$3,33 \cdot 10^6$	$2,91 \cdot 10^6$	$3,14 \cdot 10^6$	$3,18 \cdot 10^6$
Hb (g/dL)	10,2	8,6	9,3	9,7
Leucocitos (/ $\mu$ L)	$12,94 \cdot 10^3$	$11,33 \cdot 10^3$	$9,7 \cdot 10^3$	$17,23 \cdot 10^3$
Plaquetas (/ $\mu$ L)	$396 \cdot 10^3$	$475 \cdot 10^3$	$487 \cdot 10^3$	$421 \cdot 10^3$

- Cultivo de esputo: Se aísla *Stenotrophomonas maltophilia*.

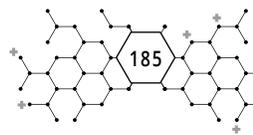
Antimicrobiano	Estado	Antimicrobiano	Estado
Amoxicilina/Clavulánico	Resistente	Ampicilina	Resistente
Cefalotina	Resistente	Cefepima	Resistente
Cefuroxíma	Resistente	Ciprofloxacina	Resistente
Cefoxítima	Resistente	Levofloxacina	Intermedio
Cefotaxíma	Resistente	Amikacina	Resistente
Ceftazidíma	Resistente	Gentamicina	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	Resistente	Tobramicina	Resistente
Piperacilina	Resistente	Tetraciclina	Resistente
Imipenem	Resistente	Minociclina	Sensible
Meropenem	Resistente	Colistina	Sensible
Ertapenem	Resistente	Fosfomicina	Resistente
Aztreonam	Resistente	Trimetoprim/sulfametoxazol	Sensible

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

- Disnea y fiebre probablemente secundaria a infección respiratoria
- Anemia secundaria a patología basal

## DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

- Adenocarcinoma de unión esófago-gástrica localmente avanzado (SIEWERT II-III).
- Fístula traqueoesofágica
- Caquexia



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

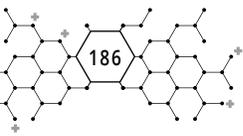
### PREVIO AL INGRESO

- Tratamiento crónico: valsartán, simvastatina, indacaterol/glicopirronio, bromazepam.

Nutrición por yeyunostomía al ingreso: Fresubin Energy® 1000 mL. Tipo de nutrición enteral (NE): hipercalórica-normoproteica sin fibra. Modo de administración: con bomba de administración 1000 mL en 10h (100 mL/h) de 23:00h a 9:00h. Agua extra 500 mL/día. Aportes: 1500 Kcal, 56 g proteínas.

### DURANTE EL INGRESO

- Se suspende estatina debido a los niveles de colesterol del paciente.
- Cuadro respiratorio: al ingreso, inicia oxigenoterapia continua. Comienza tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y levofloxacino. Inicia tratamiento con inhaladores: budesonida cada 12 horas, ipratropio y salbutamol cada 8 horas. Tras 4 días de tratamiento, se queja de molestias con los aerosoles, por lo que se le suspende la budesonida y el salbutamol y mantiene tratamiento con ipratropio.
- Tras diez días de tratamiento antibiótico, ante esputo amarillento, se solicita cultivo. Se suspende levofloxacino y ceftriaxona y se inicia flucanazol. Tras resultado de cultivo, se inicia trimetoprim/sulfametoxazol. Ante empeoramiento de la disnea se vuelven a reintroducir inhaladores.
- Derrame pleural (día +7): toracocentesis. Colocación de drenaje torácico.
- El paciente refiere dolor en el área de inserción del tubo. Se ajusta analgesia, añadiendo al paracetamol, metamizol y dexketoprofeno. Se prescribe también bromazepam que llevaba como tratamiento crónico.
- Quilotórax (día+8): nutrición parenteral total (NPT) con el 100% de sus necesidades: Smofkaviben central® 63 mL/h (1600 Kcal: 36 Kcal/kg, 75 g proteínas: 1,7g/kg). Se inicia octeótrido subcutáneo cada 8 horas.



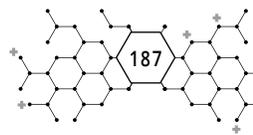
Control de temperatura, diuresis y glucemias. Rescates con insulina si glucemia >150mg/dL.

- Tras mejoría del drenaje, se decide cambio progresivo a NE sin grasas por yeyunostomía:
- Día +15: Fresubin Jucy® 600 ml/24h (25 ml/h): 900 Kcal y 24 g proteínas. Administrar con bomba de administración. Se modifica NPT: Smofkabi-ven periférico® 1200 ml/24h (800 Kcal y 38 g prot). Total Kcal: 900 + 800 = 1700 Kcal (38 Kcal/kg).
- Total prot: 24 + 38 = 62 g prot (1,4 g/kg).
- Día +16: Se retira NPT a las 20:00h. Se aumenta la pauta de NE: Fresubin Jucy® 1000 ml (1500 Kcal y 40 g prot). Se inician suplementos proteicos orales en polvo: 10 g en 10-20 ml de agua a administrar por la yeyunostomía cada 8 horas. Después de administrar lavar la yeyunostomía con 10-20 ml de agua.
- Día +17: Se cicla NE para iniciar a las 20:00h y detener a las 08:00h del día siguiente (administrar en 12h a 84 mL/h). Se continúan proteínas en polvo: 10 g en 10-20 ml de agua a administrar por la yeyunostomía cada 8 horas. Después de administrar lavar la yeyunostomía con 10-20 ml de agua. Agua extra: 500 mL a repartir a lo largo del día.
- A los siete días del inicio de la NE, se debe administrar intralipid® 20% vía intravenosa para cubrir el déficit de ácidos grasos esenciales. 3-4% de Kcal deben ser AGE: 45 Kcal/día à 315 Kcal/ semana. 2000 Kcal de intralipid® 20% contiene 620 Kcal AGE. Finalmente, no se administran.
- Día + 18: ante el deterioro clínico se administra tratamiento paliativo con mórficos, ondansetrón y analgésicos.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente que acude por presentar disnea a mínimos esfuerzos (caminar 2-3 pasos), no tos, no expectoración. Febrícula hasta 37,5 °C. Se inicia antibioterapia empírica con levofloxacin y ceftriaxona.

Al día siguiente del ingreso comienza leve expectoración amarillenta, que parece más un reflujo gastroesofágico que secreciones bronquiales. El paciente inicia episodios de febrícula y sibilancias respiratorias. Se inicia O2 con gafas nasales permaneciendo estable en reposo, con múltiples secreciones amarillen-



tas. Se le realiza TAC y tras resultados de derrame, se solicita valoración por cirugía torácica.

Cirugía torácica confirma la realización de pleuroscopia, talcaje y lavado, por lo que se entrega consentimiento informado y se realiza reserva de sangre para el procedimiento.

El día +5 se realiza la pleuroscopia. Tras el procedimiento ingresa en el Servicio de Medicina Intensiva (UCI) para cuidado postoperatorio. Al ingreso en UCI permanece consciente y orientado, eupneico,  $SpO_2$  99% con VMK al 50% que se puede reducir gradualmente hasta sustituirlo por  $O_2$  a bajo flujo a través de gafas nasales.

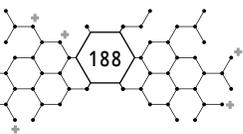
Evolución postoperatoria sin incidencias. El paciente refiere sensación subjetiva de mejoría respecto a la situación preoperatoria. Drenaje pleural con escaso débito, sin signos de sangrado y sin fuga aérea. Se indica incentivación respiratoria. Se inicia movilización, bien tolerada. Día +6 se le da alta a planta para continuar tratamiento.

Al regresar a planta presenta buen estado general, permanece afebril y eupneico, con hipoventilación bibasal. El día +7 se reinicia NE, tras esto, se observa un líquido lechoso en el drenaje pleural, lo que, junto al resultado del análisis del líquido pleural (TG: 126 mg/dL) confirma el diagnóstico de quilotórax.

Tras esto, se deja al paciente en dieta absoluta y se pauta octeótrido. Se indica contabilizar el débito diario del drenaje. Cirugía torácica recomienda iniciar nutrición sin lípidos, pero tras consulta con Unidad de Nutrición se decide nutrición parenteral total con lípidos que cubre el 100% de las necesidades del paciente. Se canaliza vía central y se inicia Smofkaviben central®.

Tras tres días de drenaje (día+10) se realiza linfografía nodal, sin resultados concluyentes. Por otro lado, el pleurevac permanece tres días sin drenar nada (1000 ml desde el inicio). Se le realiza nuevo TAC, para confirmar que el tubo continúa en la cámara pleural y no se ha salido con la movilización. Vuelve a aparecer expectoración amarillenta similar a los primeros días de ingreso. Hb = 8,6 (g/dL), se piden dos concentrados de hematíes para transfusión.

El día +11 el tubo continúa sin apenas drenar, el TAC confirma que el tubo está en pulmón, pero colocado en la parte anterior y el poco derrame que queda es posterior. El paciente se encuentra subjetivamente muy cansado, con dolor principalmente en la zona de inserción del tubo de drenaje, y mayoritariamente con los movimientos.



Tras el escaso débito en los últimos días se vuelve a consultar con la Unidad de Nutrición para plantear la posibilidad de iniciar NE y valorar si tras reiniciarla aumenta débito del tubo de drenaje.

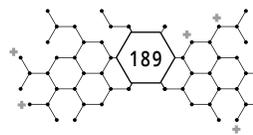
Día	Drenaje (total)	T°	Tensión	Diuresis	Glucemias mg/dL	Otros
+8	1000 mL	Afebril	Normotenso			
+9	1000 mL	Afebril	Normotenso	1350 mL	<121	
+10	1000 mL	Afebril	Normotenso	2150 mL	<145	Hb 8,6 (g/dL). Transfusión
+11	1050 mL	Afebril	Normotenso	2000 mL	<140	Hb tras transfusión 9,7
+12	1050 mL	Afebril	Normotenso	1000 mL	<133	Na= 132
+13						Cambio pleurevac
+15	890 mL	Afebril	Normotenso	2200 mL	<136	

Dado que el débito es menor a 300 mL/día, se inicia NE sin grasas para mantener el trofismo intestinal (día +15), aun así, se mantiene de forma complementaria la nutrición parenteral, pero cubriendo un menor porcentaje de sus requerimientos. Tras el inicio de la NE no aumenta la cantidad de las secreciones, por lo que progresivamente se aumenta la NE y disminuye NPT hasta cubrir todos los requerimientos del paciente con NE, que se indica administrar de forma ciclada para mayor comodidad.

Día	Drenaje (total)	T°	Tensión	Diuresis	Dextro mg/dL	Otros
+16	990 mL	37,4°C	Normotenso	1550 mL	<159	4 UI insulina
+17	1070 mL	Afebril	Normotenso	1400 mL	<149	
+18	1070 mL	Afebril	Normotenso	900 mL		Disnea

El día +17 el paciente se presenta más disneico, con broncoespasmos, aunque con menos secreciones. El paciente refiere sensación de ahogo. Sat 94% con O<sub>2</sub> en gafas a 2 lpm. Se vuelven a añadir aerosoles. El día + 18 el paciente aparece mucho más disneico, y ante la sensación de empeoramiento progresivo se añade cloruro mórfico a demanda para el alivio de los síntomas. Muy mala evolución, con disnea en aumento junto a los requerimientos de morfina. Se ajusta tratamiento sintomático con perfusión continua de mórficos.

Finalmente, el día +19 éxitus por insuficiencia respiratoria refractaria causada por *Stenotrophomonas maltophilia*.



## DISCUSIÓN

El quilotórax se produce por la acumulación de quilo en la cavidad pleural. Está causado por la ruptura, desgarro u obstrucción del conducto torácico o sus afluentes principales. El quilotórax se clasifica desde el punto de vista etiológico como traumático iatrogénico, (aproximadamente el 50% de los casos son secundarios a cirugía), traumático no iatrogénico y no-traumático (el 30% se deben a una alteración u obstrucción del sistema linfático, constituyendo los linfomas la causa tumoral más frecuente (75%) (1,2) .

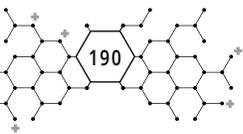
En el caso de nuestro paciente, la causa del desarrollo de quilotórax no fue esclarecida, pero una de las hipótesis planteadas fue que se debiese a la pleuroscopia realizada tras observar el derrame pleural, por lo tanto, estaríamos ante un quilotórax traumático. Sin embargo, no se debe descartar que ya lo presentase en el momento del ingreso, y la sintomatología que presentaba (disnea y tos) fuese debida al mismo.

El quilo está compuesto principalmente por grasas, albúmina y linfocitos (95% del contenido celular). Su pérdida continuada conlleva un marcado deterioro del estado nutricional e inmunológico de los pacientes. Sus principales manifestaciones clínicas son; disnea y tos, desnutrición, hipocalcemia e hiponatremia e inmunosupresión (3).

En nuestro paciente aparecen episodios continuos de disnea y tos, desnutrición (IMC = 17 kg/m<sup>2</sup>, albúmina 1,7-1,8 g/dL), hiponatremia (Na<sup>+</sup> 130-135 mmol/L).

El diagnóstico de quilotórax se basa principalmente en el aspecto del líquido pleural, que suele ser lechoso, la presencia de quilomicrones en el líquido pleural, y cuando no esté disponible, la cuantificación de los niveles de colesterol y triglicéridos en el líquido pleural, con concentraciones de triglicéridos >110 mg/dL y colesterol <200 mg/dL (5,18 mmol/L) como diagnósticas de quilotórax. Otro método diagnóstico es la identificación del lugar de la fuga mediante linfangiografía (1).

En nuestro paciente se observa un líquido de aspecto lechoso en el pleurevac tras reiniciar la nutrición enteral. Tras esto se procede a un análisis del líquido pleural, con [TG]: 126 mg/dL. Por otro lado, se le realizó una linfangiografía que no mostró fuga linfática. Aun así, debido a la dificultad para realizar la linfangiografía y a la concentración de triglicéridos en el líquido pleural, se confirma el diagnóstico de quilotórax.



En cuanto al tratamiento del quilotorax, se puede clasificar en tres categorías, tratamiento de las condiciones subyacentes, manejo conservador y manejo quirúrgico. El manejo conservador consiste principalmente en la compensación nutricional, el drenaje mediante toracotomía y el tratamiento con octeótrido. Mientras que el manejo quirúrgico consiste en atadura del conducto torácico, videotoracoscópico o mediante toracotomía (1,4).

En nuestro caso, no se identificó la causa subyacente, pero sí que se trató la infección que presentaba el paciente. Se decidió un tratamiento conservador, con drenaje mediante toracotomía, inicio de octeótrido y compensación nutricional.

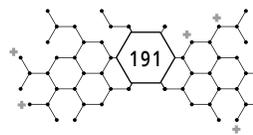
El octeótrido es un análogo de la somatostatina que inhibe la secreción de algunas hormonas hipofisarias y gastrointestinales, aumentando la resistencia arteriolar esplácnica, disminuyendo el flujo gastrointestinal y, por consecuencia, el flujo linfático. De esta forma se obtienen resultados bastante buenos en el manejo del quilotorax, disminuyendo el tiempo de tratamiento y la necesidad de intervención quirúrgica (5).

En cuanto a la compensación nutricional, existen diferentes opciones: dieta absoluta, dieta baja en grasas suplementada con triglicéridos de cadena media (MCT), nutrición enteral exenta de grasas o con alto porcentaje de MCT o nutrición parenteral. No existe consenso sobre qué medida es la más adecuada<sup>3</sup>.

Respecto al uso de nutrición enteral o parenteral;

La nutrición parenteral aporta las siguientes características: reposo digestivo, disminución del flujo linfático, reducción de la necesidad de cirugía posterior, y además no parece aumentar ni la duración ni los costes de la hospitalización, obteniendo un porcentaje de éxito de entre el 54-81%. La nutrición enteral, por otro lado, estimula el drenaje linfático, tiene una menor tasa de cierre espontáneo de la fístula y una mayor duración del tratamiento (6,7). Hay autores que consideran la nutrición parenteral de primera elección, mientras que otros recomiendan empezar con una dieta específica y limitar el uso del soporte parenteral a casos concretos (3).

La nutrición parenteral debe cubrir las necesidades basales del paciente, además de compensar las pérdidas proteicas y energéticas que se producen en el quilotorax. En cuanto a la composición de la nutrición parenteral, el empleo de emulsiones lipídicas intravenosas no está contraindicado, ya que éstas se administran directamente al torrente sanguíneo y no acceden al sistema linfático.



co. Es aconsejable administrar junto con la nutrición parenteral pequeños volúmenes de nutrición enteral con el objetivo de mantener el trofismo intestinal, siempre y cuando ello no aumente el débito de la fístula quilosa (3).

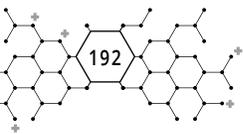
En cuanto a la administración de fármacos junto a la nutrición parenteral, no se encontró evidencia clara, ya que parece que el octeótrido se adhiere a las bolsas de nutrición. Por lo que se recomendó su administración de forma separada (8).

La nutrición enteral puede ser exenta de grasas o con un alto contenido en MCT. Los MCT se absorben directamente en el sistema portal en lugar de hacerlo por el sistema linfático intestinal por lo que, como resultado el flujo linfático en el conducto torácico disminuirá y un defecto ductal sanará más fácilmente. Sin embargo, con el uso de una dieta con MCT todavía habrá algo de flujo en el conducto torácico (9).

En aquellos pacientes tratados con nutrición enteral sin grasas, es necesario el aporte de suplementos de ácidos grasos esenciales para prevenir su déficit. La mayoría de las guías en España recomiendan 20-35% de la energía total en forma de grasas, repartidas en saturadas 7-10%, poliinsaturadas 6-10% y monoinsaturadas 20%. El de ácido linoleico es de 0,5-2 g/día o bien 0,5-2% de la ingesta calórica total, con un límite superior de 3 g/día. El de ácido linolénico es del 2,5-10% del aporte calórico total (10).

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- **Valoración antropométrica del paciente previo inicio de nutrición.**  
Cálculo de los diferentes requerimientos del paciente, tanto macronutrientes como micronutrientes.
- **Prescripción, validación y elaboración de nutrición parenteral.**  
Revisión de las características de la nutrición parenteral para el paciente con quilotórax. Visita diaria al paciente. Prescripción de nutrición en base a clínica, glucemias, diuresis y resultados analíticos del paciente. Elaboración de nutrición parenteral diaria.  
Revisión bibliográfica de fármacos con compatibilidad con la nutrición parenteral.



- **Prescripción, validación y adquisición de nutrición enteral sin lípidos.**

Revisión de las características de la nutrición enteral para el paciente con quilotórax. Visita diaria al paciente. Prescripción de nutrición en base a clínica, glucemias, diuresis y resultados analíticos del paciente. Búsqueda de fórmula enteral disponible sin lípidos y posterior adquisición.

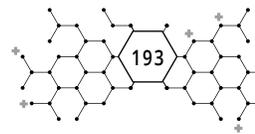
Al ser una nutrición sin lípidos, controlar administración de ácidos grasos esenciales para prevenir su déficit en el paciente.

- **Formación en manejo de la bomba de nutrición de yeyunostomía al paciente y al personal sanitario.**

Formación en el manejo de la bomba de nutrición. Indicaciones sobre administración de fármacos, aportes de agua extra a lo largo del día y lavados de yeyunostomía. Explicación de cómo administrar la nutrición de forma ciclada.

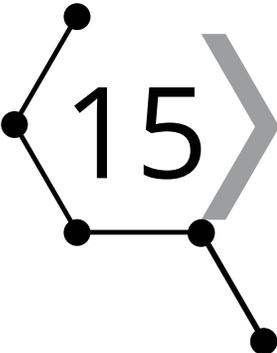
## BIBLIOGRAFÍA

1. Villalobos Mora C, Díaz Mena F. Generalidades del quilotórax en el paciente adulto. Med Leg Costa Rica. 2019;36:147-52.
2. Sarriá Cepeda C, Lahulla F, Palacios de las Heras E, San Martín JV, Hurtado Santos J, García Melcón G. Quilotórax como una complicación a largo plazo de la endocarditis sobre marcapasos. Rev Esp Cardiol [Internet]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-quilotorax-como-una-complicacion-largo-articulo-13493>
3. Sirvent Ochando M, López Villodre P, Martínez Seguí MJ. Soporte nutricional y tratamiento con octreótido del quilotórax. Nutr Hosp. 2010;25:113-9.
4. García-Tirado J, Landa-Oviedo HS, Suazo-Guevara I. Quilotórax espontáneo bilateral desencadenado por estornudo: una entidad peculiar de buen pronóstico. Arch Bronconeumol. 2017;53(1):32-3.
5. Yıldırım SV, Kervancıoğlu M, Sarıtaş B, Varan B, Mercan S, Tokel K. Octreotide infusion for the treatment of chylothorax in pediatric cardiac intensive care unit. Anatol J Cardiol. 2005;5(4):317-8.



6. Ramos W, Faintuch J. Nutritional Management of Thoracic Duct Fistulas. A Comparative Study of Parenteral Versus Enteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 1986;10(5):519-21.
7. Alvarez J, Kalache K, Grauel E. Management of Spontaneous Congenital Chylothorax: Oral Medium-Chain Triglycerides Versus Total Parenteral Nutrition. *Am J Perinatol.* 1999;16(08):0415-20.
8. del Hoyo Gil L, Serrano Garrote O, Gomis Muñoz P, Herreros de Tejada A. Compatibilidad de fármacos con nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2000;24(5):332-44.
9. de Beer HG, Mol MJ, Janssen JP. Chylothorax. *Neth J Med* 2000; 56:25-31. 10.1016/S0300-2977(99)00114-X
10. Sanz París A, Marí Sanchis A, García Malpartida K, García Gómez MC. Propuesta de perfil de ácidos grasos omega 3 en nutrición enteral. *Nutr Hosp.* 2012;27:1782-802.





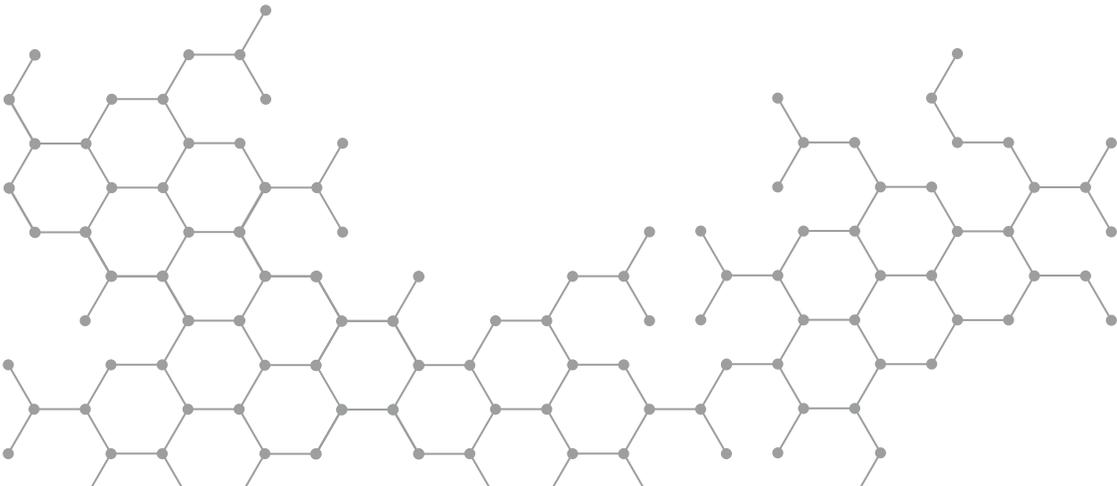
15 CASO  
CLÍNICO

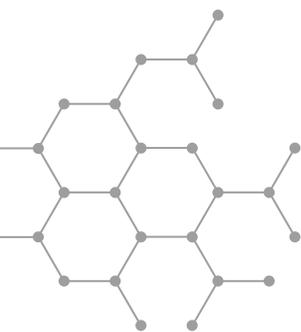
## MANEJO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTE VIH CON DIETA ABSOLUTA

Autoras: Celia Juez Santamaría  
Carmen Natividad García Matillas

Revisora: Maria Henar García Lagunar

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**





## MANEJO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTE VIH CON DIETA ABSOLUTA

Autoras: Celia Juez Santamaría  
Carmen Natividad García Matillas

Revisora: María Henar García Lagunar

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

PALABRAS CLAVE: VIH, enfuvirtida, dieta, absoluta.

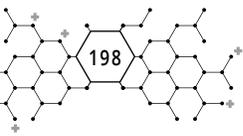
### ANTECEDENTES

Mujer de 42 años sin alergias medicamentosas conocidas. No hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemias. Fumadora de 10 cigarrillos al día. Como antecedentes médicos de interés destaca:

- Infección VIH estadio B2 con carga viral (CV) indetectable en tratamiento antirretroviral.
- Infección VHC F3 genotipo 1a tratado anteriormente con antivirales de acción directa con respuesta viral sostenida.
- Neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN) de alto grado reseca de forma incompleta.
- Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de alto grado pendiente de comentar la actitud terapéutica en comité de tumores.

La paciente se encuentra en tratamiento con:

- Tenofovir alafenamida 10 mg /emtricitabina 200 mg /elvitegravir 150 mg /cobicistat 150 mg: 1 comprimido/24 horas.
- Sulfametoxazol 800 mg /trimetropim 160 mg: 1 comprimido lunes, miércoles y viernes.



## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Acude al servicio de urgencias por dolor abdominal generalizado desde hace 4 días que ha empeorado en las últimas 24 horas a pesar de tratamiento analgésico. Se le realiza una ecografía y TAC abdominal y se decide su ingreso a cargo de oncología.

### RESULTADOS DE LAS PRUEBAS OBTENIDAS EN URGENCIAS (DÍA 0)

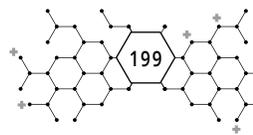
- Exploración física: buen estado general, afebril (36°C), FC de 65 lpm, normotensa (118/75 mmHg), normocoloreada y normohidratada. Peso: 67,6 kg, altura: 1,61 cm, IMC: 26,08 (sobrepeso). Abdomen doloroso a la palpación superficial y muy doloroso a la palpación profunda en flanco derecho izquierdo y mesogastrio.
- Analítica: creatinina: 0,59 mg/dL (0,50-0,90); urea: 20 mg/dL (16-49); PCR: 17,45 (<0,5); hemoglobina: 12,8 g/dL (12-16); leucocitos: 18.230/ $\mu$ L (4.500-11.000); neutrófilos: 15.270/ $\mu$ L (1.800-7.700).
- Orina: nitritos negativos e indicios de sangre.
- Ecografía abdominal: masa mal definida en hipogastrio asociada a cambios inflamatorios con engrosamiento de las asas intestinales y posible relación con signos de infiltración tumoral de su patología de base.
- TAC abdominal: masa de naturaleza neoplásica ya conocida de origen vaginal que parece infiltrar a la vejiga y asas del intestino delgado (ID). Distensión de asas del ID y estómago que sugiere un cuadro suboclusivo. No se visualizan imágenes que sugieran metástasis hepáticas.

### PRUEBAS ANALÍTICAS DE LA ÚLTIMA CONSULTA DE MEDICINA INFECCIOSA (2 MESES ANTES)

- CV de VIH y VHC indetectable.
- Niveles de linfocitos CD4: 226 células/ $\mu$ L y cociente CD4/CD8: 0,18.

### PET TAC (DÍA 10)

Estudio sugestivo de tejido tumoral viable centrado en pared postero-lateral derecha vaginal que parece infiltrar a pared posterior de vejiga y asas de ID



adyacentes con moderado incremento metabólico a correlacionar clínicamente. También se observa tejido tumoral viable en adenopatías supra e infraclaviculares izquierdas, retroperitoneales, en cadena ilíaca externa e inguinal derechas.

### **PRUEBAS ANALÍTICAS TRAS DOS SEMANAS SIN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (DÍA 12)**

- CV de VIH: 1.340 copias/mL
- Niveles de linfocitos CD4: 230 células/ $\mu$ L y cociente CD4/CD8: 0,21.

### **PRUEBAS ANALÍTICAS DE LA CONSULTA DE MEDICINA INFECCIOSA (DÍA 47)**

- CV de VIH y VHC indetectable.
- Niveles de linfocitos CD4: 186 células/ $\mu$ L y cociente CD4/CD8: 0,23.

### **PET TAC (4 MESES DESPUÉS DEL INGRESO)**

Estudio sugestivo de persistencia de un depósito adyacente e inmediatamente caudal a la vejiga que puede deberse a eliminación urinaria o tejido tumoral viable.

### **RMN (5 MESES DESPUÉS DEL INGRESO)**

El foco de captación descrito en el PET TAC corresponde con una lesión de 12 mm compatible con foco de persistencia tumoral.

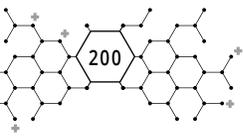
## DIAGNOSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### **DIAGNÓSTICO PRINCIPAL**

- Carcinoma de vagina localmente avanzado con infiltración vesical y afectación de ID.

### **DIAGNÓSTICO SECUNDARIO**

- Desnutrición mixta moderada con intolerancia a la vo.
- VIH sin tratamiento durante 2 semanas.
- VHC anteriormente tratado y con respuesta viral sostenida.



## HISTORIA FARMACOTERAPEUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Perfusión analgésica IV el día del ingreso en urgencias con metamizol y tramadol. Se añade metoclopramida como antiemético y pantoprazol vía IV. Se asocia piperacilina/tazobactam 4 gramos cada 8 horas como profilaxis antibiótica y enoxaparina a dosis profilácticas de 40 mg cada 24 horas.

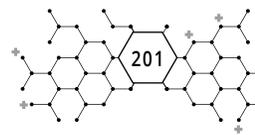
Presenta intolerancia a la vo por lo que se inicia sueroterapia con 2.000 mL de suero glucosalino. El día +6 al continuar con dieta absoluta se inicia nutrición parenteral (NP) por vía periférica estandarizada con 5 gramos de nitrógeno, 50 gramos de lípidos, 80 gramos de hidratos de carbono y 1.250 mL de volumen total.

El día +12 se canaliza vía central y junto con el servicio de endocrinología se inicia NP individualizada.

Se realiza el cálculo del gasto energético basal con la fórmula de Mifflin-St. Jeor calculándose un total de 1.281,25 Kcal. Se aplica un factor de actividad de 1 al ser un paciente encamado y un factor de estrés de 1,3 al ser un paciente con un tumor sólido; requiriéndose un total de 1.665,62 Kcal. Al ser un paciente oncológico, nos basamos en un aporte proteico de 1,3 gramos/kg, es decir 87,88 gramos de proteína, que se traduce en 14 gramos de nitrógeno (351,52 Kcal). El resto de Kcal no proteicas se reparte en un 60% de hidratos de carbono (788,46 Kcal y 197 gramos de glucosa) y un 40% de lípidos (525,64 Kcal y 59 gramos de lípidos).

Se prescribe el protocolo de NP estandarizada E0, ya que los requerimientos de la paciente se adecuan a su composición:

- Nitrógeno: 12,85 gramos
- Lípidos: 70 gramos
- Glucosa: 275 gramos
- Volumen total: 1.850 mL
- En función de su analítica se añaden los siguientes electrolitos:
- Sodio: 110 mEq, potasio: 70 mEq, calcio: 10 mEq, magnesio: 10 mEq, fosfato: 10 mEq.
- También se añaden vitaminas liposolubles e hidrosolubles y una solución de oligoelementos.



El día +13 se inicia tratamiento con enfuvirtida a dosis de 90 mg cada 12 horas. Desde el servicio de farmacia se contacta con enfermería de la unidad clínica para proporcionar las indicaciones específicas sobre su administración y se deja nota en la historia clínica electrónica. Las recomendaciones dadas son:

1. Con la jeringa de 3 mL aspirar 1,1 mL de aire, introducir en el vial de agua para inyección (API), presionar el émbolo y extraer 1,1 mL de API.
2. Introducir 1,1 ml de API en el vial de enfuvirtida evitando la formación de espuma sin agitar (puede tardar 45 minutos en diluirse).
3. Con la jeringa de 1 mL aspirar 1 mL de aire, introducir en el vial de enfuvirtida, presionar el émbolo y extraer 1 mL de la solución de enfuvirtida reconstituida.
4. Administrar 1 mL de enfuvirtida por vía subcutánea cada 12 horas cambiando el lugar de administración en cada dosis.

Cuando se suspende la NP se inician suplementos enterales hipercalóricos e hiperproteicos junto con dieta blanda.

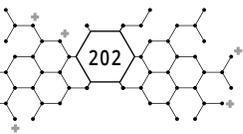
El día +18 se inicia quimioterapia IV con el esquema paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días para el carcinoma de vagina localmente avanzado e irreseccable con infiltración en vejiga e ID. Como premedicación se administra ondansetrón, dexametasona, ranitidina y dexclorfeniramina y además se administra la hidratación necesaria para el cisplatino.

El día +22, tras haber comprobado una adecuada tolerancia oral, se decide reintroducir terapia antirretroviral de administración oral. Se inicia tenofovir alafenamida 25 mg / emtricitabina 200 mg cada 24 horas asociado a dolutegravir 50 mg cada 24 horas.

## EVOLUCIÓN

La paciente queda ingresada a cargo de oncología empezando perfusión analgésica para control del dolor y asociando antieméticos y antibióticos vía IV.

Comienza a presentar intolerancia a la vo, por lo que se prescribe dieta absoluta y se realiza interconsulta (IC) al servicio de endocrinología. Tras 7 días del ingreso debido a una desnutrición mixta moderada se inicia NP de administración por vía periférica. Al necesitarse unos mayores requerimientos que los



administrados por vía periférica, se canaliza una vía central para poder elaborar una NP con una alta osmolaridad (1300 mOsm/L).

El resto de los días se va ajustando la composición de la NP según los valores analíticos de los micronutrientes.

Al ingreso en la planta de oncología el día +5 se solicita un estudio PET-TAC en el que se informa un incremento metabólico del tumor ya conocido que infiltra a vejiga y asas de ID, así como varias adenopatías de nueva aparición.

Las adenopatías descritas se pueden relacionar con la infección VIH o con la neoplasia. En ese momento la paciente se encuentra sin tratamiento antirretroviral desde hace 2 semanas, por lo que se plantea una posible relación con una infección VIH no controlada.

El día +10 se realiza IC a medicina infecciosa para plantear un abordaje antirretroviral en paciente con imposibilidad de administrar medicación por vo. Esta contacta con el servicio de farmacia para solicitar medicación para el tratamiento del VIH que no se administre por dicha vía. Planteamos dos opciones.

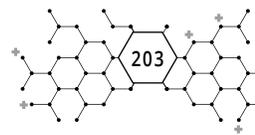
- Zidovudina (AZT) 1-2 mg/kg cada 4 horas vía IV.
- Enfuvirtida 90mg cada 12 horas vía subcutánea.

Ambos medicamentos deben administrarse en combinación con otros antirretrovirales, por lo que se decide iniciar uno de los dos y asociar el resto de medicación formulado como solución oral cuando empiece a tolerar la vo.

AZT está contraindicada en pacientes con neutropenia ya que este efecto puede potenciarse. Al ser una paciente con opción a administrar quimioterapia, se decide rechazar el tratamiento con AZT por la posible toxicidad hematológica potenciada.

Se procede a la adquisición de enfuvirtida y se preparan kits de dispensación que contienen: vial de enfuvirtida 108mg, una jeringa de 3mL, una jeringa de 1 mL, Agua para inyecciones 10mL vial y toallitas de alcohol. Se redacta una nota informativa sobre las instrucciones a seguir que se envía al personal de planta cada vez que se dispensa. Se comienza a administrar el día +13.

El día +6 se realiza IC a los servicios de ginecología y cirugía general y digestiva. Ambos servicios en conjunto, plantean a la paciente una exenteración pélvica: una cirugía en la que se extirpa el colon inferior, recto, vejiga y órganos reproductores femeninos. Aun así, por lo complicado de la operación y la reper-



cusión en la calidad de vida de la paciente deciden realizar interconsulta a urología y oncología radioterápica para valorar administración de radiación previa a la intervención en contexto neoadyuvante.

El día +17 comienza a tolerar dieta blanda, por lo que se suspende la NP y se comienza a administrar suplementos enterales.

La paciente demanda una decisión definitiva para abordar el tumor. Tras un consenso entre todos los servicios implicados (Oncología médica, Oncología radioterápica, Cirugía General y Digestiva, Ginecología, Urología, Medicina Infecciosa y Endocrinología) se desestima la cirugía y la administración de radioterapia y se decide iniciar quimioterapia el día +18.

Tras varios días con buena tolerancia a la vo, el día +22 se decide suspender enfuvirtida y reintroducir su terapia antirretroviral. Su tratamiento anterior al ingreso hospitalario contenía Cobicistat como componente de la asociación. Este inhibe la isoenzima CYP3A4, responsable del metabolismo de paclitaxel. Además, inhibe el transportador MATE1, lo que aumenta la concentración de cisplatino. Para evitar posibles toxicidades se cambia su terapia antirretroviral por tenofovir alafenamida/emtricitabina y dolutegravir.

La paciente es dada de alta el día +24 tolerando la dieta y complementándola con 2 suplementos enterales al día.

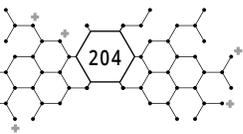
El día +47 se realiza analítica previa a consulta en medicina infecciosa y se objetiva CV VIH indetectable.

Tras el sexto ciclo de quimioterapia en el PET TAC se objetiva respuesta parcial al tratamiento con persistencia de depósito adyacente a la vejiga con posibilidad de ser tejido tumoral que se confirma en la RMN.

Seis meses después, se le practica a la paciente una cistectomía radical con derivación urinaria Bricker, sigmoidectomía segmentaria y extirpación parcial vaginal. La paciente es valorada posteriormente objetivándose respuesta completa.

## DISCUSIÓN

Nos encontramos ante una paciente con infección VIH controlada en tratamiento antirretroviral. Las pacientes VIH presentan mayor riesgo de infección y persistencia al Virus del Papiloma Humano (VPH). El VPH está relacionado con el desarrollo de lesiones intraepiteliales secundarias a nivel vaginal (1,2), como es

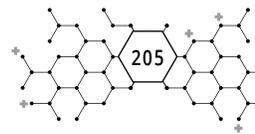


el caso de VAIN. La VAIN es una enfermedad preneoplásica poco frecuente con una incidencia estimada de 0,2 casos por 100.000 mujeres/ año. Es una lesión precursora del cáncer de vagina y se asocia a otras lesiones multicéntricas del tracto anogenital como la VIN. Piovano et al (3) describen que el 3% de las VAIN se asocian concomitantemente con VIN. La OMS (Organización Mundial de la Salud) recomienda la vacunación frente al VPH a pacientes VIH ya que se ha demostrado su seguridad e inmunogenicidad en mujeres VIH (4).

La paciente desarrolla un carcinoma vaginal infiltrante destacando además adenopatías en varias regiones. Las adenopatías se encuentran comúnmente en pacientes VIH como una manifestación temprana de la infección, o en la evolución de la enfermedad (5). Nuestra paciente estuvo dos semanas sin tratamiento antirretroviral, aumentando la CV, lo que pudo suponer una manifestación de la infección. En la mayoría de los casos, las adenopatías en pacientes con cáncer se relacionan con una afectación tumoral de los ganglios linfáticos, pero en nuestro caso se debían contemplar las dos opciones.

Como tratamiento antirretroviral cuya administración no sea oral se dispone de enfuvirtida. Está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en pacientes VIH-1 a los que les han fallado tratamientos anteriores. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la fusión del virus con los linfocitos. Se une a la glicoproteína gp41 del VIH impidiendo su reordenación, fusión y posterior entrada del virus RNA a la célula diana (6). Es una molécula de naturaleza peptídica, que no presenta biodisponibilidad por vo al ser degradada rápidamente por las peptidasas del tracto gastrointestinal (7). Se recomienda administrar conjuntamente con al menos otro tratamiento antirretroviral para conseguir la eficacia demostrada en los estudios pivotaes (8). En nuestro caso no era posible administrar otro tratamiento antirretroviral, y en el momento que empezó a tolerar la vo comenzó con triple terapia antirretroviral no detectándose CV del virus tres semanas después. Habría sido recomendable realizar una analítica en el momento en que se finalizó el tratamiento con enfuvirtida, para así demostrar una disminución en su CV. Aun así, se puede contemplar enfuvirtida como una opción de tratamiento cuando solo se tiene acceso a una administración por vía parenteral.

Se administró una quimioterapia basada en platinos y taxanos para el carcinoma de vagina localmente avanzado basándonos en las guías oncológicas publicadas (9, 10).

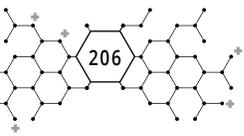


## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACEUTIVO DE HOSPITAL AL CASO

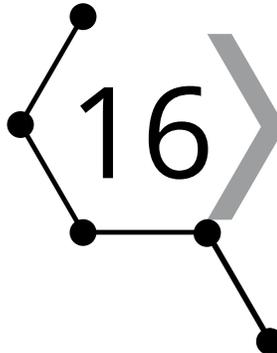
- Adquisición y dispensación de enfuvirtida. Realización de kits con el material necesario para su administración y recomendaciones sobre su administración.
- Validación y elaboración de NP individualizada basada en los requerimientos nutricionales de la paciente.
- Validación del esquema de quimioterapia IV.
- Detección de interacciones de su tratamiento antirretroviral anterior y propuesta de cambio de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. AEPCC-Guía: Neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN). Publicaciones AEPCC, noviembre 201. ISBN 978-84-608-4145-6 Edición: 1ª, noviembre 2015 Copyright@ AEPCC 2015.
2. Maiman M Fruchter RG Clark et all. Cervical cáncer as an AIDS-defining illnesses. *Obstet Gynecol* 1997; 89-76.
3. Piovano E Macchi C. Attamante L et all. CO2 láser vaporization for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: effectiveness and predictive factors for recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(4) 383-8
4. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, Wilson CM, Worrell C, Squires KE. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;57(5):735-44.
5. Chadburn A, Abdul-Nabi AM, Teruya BS, Lo A. Lymphoid proliferations associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137(3): 360-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23451747>.
6. Ficha técnica autorizada de Fuzeon ®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: mayo, 2020)
7. Espona M, Ferrández O, Grau S, Carmona A. Enfuvirtida: Primer fármaco de una nueva familia de antirretro virales. *Farm Hosp*. 2005;29(6):375-83.



8. Lalezari JP, Henry K, O`Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, TroTier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348(22): 2175-85.
9. Bradley K, Crispens MA, Frederick P, George S. Uterine Neoplasms. *NCNN Guidelines*. 2020;1.2020:1–108. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
10. Juan, A., Redondo, A., Rubio, M.J. et al. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 22, 270–278 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02271-z>.



16 CASO  
CLÍNICO

SOPORTE NUTRICIONAL EN PACIENTE CON  
FÍSTULA ENTEROCUTÁNEA DE EVOLUCIÓN  
COMPLICADA

Autoras: Pilar Pacheco López<sup>1</sup>

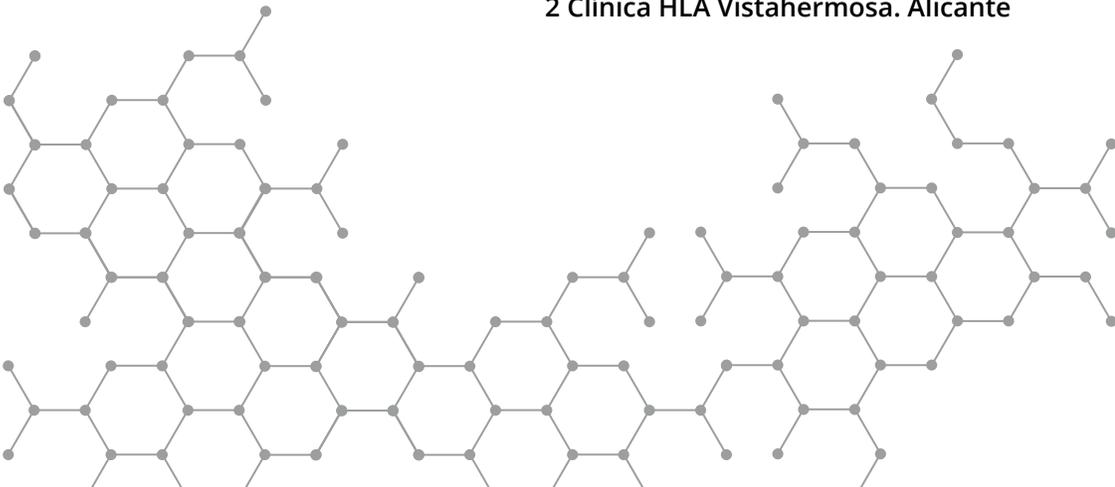
María Antonia Meroño Saura<sup>1</sup>

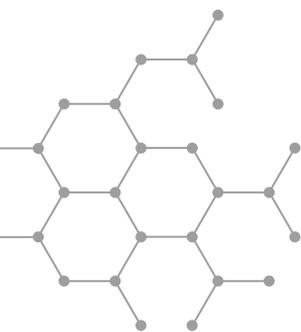
Revisoras: María Ventura López<sup>1</sup>

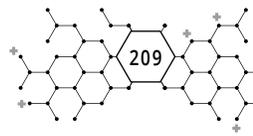
Sara Esplá González<sup>2</sup>

**1 Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

**2 Clínica HLA Vistahermosa. Alicante**







# 16 CASO CLÍNICO

## SOPORTE NUTRICIONAL EN PACIENTE CON FÍSTULA ENTEROCUTÁNEA DE EVOLUCIÓN COMPLICADA

Autoras: Pilar Pacheco López<sup>1</sup>  
María Antonia Meroño Saura<sup>1</sup>  
Revisoras: María Ventura López<sup>1</sup>  
Sara Esplá González<sup>2</sup>

**1 Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

**2 Clínica HLA Vistahermosa. Alicante**

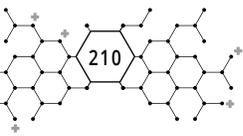
PALABRAS CLAVE: Fístula, Nutrición, Colectomía. VAC

### ANTECEDENTES

Varón de 73 años sin alergias medicamentosas conocidas. Exfumador. Amplio historial médico-quirúrgico en el que destacan: hipertensión arterial, fibrilación auricular anticoagulada con acenocumarol, litiasis renal no obstructiva, EPOC y arteriopatía periférica con claudicación intermitente MID. Portador de marcapasos. Hace 30 años resección intestinal por enfermedad de Crohn y hace 6 meses CPRE por colecistitis aguda. Es intervenido hace 10 días de una colecistectomía en este hospital, donde reingresa, la misma tarde que recibe el alta, por salida de contenido intestinal por la herida.

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Exploración física: Normohidratado, consciente y orientado. Aceptable estado general. Afebril (36,3°C), TA: 130/70 mmHg. Auscultación cardiopulmonar normal.



Medidas antropométricas: Talla: 1,87 m, Peso habitual: 95 kg, Peso actual: 92 kg, IMC: 26,3 kg/m<sup>2</sup>.

Valores analíticos al ingreso:

- Bioquímica: Glucosa: 100 mg/dL (74-106); Creatinina: 1,6 mg/dL (0,8-1,5); Urea: 55 mg/dL (19-43); Sodio: 137 mEq/L (135-145); Potasio: 3,9 mEq/L (3,5-5,4)
- Hemograma: Hemoglobina: 15 g/dL (14-18); Hematocrito: 45,4 % (40-54); Leucocitos: 13,1 x 10<sup>3</sup>/uL (4,8- 10,8 x 10<sup>3</sup>/uL); Plaquetas: 189 x 10<sup>3</sup>/uL (130-400 x 10<sup>3</sup>/uL)
- Enzimas hepáticas: GOT: 30 U/L (17-59); GPT: 13 U/L (21-72); GGT: 24 U/L (15-73); FA: 50 U/L (38-126)
- Proteínas: PCR: 18,7 mg/L (0-3); Albúmina: 1,9 g/dL (3,4-5)

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Fístula enterocutánea (FEC) en incisión subcostal derecha por herida quirúrgica tras colecistectomía.
- Íleo paralítico postquirúrgico.

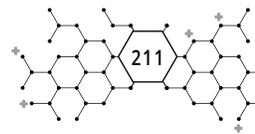
## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico: Bisoprolol 1,2 5mg/12h; digoxina 0,25 mg/día excepto jueves y domingo; bromuro de tiotropio 1 inh/día; beclometasona/formoterol 1 inh/12h; pantoprazol 20 mg/día; acenocumarol según calendario hematología, diosmina 500 mg/12h y pentoxifilina 400 mg/12h.

Tras el diagnóstico de fístula enterocutánea postquirúrgica se decide tratamiento conservador esperando al cierre espontáneo de la herida. Se inicia antibioterapia y soporte nutricional y de fluidos.

Plan nutricional: La Unidad de Nutrición, tras valorar al paciente, decide continuar con nutrición por vía parenteral. Se descarta la nutrición enteral debido a la localización y al débito de la fístula (300-400 mL/día).

Antibioterapia al ingreso: Piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g/8h.



Anticoagulación: Inicialmente el paciente permanece sin anticoagular por una posible entrada inminente en quirófano a causa de la FEC, pero a la semana de ingreso se produce una trombosis yugular (derecha) asociada a catéter por lo que, tras retirada de la vía central, se inicia anticoagulación con enoxaparina 80 mg/12h y se canaliza nueva vía central femoral.

Otros tratamientos: Pantoprazol 40 mg/24h IV con la intención de disminuir el débito de líquidos intestinales como parte del manejo básico de las FEC, digoxina según pauta domiciliaria.

Procedimientos no farmacológicos: TAC con contraste y varias intervenciones quirúrgicas durante su ingreso debido a la evolución complicada de la fístula y a la imposibilidad de localizar el punto de fuga de la herida mediante pruebas de imagen.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

**Día 0 (ingreso):** Tras valoración por Cirugía, se diagnostica fístula enterocutánea yeyunal y se decide tratamiento conservador con dieta absoluta y nutrición parenteral (NPT) por vía central de manera provisional, hasta valoración por la Unidad de Nutrición. Se inicia Kabiven central® 1000 mL/24h, que aporta: 900 kcal, 34 g de proteínas, 100 g de glucosa y 40 g de lípidos.

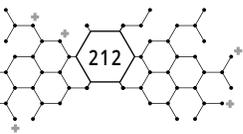
**Día +1:** Tras valoración por la Unidad de Nutrición (Farmacia) se decide individualizar la NPT, dado que la fórmula tricameral iniciada al ingreso no cubre adecuadamente sus necesidades. Para ello, se procede a la **valoración nutricional del paciente** en base a su antropometría (hombre, 73 años, 1,87m, 92kg, IMC: 26,3 kg/m<sup>2</sup>).

### CÁLCULO NECESIDADES ENERGÉTICAS

- Harris-Benedict\*1,35 (factor de corrección) = 2300 Kcal/día (25 kcal/kg).  
Rango adultos: 20-35 kcal/kg.

### CÁLCULO NECESIDADES PROTEICAS

- Grado de estrés leve-moderado: 1,3-1,5 gProt/kg -> 1,4g Prot/kg -> 125 gProt/día -> 20 gN/día (125/6,25)



—  $\text{KcalNP} = 2300 - (125\text{gProt} \times 4 \text{ kcal/gProt}) = 1800 \text{ kcalNP} \rightarrow \text{Relación Kcal-NP/gN: } 90$

### CÁLCULO NECESIDADES DE MACRONUTRIENTES NO PROTÉICOS

- $\text{KcalNP} (55\% \text{ glucosa} - 45\% \text{ lípidos})$
- $55\% \text{ de } 1800 \text{ kcalNP} = 990 \text{ kcal} / 4 = 247,5 \text{ g} \rightarrow 250 \text{ g Glucosa}$
- $45\% \text{ de } 1800 \text{ kcalNP} = 810 \text{ kcal} / 10 \text{ kcal} = 81 \text{ g} \rightarrow 80 \text{ g Lípidos}$

### CÁLCULO NECESIDADES HÍDRICAS

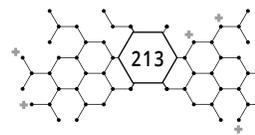
- $30 \text{ mL/kg} (30 \times 92) = 2700 \text{ mL/día}$

**NPT individualizada:** 2150 mL, vía central. 2300 kcal.  $\text{KcalNP/gN}_2$ : 90, 125 g proteínas = 20 g  $\text{N}_2$  (1250 mL Aminoplasmal® 10%), 250 g glucosa (500 mL glucosa 50%), 80 g lípidos (400 mL Smoflipid® 20%). Electrolitos (mmol/día): Na: 80; K: 80, Ca: 5; Mg: 6; P: 20. Oligoelementos y vitaminas: 1 ampolla de Addamel® y 1 vial de Cernevit®. No consideramos necesario un aporte extra de Zn, más que el suministrado en la ampolla de oligoelementos de 6,5 mg, ya que la fístula no excede los 400 mL de débito (se requieren entre 12 y 17 mg de Zn por cada litro de pérdidas).

Se inicia la infusión de NPT individualizada de manera gradual (primer día a 50 mL/h), de tal modo que no se aporte el 100% de los requerimientos de manera brusca, para prevenir así el Síndrome de Realimentación y posibles desajustes de glucemia. Se aumenta el ritmo de infusión de NPT el segundo día, tras comprobar adecuada tolerancia según parámetros analíticos y clínicos. Los primeros días de ingreso el débito de la fístula es elevado, pero va disminuyendo progresivamente (de >300 mL al ingreso hasta prácticamente nulo en día +11) mostrando buena evolución inicial al tratamiento conservador.

**Día +5:** Destaca pico de glucemia de hasta 166 mg/dL en las últimas 24h que precisó 2 UI de insulina de rescate. En analítica se objetiva leve hiperpotasemia (5,8 mEq/L) e hipofosfatemia (2,2 mEq/L), siendo el resto normal. En base a esto, modificamos aportes de potasio en la NPT, elaborando fórmula exenta de potasio hasta control de niveles y suplementamos fósforo externo (10 mmol de fósforo en 250 mL de SSF) ya que no es recomendable añadir más a la NPT por razones de estabilidad.

**Día +7:** Pesamos al paciente para comprobar su estado respecto al peso de ingreso. El peso actual es de 92 kg (no ha perdido peso en una semana). Con-



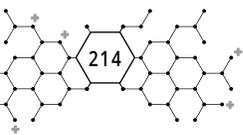
tinuamos misma NPT individualizada, pero reintroducimos potasio (40 mEq) dada la normalización de niveles séricos en analítica de hoy (K: 4,2 mEq/L). Suspendemos fósforo externo (actual: 2,7 mEq/L). Ajustamos sueroterapia en función del balance hídrico.

**Día +12:** El paciente presenta buena tolerancia a dieta líquida iniciada en día +11. Ha presentado buen control de glucemias y el débito de la FEC se ha reducido muy considerablemente a lo largo de estos días, no aumentando a pesar del inicio de dieta líquida oral. Débito actual: < 40 mL. Decidimos avanzar hasta dieta semilíquida para ver tolerancia, manteniendo misma NPT y misma sueroterapia.

Tras constatar la presencia de ruidos intestinales y la primera deposición del paciente seguimos avanzando en la transición oral (desde dieta líquida a semilíquida, y luego a semiblanda) y, dada la excelente tolerancia, retiramos la NPT en el día +15 (reducimos ritmo de infusión de los 63 mL/h habituales a 31 mL/h y se desecha el resto de la bolsa). Además, introducimos al plan nutricional suplementos de nutrición enteral (NE): 2 batidos hiperproteicos hipercalóricos (300 kcal/batido de 200 mL) que indicamos tomar separados de las comidas principales; en almuerzo y en merienda.

Al cabo de unos días de progresión completa a dieta oral, el débito de la FEC se ve aumentado (día +16: 90 mL/24h). Ante esta situación se realiza un TAC de control para localizar la fuga de la FEC. A pesar de que clínicamente es evidente que existe dicha fuga, ya que está saliendo contenido intestinal por la herida, no consigue visualizarse en el TAC. Se decide intervención quirúrgica del paciente para analizar en detalle la zona afectada. Tampoco en quirófano es posible localizar la fuga de la herida, de modo que se procede a la colocación de un sistema de cierre asistido por vacío (VAC). Tras la intervención (día +16) el paciente ingresa en la Unidad de cuidados Intensivos.

Parámetro/día	+2	+5	+7	+9	+12	+16	+19	+23	+27
Temperatura (°C)	36,5	37,1	37,3	36,9	37,3	37,6	36,7	37,5	36,8
TA (mmHg)	123/67	131/80	127/64	138/71	184/91	120/60	100/65	140/60	130/65
Diuresis (mL)	1500	2200	2650	2150	2250	1900	1500	1700	1650
Débito FEC/VAC (mL)	>300	200	< 50	140	< 40	90 mL	50 (VAC)	20 (VAC)	20 (VAC)
Balance (mL)		- 250	- 370	- 240	0	0		0	
Deposiciones	-	-	-	-	Sí	Sí	-	-	Sí

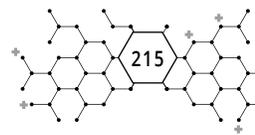


Parámetro/día	+2	+5	+7	+9	+12	+16	+19	+23	+27
<b>Sueroterapia</b>	SSF 500 mL	SSF 500 mL	SSF 500 mL	SSF 500 mL	SSF 500 mL	SSF 500 mL	No	No	No
<b>Glucemia</b>	< 121 mg/dL	< 166 mg/dL	< 140 mg/dL	< 139 mg/dL	< 136 mg/dL	< 120 mg/dL	< 200 mg/dL	< 170 mg/dL	< 150 mg/dL
<b>Nutrición</b>	NPTi <sup>1</sup>	NPTi <sup>2</sup> sin K	NPTi <sup>3</sup> 40mEq K	Igual NPTi <sup>3</sup>	Igual NPTi <sup>3</sup>	Fin NPTi. Inicia NE	NPTi <sup>3</sup>	Smofkabiven + líquida	NE HP

**Estancia en UCI: día +16 a día +23:** A su llegada el paciente presenta una fibrilación auricular (FA) de 129 lpm requiriendo una dosis de digitálico y taquipneico, que se estabiliza con gafas nasales de oxígeno a 4L. Afebril, con tensiones controladas y ligera hipoglucemia asintomática que requiere un aporte extra de glucosa al 10%. Se canaliza vía central en yugular izquierda (derecha trombosada semanas antes). La función renal está empeorando (Cr: 1,7 mg/dL) y la diuresis es adecuada. Se decide tratamiento antibiótico con meropenem 1 g/8h en perfusión extendida y vancomicina 1 g/8h que se monitorizará para evaluar cambio a linezolid según función renal. No está anticoagulado (riesgo/beneficio). El paciente vuelve a quedar en dieta absoluta y reinicia la misma NPT individualizada que llevó previamente en planta y que aporta el 100% de sus necesidades.

Durante su estancia en UCI destaca ligera tendencia a la hiperglucemia (Glucemia < 193 mg/dL en segundo día de UCI), sin necesidad de insulina. Valoramos evolución de glucemias con NPT desde Unidad de Nutrición y decidimos que no requiere pauta de rescate pues finalmente no sobrepasa los 180 mg/dL de glucosa, quedando los niveles controlados a partir del tercer día. Este mismo día retiramos, en consenso con intensivistas, la sueroterapia en curso (SSF 0,9% 500 mL) ya que a pesar de que el paciente comienza a hacer balances hídricos equilibrados, presenta una radiografía de tórax “húmeda” y en el contexto de su patología cardíaca de base decidimos retirar posible exceso de fluidos. La función renal ha ido mejorando (creatinina en descenso). Se monitorizan los niveles séricos de vancomicina, alcanzado el tiempo de vida media, y se obtiene un nivel valle de 22 mg/L por lo que decidimos reducir la pauta de vancomicina a 750 mg/8h debido al riesgo de nefrotoxicidad.

Respecto a la terapia VAC, la evolución es favorable. Presenta poca salida de líquido en los últimos días (20 mL), de aspecto bilioso y que no requiere cambios continuos de la bolsa. Al sexto día de UCI, se procede al cambio de VAC en quirófano, tras haberse dado algunos picos de fiebre cuyo foco fuese probablemente



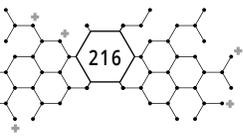
este dispositivo. Tras no lograr localizar, una vez más, el punto de fuga de la herida, se procede al cambio de dispositivo por uno de menor tamaño. Durante toda su estancia en UCI, el paciente permanece con NPT individualizada, reiniciando progresión a dieta líquida el sexto día. Dos días más tarde el paciente recibe el alta a planta.

**Día +24:** Dada la buena tolerancia oral, decidimos reducir los aportes de la NPT, pasando de la fórmula individualizada a una tricameral con menos aportes (Smofkabiven® 1970 mL a 84 mL/h que aporta: 2200 kcal; 100 g de proteínas, 250 g de glucosa y 75 g de lípidos) para avanzar de nuevo en la dieta oral. El peso actual del paciente es de 91,7 kg. Mantenemos Smofkabiven® mientras vamos progresando hasta dieta semiblanda y reiterando buena evolución a terapia VAC. Finalmente, el día +27 de ingreso, retiramos NPT de manera gradual y añadimos suplementos de NE hipercalóricos hiperproteicos (2/día en almuerzo y merienda).

**Día +29:** alta médica: El paciente se encuentra afebril, con buen estado general, constantes y parámetros analíticos normales y VAC retirado. En dieta semiblanda con buena tolerancia. Desde la Unidad de Nutrición recordamos al paciente la pauta de NE que debe continuar tomando al menos durante dos meses, en los cuales se realizará revisión por la Unidad de Nutrición para valorar evolución y posibles incidencias. Por último, se facilitan, junto con la dietista del centro, una serie de pautas de cara a la dieta oral domiciliaria (dieta con contenido proteico adecuado para favorecer la cicatrización de la FEC y escaso aporte de grasas).

## EVOLUCIÓN ANALÍTICA DURANTE EL INGRESO

Día de ingreso	+5	+7	+10	+12	+14	+20	+21	+22	+23	+27
Glucosa (74-106 mg/dL)	100	108	105	202	96	64	172	113	130	140
Creatinina (0,8-1,5 mg/dL)	1,01	1,17	1,12	1,18	1,21	1,47	1,23	1,10	1,05	1,02
TAG (<150 mg/dL)	65	76	73	140		120		108		123
Albumina (3,4-5 g/dL)	1,9		2,1	2,0		1,60		1,70		2,0
Na (135-145 mEq/L)	139	137	137	138	137	135	132	134	137	131
K (3,5-5,4 mEq/L)	5,8	4,2	4,2	4,5	5,0	4,0	4,2	3,9	4,3	4,6
P (2,5-4,5 mg/dL)	2,2	2,7	2,4	2,1	2,2	3,5		1,6	2,1	2,9
Mg (1,6-2,3 mg/dL)	2	1,9	1,9	2	2	1,6		1,6	1,7	2
Ca (8,4-10,2 mg/dL)	8,4	8,5	8,5	7,7	8,5			8,4		8,3
PCR (0-3 mg/L)	24,9	16,8	12,5	46,3	59,5	152		65	55,8	23,5



## DISCUSIÓN

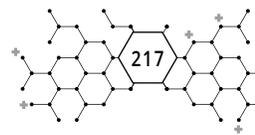
La fístula enterocutánea (FEC) es la más común de las fístulas intestinales. Se define como la comunicación anormal entre el tracto gastrointestinal y la piel, con salida de fluidos intestinales al exterior durante más de 24 horas. El sitio más frecuente de aparición es en el intestino delgado, especialmente en íleon (1,2). Entre el 75-85 % de los casos ocurren tras una cirugía por dehiscencia de la anastomosis o fallos técnico-quirúrgicos. El cierre espontáneo puede llegar a darse hasta en un 75%, teniendo que recurrir al cierre quirúrgico en el resto de casos (2).

Es un proceso que precisa estancia hospitalaria por las frecuentes complicaciones que pueden surgir: desequilibrio hidroelectrolítico (pérdida de líquido con elevado contenido iónico); desnutrición (malabsorción de nutrientes, hipoalbuminemia, anemia); desajustes metabólicos (estado catabólico con resistencia a la insulina y aumento de la oxidación lipídica) y sepsis (principal complicación de la FEC que se da como consecuencia de la presencia de tejido necrótico que puede ser infectado) (3).

La desnutrición aparece en un alto porcentaje de pacientes con FEC (55-90 %) y está estrechamente relacionada con la mortalidad, hasta en un 60 % de los casos (4). El soporte nutricional es parte esencial del manejo, ya que favorece la función intestinal, promueve el sistema inmunológico, facilita la cicatrización y disminuye el catabolismo. La decisión de administrar nutrición enteral o parenteral dependerá del tipo y localización de la fístula y de la evolución individual de cada paciente (1). Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), el soporte nutricional total (NPT) en FEC debe reservarse a aquellos casos en los que la nutrición por vía enteral deba ser restringida (grado de recomendación C) (5). En la práctica clínica, las fístulas de débito medio-alto (200-600 mL/día), especialmente las de localización proximal, se tratan inicialmente con NPT tras la decisión de manejo no quirúrgico.

### REQUERIMIENTO DE ENERGÍA Y LÍQUIDOS

La ecuación de Harris-Benedict se propone como un punto de partida adecuado para estimar las necesidades de los pacientes con FEC. Aunque puede sobreestimar los requerimientos, es un método satisfactorio en la mayoría de ocasiones y de los más utilizados en la práctica. En FEC de bajo gasto, la reco-



mendación es cubrir el gasto energético en reposo, mientras que para las FEC de alto gasto se podría llegar a multiplicar este gasto por 1,5 (3).

Se estima que el requerimiento de líquidos en las FEC se encuentra entre 30-45 mL/kg/día (3). Otros autores sostienen que es en base al gasto energético (1 mL/kcal/día) (6).

### **REQUERIMIENTO PROTEICO**

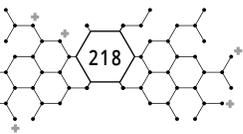
El aporte de proteínas deberá ser individualizado para cada paciente, dependiendo de su grado de malabsorción y pérdidas entéricas. Las dietas ricas en contenido proteico se han relacionado con la curación temprana de las FEC, por favorecer el proceso de cierre y cicatrización. Aproximadamente, se recomiendan 2 g/kg (7).

### **REQUERIMIENTO DE HIDRATOS DE CARBONO**

Los hidratos de carbono (HC) actúan como sustrato energético y tienen funciones estructurales. No existe una recomendación específica para las FEC pero, en base a varios estudios, se recomienda que la cantidad mínima de glucosa de 2 g/kg/día sea aportada siempre para prevenir acidosis y cetosis sistémica, reducir gluconeogénesis y proveer de energía al sistema nervioso central. Podría ser favorable en el tratamiento de las FEC un aporte de HC del 60-65 % (8).

### **REQUERIMIENTO DE LÍPIDOS**

Los lípidos y sus mediadores están muy implicados en el proceso de cicatrización de la herida. Durante la fase inflamatoria, los eicosanoides provenientes de los ácidos grasos esenciales (AGE) Omega 3 (O3) y Omega 6 (O6) juegan un papel fundamental como mediadores de la inflamación; potenciándola los O6 y disminuyéndola los O3. Precisamente por esta dualidad en sus funciones la evidencia sobre el aporte adecuado de AGE en FEC es contradictoria. Su uso y proporción dependerá de la naturaleza de la herida, la etapa de cicatrización y la presencia de otras patologías. Lo que sí parece claro es que para iniciar el proceso de cicatrización es necesaria una adecuada respuesta inflamatoria, por lo que una proporción O6:O3 menor de 10:1, puede no ser recomendable (9). Respecto al resto de los lípidos, se recomienda que su aporte en pacientes con FEC de bajo gasto no supere el 30% del requerimiento total de energía (3).



## REQUERIMIENTO DE MICRONUTRIENTES

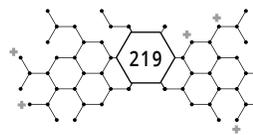
Dado que los micronutrientes son críticos para la actividad de los macronutrientes y que actúan como cofactores en múltiples reacciones biológicas, como la síntesis de proteínas y de colágeno, un aporte adecuado es esencial para el cierre de las FEC (9). Generalmente existe un déficit de vitaminas y minerales en pacientes con FEC, especialmente en las de alto gasto, por lo que se recomienda incrementar hasta dos veces la recomendación diaria estándar de vitaminas y elementos traza y hasta 5-10 veces las recomendaciones de zinc y vitamina C (2, 3).

Estas necesidades pueden ir variando a lo largo de las etapas de la cicatrización. Mientras que zinc, magnesio y calcio son básicos en todas las fases; hierro, cobre y manganeso son importantes en la fase inflamatoria y en la formación del tejido granular. El selenio, por su parte, es necesario en la fase tardía para la detoxificación de especies reactivas de oxígeno involucradas en el daño a los tejidos (9).

En nuestro caso se cumplieron las recomendaciones nutricionales recogidas en la bibliografía sobre las FEC de débito medio y localización distal, dotando de un aporte adecuado de proteínas al paciente, fundamental para este tipo de procesos. Se aportaron las necesidades exactas de lípidos y glúcidos, y se controló en todo momento la glucemia mediante monitorización cada 8 horas, con el fin de valorar los efectos de la NPT y controlar que los rescates de insulina sólo fueran administrados cuando correspondía. Del mismo modo, en el momento en que hubo de retirarse de manera inmediata la vía central por infección de asociada a catéter, se previno una posible hipoglucemia de rebote por cese súbito de la NPT mediante la administración de un suero glucosado al 10% a la mitad de velocidad que se perfundía la NPT. Se mantuvo una reposición hídrica según pérdidas de fluidos, y se aportaron electrolitos, oligoelementos y vitaminas, en cantidad adecuada, para garantizar el buen estado nutricional del paciente durante el ingreso y favorecer con ello la cicatrización de la fístula.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

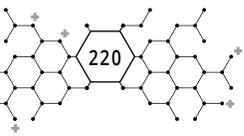
- Valoración nutricional y prescripción de la fórmula de NPT y/o NE que mejor se adapta a las circunstancias del paciente.



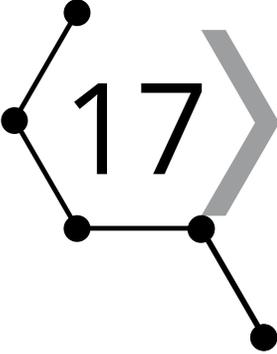
- Elaboración de las NPT previo ajuste diario de la misma, tanto en composición como en el ritmo de infusión, según evolución clínica y parámetros analíticos.
- Seguimiento del estado nutricional del paciente y manejo de las complicaciones surgidas durante su estancia hospitalaria: hiperpotasemia, hipofosfatemia, hiperglucemia, fracaso del tratamiento conservador, estancia en UCI, etc.
- Validación del tratamiento farmacológico y ejecución de cambios en la sueroterapia y fármacos involucrados en el balance hidroelectrolítico (suspensión/inicio de diuréticos, suplementos iónicos orales etc.).
- Comunicación continua y fluida con el paciente y familiar para evaluar la situación y explicarles los cambios que se van haciendo en su nutrición y los objetivos marcados.
- Elección del tipo de nutrición enteral adecuado una vez iniciada la tolerancia oral y pauta de administración y recomendaciones al alta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vallés Gamboa M, Lahaba-Liquí N, Castillo-Gutiérrez O, Expósito Reyes O, Bauza López G, Zamora Linares C. Fístulas enterocutáneas de intestino delgado. Manejo terapéutico. España, 2002;3(3):162-6.
2. Irlés-Rocamora J, Torres-Arcos C. Fístula enteral; manejo clínico. Nutr Clin Med. 2008; 2 (1): 12-22.
3. Dudrick S, Panait L. Metabolic consequences of patients with gastrointestinal fistulas. European Journal of Trauma & Emergency Surgery. 2011; 37 (3): 215-25.
4. Martínez-Ordaz JL, Luque-de-León E, Suárez-Moreno RM, Blanco-Benavides R. Postoperative entero-cutaneous fistula. Gac Med Mex 2003; 139 (2): 144-51.
5. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. Gastrointestinal fistula. JPEN. 2002;26 Suppl 1:765A-8.
6. Makhdoom ZA, Komar MJ, Still CD. Nutrition and enterocutaneous fistulas. J Clin Gastroenterol. 2000; 31 (3): 195-204.



7. Zhang XJ, Chinkes DL, Doyle D, Jr., Wolfe RR. Metabolism of skin and muscle protein is regulated differently in response to nutrition. *Am J Physiol.* 1998; 274 (3 Pt 1): E484-92.
8. Campos AC, Branco AB, Matias JE, Campos LF. Nutritional therapy and digestive tract fistulas. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2007; 37 (2): 118-25.
9. Molnar J. Nutrition and wound healing. Florida, USA: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007.



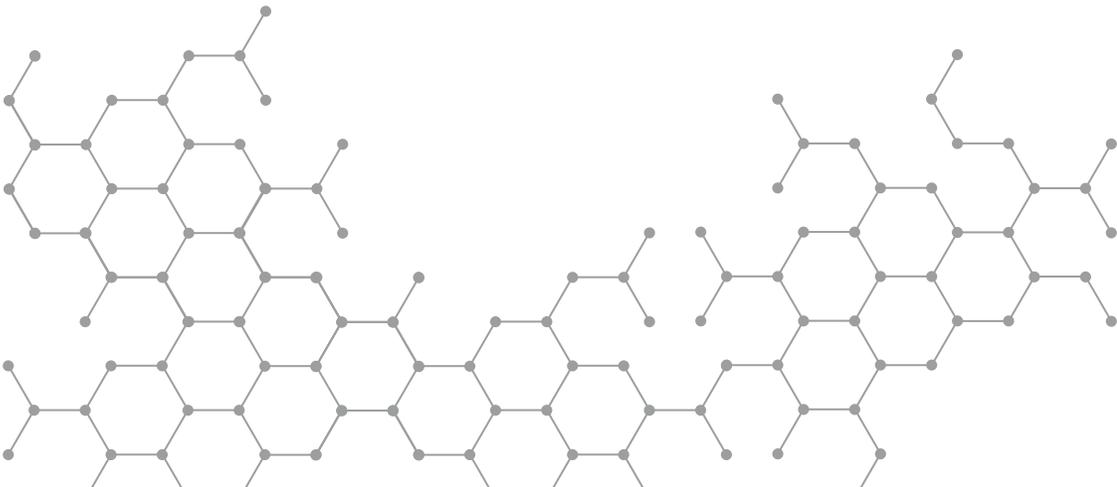
CASO  
CLÍNICO

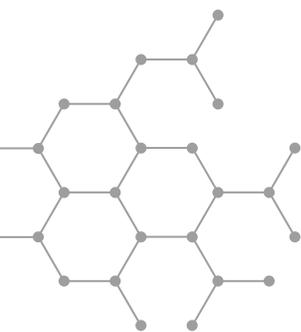
CONVULSIONES SENSIBLES A PIRIDOXAL  
FOSFATO: DEFICIENCIA DE PIRIDOXAMINA  
5'-FOSFATO OXIDASA (PNPO)

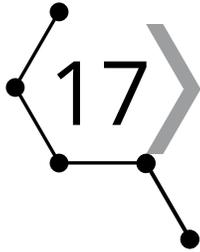
Autoras: Sara Núñez Bracamonte  
Elena Conesa Nicolás

Revisora: Amelia María Chica Marchal

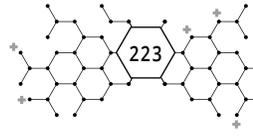
**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**







# CASO CLÍNICO 17



## CONVULSIONES SENSIBLES A PIRIDOXAL FOSFATO: DEFICIENCIA DE PIRIDOXAMINA 5'-FOSFATO OXIDASA (PNPO)

Autoras: Sara Núñez Bracamonte  
Elena Conesa Nicolás  
Revisora: Amelia María Chica Marchal

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

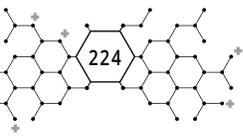
**PALABRAS CLAVE:** Convulsiones, Piridoxal fosfato, Piridoxamina-5-fosfato oxidasa, Metaboloopatía.

### ANTECEDENTES

Recién nacido pre-término (RNPT) de 32 semanas de gestación (SG), peso al nacimiento 1.740 g (P50-P75), ingresada en UCI neonatal. Desde el nacimiento presenta crisis mioclónicas que llegan a status epiléptico, asociadas a taquicardia, hipertensión, hipertermia y quejido sin distrés, acompañadas de un patrón de brote/supresión en el electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa).

**ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:** Padres cosanguíneos (primos hermanos). 3 embarazos previos, de los cuales 1 resultó en aborto. Antecedente de hermano prematuro (26+6 SG) fallecido a los 22 días por sepsis nosocomial, presentando en primeros días de vida anemia gradual con necesidad de transfusión. Hermana sana.

Ingreso a las 29 SG por oligoamnios grave y febrícula, descartándose rotura prematura de membranas. Maduración pulmonar completa. Remitida al Hospital San Cecilio de Granada con 29+5 SG por sospecha ecográfica de anemia



fetal severa con alteración del doppler, realizándose transfusión fetal (Hb pre = 9,5 g/dL; Hb post = 15 g/dL) y tomándose muestra fetal para cariotipo, fenotipo eritrocitario y PCR de CMV y Parvovirus. Revalorada con 31+4 SG en dicho centro ante nueva sospecha de anemia fetal grave con sospecha de hemorragia feto-materna, sin indicación de nueva transfusión. Cesárea electiva a las 32 SG por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Nace con escaso esfuerzo respiratorio precisando CPAP para traslado a la UCI neonatal.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN A LA FARMACOTERAPIA

**SUBJETIVO:** Mal estado general. Buena coloración y perfusión. No dismorfias aparentes. Buena ventilación bilateral, tiraje subcostal moderado. Tonos rítmicos, sin soplos. Abdomen blando y depresible, sin masas ni megalias. Movimientos erráticos de las 4 extremidades, clonías generalizadas, disarmónicas y continuas, junto a llanto agudo, inconsolabilidad y movimientos de chupeteo.

### OBJETIVO

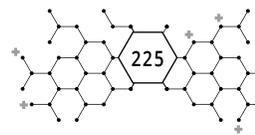
Ecografías prenatales: Crecimiento fetal acorde a edad gestacional. Derrame pericárdico leve, cardiomegalia. Líquido amniótico disminuido. Resto dentro de la normalidad.

Exploración física al ingreso: Somatometría: peso 1.743 g, longitud 41 cm (-0,34), PC 30,5 cm (0,49). Constantes: temperatura 36,6 °C, FC 143 l/min, FR 50 r/min, TA 76/55 mmHg, Sat.O<sub>2</sub> 98%.

Analítica al ingreso: glucosa 38 mg/dL, urea 13 mg/dL, creatinina 0,56 mg/dL, calcio total 9,8 mg/dL, bilirrubina total 2,1 mg/dL, bilirrubina esterificada 0,7 mg/dL, ALT 5 UI/L, LDH 455 UI/L, sodio 139 mmol/L, potasio 5,2 mmol/L, creatinina-sa 652 UI/L, PCR <0.3 mg/dL.

Hemograma al ingreso: Hb 14,6 g/dL, Hto 47,1%, leucocitos 13,48 x10<sup>6</sup>/L, neutrófilos 7,11 x10<sup>6</sup>/L; linfocitos 4,45 x10<sup>6</sup>/L, plaquetas 171 x10<sup>6</sup>/L.

Estudio de variantes de la hemoglobina: HbA 50.6%, Hb A2 1.1%, HbF 48.3%, Hb S 0%, HbC 0%. Normal.



#### Estudio metabólico:

- Amonio: normal.
- Estudio metabólico habitual: normal.
- Estudio metabólico ampliado (perfil de acilcarnitinas, aminoácidos en plasma y orina, ácidos orgánicos en orina, actividad de biotinidasa, lactato y ácido pirúvico en plasma, aminoácidos en LCR): normal.
- Sulfitest en orina fresca: normal.
- Test de SAICAR en orina: normal.
- Estudio de  $\alpha$ -aminodipídico semialdehído en orina. Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Madrid (CEDEM): normal.

#### Microbiología:

- Cultivo LCR: negativo.
- Hemocultivo: negativo.
- Serología: herpes simple, citomegalovirus, parvovirus, rubeola: IgG+; herpes I y II, toxoplasma, CMV, sífilis, *mycoplasma*, parvovirus: IgM-.
- Virus respiratorios en exudado nasofaríngeo: negativo.

#### Pruebas de imagen:

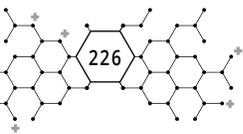
- Ecografía cerebral transfontanelar: Sutil borrosidad de sustancia blanca subcortical y sistema ventricular colapsado, que se normaliza en ecografías posteriores. Marcada vasculopatía de arterias leticuloestriadas. Resto normal.
- Monitorización con EEGa: patrón de brote/supresión.

#### Genética:

- Solicitado estudio del gen PNPO. Instituto de Medicina Genómica (IME-GEN). Valencia.

#### Estudios prenatales en Granada:

- Cariotipo: pendiente.
- Estudio mutaciones de alfa y beta talasemia: normal.
- PCR a CMV y parvovirus: negativo.



## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### PRINCIPAL

- Crisis convulsivas neonatales
- Metabolopatía: sospecha de déficit de piridoxal-5'-fosfato

### SECUNDARIOS

- Distrés respiratorio
- Displasia broncopulmonar
- Anemia hemolítica
- Hipertensión arterial neonatal
- Síndrome febril
- Laringomalacia

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### PRIMERAS HORAS DE VIDA

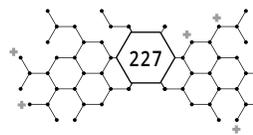
Bolo de fenobarbital 20 mg/kg seguido de pauta de mantenimiento a 5 mg/kg/día (en 2 dosis).

- Dopamina 10 mcg/kg/min en perfusión iv continua, que se desciende a 7,5 mg/kg/min. Se mantiene hasta el día +5, variando el ritmo de infusión según necesidad.
- Antibioterapia empírica con ampicilina 90 mg/12h (100 mg/kg/día) y gentamicina 4,5 mg/kg/36h (5 mg/kg/día). Retirada el día +4 ante resultado negativo de hemocultivo y cultivo de LCR.
- Bolos de fenobarbital 10 mg/kg, fenitoína 20 mg/kg, levetiracetam 45 mg/kg y midazolam 0,1 mg/kg.

### Día +1

Fármacos antiepilépticos (FAEs) de mantenimiento: fenobarbital 4,6 mg/kg/día (en 2 dosis) + levetiracetam 11,5 mg/kg/día.

- Bolo de piridoxina 100 mg iv.
- Bolos de fenobarbital 10 mg/kg y midazolam 0,15 mg/kg.



**Día +2:** Introducción de piridoxal-5-fosfato 30 mg/kg/día vo (en 4 dosis).

**Día +3:** Descenso de fenobarbital a 3,5 mg/kg/día (en 2 dosis). Se mantiene levetiracetam 11,5 mg/kg/día.

**Día +4:** Retirada de levetiracetam. Bolo midazolam 0,15 mg/kg.

**Día +5:** Descenso de fenobarbital a 3 mg/kg/día, que sigue disminuyéndose hasta su suspensión el día +13.

**Día +8:** Introducción suplemento vitamina D 6 gotas/24h vo.

**Día +25:** Introducción suplemento de hierro 50 mg/24h vo.

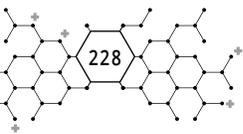
### MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Soporte ventilatorio: gafas nasales, VMNI con CPAP y VMI.
- Sondaje orogástrico.
- Sondaje vesical.
- Incubadora con calor y humedad al 60%, con paso a cuna térmica el día +11 y a cuna normal el día +16.
- Nutrición glucoproteica periférica el día +1, seguido de nutrición parenteral individualizada hasta el día +10.

### EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente presentó desde el nacimiento crisis convulsivas con clonías continuas e hiperexcitabilidad inconsolable, refractarias a FAEs (fenobarbital, fenitoína, levetiracetam), que solamente respondían de forma parcial a midazolam. Al cese de las crisis presentaba tendencia a la hipotensión, por lo que se inició perfusión continua de dopamina. Se solicitó concentración plasmática de amonio por sospecha de enfermedad metabólica, con resultado dentro de la normalidad, descartándose como posible causa del cuadro los defectos congénitos del ciclo de la urea. Ante nuevo estatus epiléptico asociado a desaturación, taquicardia, hipertensión e hipertermia se realizó prueba terapéutica con piridoxina a las 24h de vida, sin respuesta.

Por otro lado, durante los dos primeros días se observó en la analítica presencia de marcadores de anemia hemolítica periférica (reticulocitosis, LDH elevada, haptoglobina baja, TCD negativo, grupo 0+), situación que desapareció posteriormente.



El segundo día de ingreso, ante sospecha de encefalopatía convulsiva dependiente de piridoxal-5-fosfato (anemia, prematuridad, patrón EEGa de brote/supresión, status epiléptico refractario a FAEs y piridoxina), y tras solicitud y gestión urgente por parte del Servicio de Farmacia, se inicia aporte exógeno de piridoxal fosfato a las 36h de vida, con cese de las crisis a los 60 minutos y mejoría del EEGa, que se normaliza junto con la ecografía cerebral a los 3 días. Una vez iniciado el tratamiento, no se produjeron nuevos episodios de fiebre e hipertensión arterial. Tras 3 días de tratamiento con piridoxal, se produjo una depresión neurológica que obligó a intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica durante 7 días.

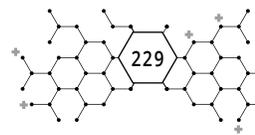
En los días posteriores la paciente presentó alguna crisis aislada, controlada con bolos de midazolam iv. Durante este tiempo, se solicitaron diferentes estudios metabólicos y el estudio genético del gen PNPO. La paciente fue dada de alta con 54 días de vida (39+6 SG), con seguimiento en consulta de neurología neonatal y pendiente de los resultados del estudio genético, que posteriormente confirmó un defecto en el gen PNPO, detectándose 2 cambios de significado incierto en homocigosis: c.157C>G (p.Leu53Val) y c.422G>A (p.Arg141His).

En la actualidad la niña tiene 3 años. Presenta retraso psicomotor y acude regularmente a terapia en un centro de Atención Temprana. Continúa su seguimiento en consulta de Neurología Infantil, y la familia acude regularmente a la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia para recoger la fórmula magistral de piridoxal-5-fosfato en formato de cápsulas.

## DISCUSIÓN

El piridoxal fosfato (piridoxal 5-fosfato, PLP) es la forma fisiológicamente activa de la vitamina B6. Es sintetizado a partir de los ésteres fosforilados de piridoxina y piridoxamina por la acción de la enzima piridoxamina 5-fosfato oxidasa (PNPO) y actúa como cofactor en más de 140 reacciones enzimáticas, algunas de ellas involucradas en la síntesis de aminoácidos y aminas con papel neurotransmisor.

El déficit de PNPO es un error congénito del metabolismo de herencia autosómica recesiva, que provoca una encefalopatía epiléptica neonatal grave, muy poco frecuente, caracterizada clínicamente por la aparición de convulsiones graves en las primeras horas del nacimiento que no responden a an-

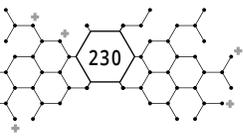


ticonvulsivos, pero que responden al tratamiento con piridoxal fosfato. Está causada por mutaciones en el gen PNPO que codifica para dicha enzima, situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.32). La prevalencia es de 1-9/1.000.000 recién nacidos. Esta metabolopatía se describió por primera vez en 2002 y genéticamente en 2005, existiendo menos de 50 casos descritos en la bibliografía.

Las convulsiones suelen comenzar en las primeras horas de vida, aunque hay casos descritos con debut en los primeros meses, y suelen presentarse en forma de crisis con gran componente mioclónico. Pueden ir acompañadas de otros síntomas como hipotonía e irritabilidad, anemia, acidosis láctica y dificultades respiratorias neonatales. También se han descrito movimientos intrauterinos anormales, signos de sufrimiento fetal, prematuridad en el parto e incluso infertilidad y abortos prematuros en familias portadoras de algunas mutaciones del gen PNPO.

Las alteraciones bioquímicas son inespecíficas, por lo que ante sospecha clínica y respuesta positiva al tratamiento con piridoxal el diagnóstico se basa principalmente en excluir los marcadores bioquímicos de otras encefalopatías neonatales. Es importante el diagnóstico diferencial con el déficit de  $\alpha$ -aminoadípico semialdehído deshidrogenasa (o antiquitina), la cual cursa como una encefalopatía epiléptica sensible a piridoxina, ya que en esta enfermedad se produce un acúmulo de una sustancia que a su vez se condensa con el piridoxal fosfato, inactivándolo y causando una deficiencia secundaria de éste, con manifestaciones clínicas muy similares al déficit de PNPO y buena respuesta a piridoxina y piridoxal. En el EEG es característico un patrón de brote-supresión, caracterizado por brotes de ondas lentas e irregulares con puntas imbricadas que se alternan de manera pseudo-periódica con fases de aplanamiento de la actividad. El diagnóstico definitivo se basa en el estudio genético de PNPO, habiéndose descrito al menos 30 mutaciones.

Como ya se ha mencionado, las convulsiones asociadas a esta enfermedad son refractarias a los fármacos antiepilépticos pero sensibles a piridoxal, por lo que el tratamiento se basa en la administración exógena de este compuesto, recomendándose una pauta de mantenimiento de 30-50 mg/kg/día repartidos en al menos 3 tomas. Al inicio del tratamiento se debe vigilar la aparición de efectos adversos transitorios como hipotonía, hipotensión o depresión respiratoria o neurológica, siendo frecuentes inicialmente las apneas graves y el estado



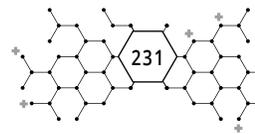
semicomatoso, como ocurrió en el caso de nuestra paciente. Además, se debe monitorizar la función hepática, ya que niveles elevados de piridoxal pueden ser hepatotóxicos. Por otro lado, recientemente se ha descrito que un pequeño porcentaje de los pacientes con deficiencia de PNPO responden al tratamiento con piridoxina, lo que podría explicarse en aquellos casos en los que la mutación de PNPO permita una actividad enzimática residual, capaz de convertir pequeñas cantidades de piridoxina en piridoxal.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Elaboración de la nutrición glucoproteica periférica.
- Validación, formulación y elaboración de la nutrición parenteral pediátrica.
- Gestión de préstamo interhospitalario urgente para inicio precoz de tratamiento con piridoxal.
- Búsqueda y adquisición de materia prima de piridoxal-5-fosfato.
- Búsqueda bibliográfica, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales de piridoxal-5-fosfato: papelillos, suspensión de 25 mg/mL y cápsulas de diferentes dosis para disponer de una presentación con mayor caducidad.
- Atención farmacéutica y dispensación de la medicación al alta en la Unidad de Pacientes Externos.

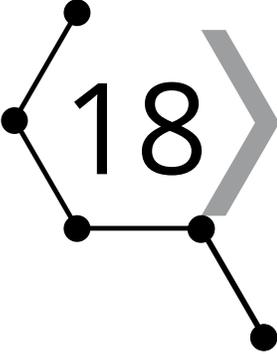
## BIBLIOGRAFÍA

1. Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [base de datos en internet]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=ES&Expert=79096](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=79096)
2. Garcia-Ezquiaga J, Carrasco-Marina ML, Gutierrez-Cruz N, Iglesias-Escalera G, Castro-Reguera M, Perez-Gonzalez B. Epilepsia dependiente de piridoxina por deficiencia en el gen PNPO. Vol. 69, Revista de neurologia. NLM (Medline); 2019. p. 303-4.



3. Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: Genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain*. 2014;137(5):1350–60.
4. Martín Prado S, López Marín L. Farmacoterapia neurológica. En: *Farmacología pediátrica hospitalaria*. 1ª edición. Madrid: Elsevier; 2011. p. 379–402.
5. Campistol J. Convulsiones neonatales. En: *Protocolos de Neurología*. Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Neurología Pediátrica. 2ª edición. Barcelona; 2008. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neurologia-en-revision>
6. Deficiencia de PNPO. Guía metabólica. Unidad de enfermedades metabólicas hereditarias. Hospital Sant Joan de Déu. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/>





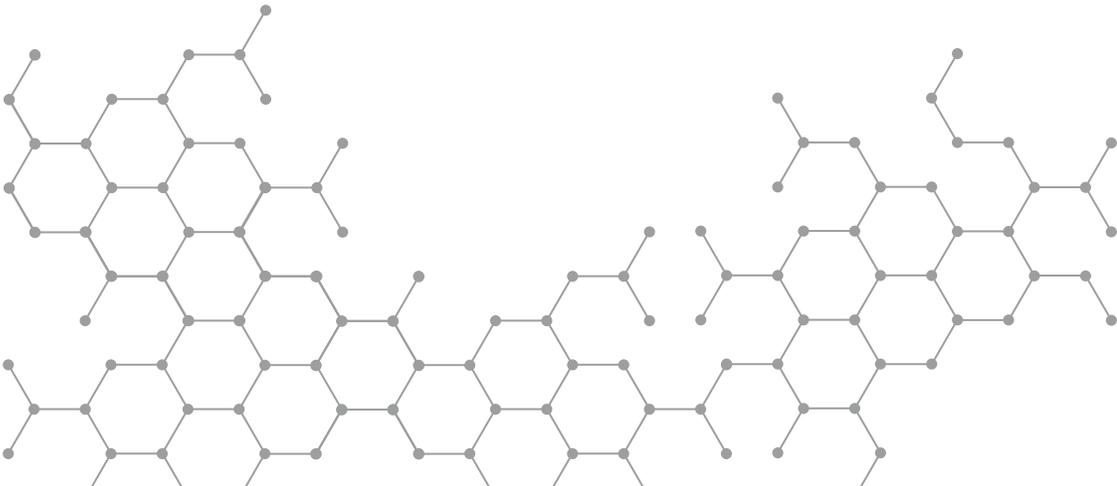
# 18 CASO CLÍNICO

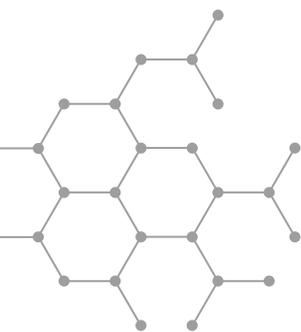
## SÍNDROME DE CHARGE EN PACIENTE NEONATO

Autoras: Ana Lloret Llorca  
Celia Juez Santamaría

Revisora: Amelia María Chica Marchal

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**





## SÍNDROME DE CHARGE EN PACIENTE NEONATO

Autoras: Ana Lloret Llorca  
Celia Juez Santamaría  
Revisora: Amelia María Chica Marchal

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

PALABRAS CLAVE: CHARGE, malformación, congénita, neonato.

### ANTECEDENTES

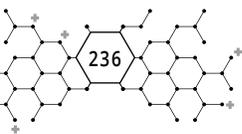
Neonata mujer que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatal procedente de otro hospital por presentar cuadros de apnea y desaturación en el contexto de síndrome malformativo.

La edad de la madre es de 31 años y no ha tenido embarazos previos. Antecedentes médicos: Hipertiroidismo pregestacional con anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI) negativos, sin tratamiento en la actualidad. Cesárea electiva. Ecografías prenatales con frecuencia por sospecha de cordón corto e inserción velamentosa del cordón umbilical.

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACION CON LA FARMACOTERAPIA

Medidas antropométricas al ingreso: peso: 3200 g, talla: 52 cm, perímetro cefálico: 33 cm.

Exploración física: Fondo de ojo normal. Coloboma en iris y retina del ojo izquierdo, y retina de ojo derecho. Orejas de implantación baja y malformadas, de pequeño tamaño y leve prominencia frontal. No presenta atresia de coanas.

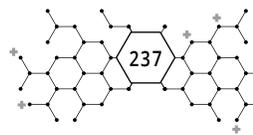


## PARÁMETROS ANALÍTICOS (BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS) RELEVANTES

	Días de vida									
	1	3	13	14	15	22	28	37	48	
Leucocitos (9 – 30 $10^3$ / $\mu$ L)	20		20	-	46	19,5	10,8	14	16,6	
Neutrófilos (6 – 26 $\cdot 10^3$ / $\mu$ L)	13		8,6	-	8,4	9,9	4,9	8,61	10,6	
Linfocitos (2 – 11 $\cdot 10^3$ / $\mu$ L)	5		11		6,8	5,4	3,52	2,66	3,41	
Plaquetas (150 – 400 $\cdot 10^3$ )	338		252		165	237	372	334	356	
Hemoglobina (14,5 – 22,5 g/dL)	14		12,7	-	10,5	11,7	7,7	11,2	10,6	
Glucosa (40 – 60 mg/dL)	58	68	-	170	-	-	96	74	86	
Urea (3 – 12 mg/dL)	29	31	-	20		12	-	38	50	
Creatinina (0,3 – 1 mg/dL)	0,63	0,75	-	0,87	0,75	0,42	-	0,34	0,55	
Bilirrubina total (<6 mg/dL)	1,42	3,93	-	0,51	-	-	-	<0,15	-	
Sodio (135 – 145 mg/dL)	139	142	-	130	-	-	-	142	142	
Potasio (3,5 – 5 mg/dL)	5,2	4,5	-	5	-	-	-	6	5,5	
Calcio (8 – 10,5 mg/dL)		-	-			7	8,5	10,3	10,1	
PTH (15 – 65 pg/mL)						7,5		6,3		
Fósforo (3,8 – 6,8 mg/dL)		-	-			6,8	-	6,6	6,5	
PCR (<2 mg/dL)	<0,03	<0,03	1,55	19,3	23,7	4,84	<0,3	0,58	-	
25-hidroxivitamina D (30-100 mcg/L)	-	-	-	-	-	20,7	-	-	27,7	

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hormona estimulante del tiroides (TSH) 1,24  $\mu$ UI/mL (4,06 – 9,02  $\mu$ UI/mL), anticuerpos antiperoxidasa: 30,2 UI/mL (positivos), anticuerpos antitiroglobulina: 20,87 UI/mL (negativos).
- Ecografía transfontanelar: leve ventriculomegalia y vermis discretamente hipoplásico.
- Radiografía de tórax y abdomen: sonda en estómago. No se aprecian infiltrados pulmonares, ni alteraciones costales o vertebrales.



- Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral: leve atrofia generalizada de la sustancia blanca, sin lesiones focales y malformación de Dandy-Walker.
- Fibrobroncoscopia: laringomalacia leve. Se descarta fístula traqueal.
- Electroencefalograma (EEG): elevación de BS y BI en contexto de crisis convulsiva que se normaliza tras administración de fenobarbital.
- Ecocardiografía-doppler: Foramen oval permeable, ductus arterioso permeable pequeño, ventrículo izquierdo de aspecto globuloso e hipertrófico, pero con medidas dentro de la normalidad actualmente y con función conservada.
- Estudio genético: Estudio Array negativo y PCR para el diagnóstico rápido de aneuploidías (QF-PCR): 46 XY. Estudio molecular CHD7 (CHARGE): portadora heterocigótica del cambio patogénico c.1989delA (p. Glu664Serfs\*47) en el gen CHD7.
- Microbiología: Hemocultivo positivo a *Klebsiella pneumoniae* sensible a amikacina y meropenem.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

Síndrome de CHARGE.

### DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS

Hipotiroidismo.

Hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo sintromico congenito.

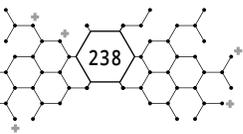
Anemia multifactorial.

Sepsis nosocomial.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA

Neumología.



### Apnea y desaturaciones

Del día 1 al 16: Dosis de carga de cafeína 60 mg intravenoso, y mantenimiento a 5 mg/kg/día.

### Hipersecreción respiratoria

Día 51: Fórmula magistral de glicopirrolato 0,5 mg/mL por STP para disminuir secreciones. Fórmula magistral de omeprazol 2 mg/mL vía oral, a dosis de 2 mg/kg/día.

### *Neurología*

Estatus convulsivo

Día 5: Paracetamol 45 mg/6 horas. Fenobarbital 25/mg/kg por crisis convulsiva.

Irritabilidad

Día 15: Dosis única de clorazepato dipotásico (0,5 mg/kg/24 horas) por irritabilidad. Posteriormente se administra en pauta condicional por episodios de irritabilidad intensa.

### *Medicina infecciosa*

Sepsis

Del día 12 al 26: Amikacina (14,7 mg/kg/día) vía intravenosa.

Del día 12 al 15: Vancomicina (29,3 mg/kg/24 horas).

Del día 16 al 18: Meropenem 60 mg/8 horas (60,4 mg/kg/día) que se añade tras confirmar sensibilidad en antibiograma.

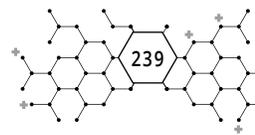
### *Endocrinología*

Hipocalcemia

Día 22: Se inicia Calcitriol (Rocaltrol®) 0,25 mcg/24 horas en dos dosis, que se aumenta paulatinamente a 0,5 mcg/24 horas tras dos días y a 0,75 mcg/día al cuarto día.

Del día 22 al 24: Suplemento de calcio enteral (Calcio 20 ®) a dosis de 44 mg/kg/24 horas.

Día 23: Se aumenta la dosis de suplemento de calcio enteral a dosis de 66 mg/kg/24 horas.



Día 24: Requiere administración de calcio iv por continuar en descenso de calcio iónico. Recibió una dosis única de 1,7 mEq/kg iv durante 24 horas.

Día 25: Aumento del aporte de calcio enteral a 75 mg/kg/24 horas.

Día 27: Aumento de dosis calcitriol (Rocaltrol®) a 1 mcg/24 horas si precisa por hipocalcemia sintomática, que se puede aumentar hasta 2-4 mcg/día. Se mantiene aporte de calcio enteral. Desde el Servicio de Farmacia se tramita alfacalcidiol (Etalpa®) como medicamento no incluido en guía, que sustituirá a calcitriol (Rocaltrol®). El objetivo es mantener los niveles de calcio total entre 8 y 8,5 mg/dL para prevenir la hipercalcemia y la nefrocalcinosis.

Del día 27 al 31: Carbonato de calcio (Mastical®) 60 mg/6 horas vía oral.

Día 31: Se inicia alfacalcidiol (Etalpa®) gotas orales en solución. Se pauta 1 mcg/24 horas. El objetivo es disminuir la dosis inicial bajando hasta la mínima (0,2 mcg/24 horas) (4). Se suspende calcitriol (Rocaltrol®) y se disminuye aporte de calcio enteral (Calcio 20®) a 55 mg/kg/24 horas.

Día 40: Se disminuye la dosis de alfacalcidiol (Etalpa®) a 0,1 mcg debido al mantenimiento de calcemia dentro del intervalo de referencia. (8 – 10,5 mg/dL).

### *Hematología*

#### Anemia multifactorial

Día 28: Se transfunden 15 mL/kg de concentrado de hematíes (CH).

Día 31: Precisa una nueva transfusión de CH.

Día 52: Ferroglicina sulfato solución vía oral 0,3 mL/24 horas.

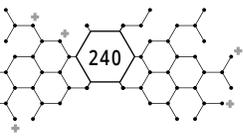
### *Cuidados paliativos*

Día 59: Fórmula magistral de fenobarbital 3,5 mg/mL a dosis de 5 mg/12 horas vía oral.

Día 60: Fentanilo intranasal 0,13 mL. Condicional si dolor/irritabilidad repetible cada 5 – 10 minutos.

Día 61: Administración de vacunas según calendario vacunal (difteria-tétanos-pertusis (DTP), neumococo, antipolio, virus de la hepatitis B) y gripe.

Día 66: Fórmula magistral de morfina vía oral a 0,08 mg/kg/6 horas.



Día 67: Para el tratamiento del disconfort se administran una dosis de: fentanilo intranasal (0,13 mL), morfina enteral (0,4 mg) y paracetamol enteral (15 mg/kg). Se pauta midazolam intranasal 1,5 mg condicional si crisis convulsiva o rigidez.

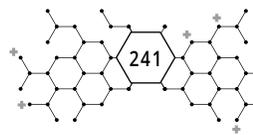
## MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Fisioterapia motora y oral.

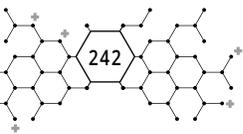
Soporte ventilatorio con gafas nasales y ventilación mecánica no invasiva continua (CPAP).

## EVOLUCIÓN

- Al ingreso, la paciente presenta una crisis de rigidez y desaturación con cianosis central y apnea, que requirieron soporte respiratorio; primero con CPAP y posteriormente con gafas nasales. Se instaura dieta absoluta e inicio de nutrición parenteral glucoproteica 7,5% por vía periférica a ritmo de 9 mL/h. Presenta escaso reflejo de succión, realizando desaturación profunda al tomar mínima cantidad de alimentación vía oral, decidiéndose colocación de sonda nasogástrica (SNG) con mala tolerancia.
- Día 2 de vida: Inicio de nutrición enteral continua por sonda nasogástrica a 25 mL/kg con fórmula de inicio, con buena tolerancia.
- Día 6: Episodio de desaturación grave con hipotonía generalizada y nistagmo horizontal. Mioclonías secundarias a tratamiento con midazolam.
- Día 13: Pico febril de 38,9°C que no cede con medidas físicas. Dieta absoluta por inicio de sepsis nosocomial, que requiere ventilación e inicio de antibioterapia con aminoglucósido (amikacina). Resuelta ésta no precisó soporte ventilatorio durante 10 días.
- Del día 13 al 20: Estabilidad con buena tolerancia a la nutrición enteral a débito continuo. Presenta desaturaciones sin movimientos anormales y los EEG realizados no muestran alteraciones.
- Día 21: Hipocalcemia por hipoparatiroidismo e inicio de tratamiento con calcio enteral.
- Día 23: La calcemia sigue en descenso a pesar del aporte de calcio vía enteral.



- Día 27 al 36: Tras interconsulta a digestivo, se inicia nutrición enteral hidrolizada (Infatrini®) por estancamiento ponderal de peso para mejorar el vaciamiento gástrico en débito continuo. Presenta buena tolerancia, que empeora dos días después presentando varios episodios de palidez, sudoración profusa y taquicardia, asociados a alguna regurgitación. Permanece en dieta absoluta. Escasa succión y ganancia de peso muy leve desde el nacimiento. Tras este episodio se reinicia alimentación sin incidencias que se suspende tras adecuada ganancia de peso.
- Día 28: Hemoglobina en descenso (7,7 g/dL). Presenta palidez y tiene sople sistólico.
- Día 31: Palidez, sudoración y taquicardia.
- Día 34: Deterioro respiratorio presentando alcalosis metabólica con elevación de la pCO<sub>2</sub>, alcanzando un pH de 7,31 posiblemente secundaria al tratamiento con carbonato cálcico y vitamina D activa, respondiendo bien al tratamiento corrector. Se inicia ventilación con CPAP, tras lo cual muestra en radiografía de tórax buena expansión y ausencia de infiltrados ni atelectasia.
- Día 37: Valoración por digestivo que decide colocación de sonda transpilórica (STP). Respiratoria y hemodinámicamente estable, sin episodios de desaturación ni bradicardia. Inicio de tratamiento con fórmula magistral de glicopirrolato para un mejor control de la hipersecreción respiratoria, aunque tras colocación de la STP ha mejorado en este aspecto.
- Día 40: Estabilización de los niveles de calcio dentro del intervalo de referencia. Durante los 5 días siguientes muestra menos irritabilidad, buena tolerancia enteral a aumentos progresivos en la cantidad de nutrición administrada y menos secreciones respiratorias, por lo que se decide mantener los aportes nutricionales y la ventilación igual que hasta el momento.
- Día 45: Presenta sudoración profusa y cambios de coloración ocasionales.
- Día 48: Precisa soporte ventilatorio con flujo máximo por desaturación relacionada con irritabilidad y aumento de secreciones. Se encuentra muy irritable, precisando rescates con clorazepato dipotásico, a los que responde escasamente.
- Día 52: Anemia multifactorial que precisó transfusión de concentrado de hematíes, presentando hemoglobina de 8 g/dL.

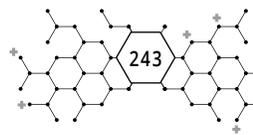


- Día 59: Se contacta con cuidados paliativos pediátricos para que valoren la situación de la paciente. Se habla con los padres y se decide, de mutuo acuerdo, adecuar el esfuerzo terapéutico por la muy desfavorable exploración neurológica de la paciente, que continua presentando irritabilidad y disconfort a pesar de las medidas farmacológicas, y es incapaz de alimentarse por succión y de manejar sus propias secreciones respiratorias. Además, las pruebas complementarias reflejan un pronóstico neurosensorial muy desfavorable, por lo que se consensúa no añadir más medidas de soporte que las proporcionadas hasta el momento y no administrarle presión positiva ni intubarla ante un eventual deterioro respiratorio. Asimismo, se decide mantener medidas de confort no invasivas: mantener la hidratación, la alimentación y proporcionar oxígeno con gafas nasales.
- Día 66: Aumento del número de episodios de irritabilidad en relación con analgesia insuficiente, por lo que inicia tratamiento con morfina oral. También presenta dos episodios seguidos de desaturación marcada y aumento de secreciones, de los que se recupera espontáneamente.
- Día 67: Presenta fiebre mayor de 38°C, taquipnea mayor de 100 rpm y taquicardia de 200 lpm, acompañada de irritabilidad y signos de dificultad respiratoria con tiraje subcostal e intercostal. Se suspende alimentación enteral. A continuación sufre un deterioro progresivo con mala coloración, cese de la respiración, bradicardia extrema y desaturación progresiva, retirándose monitorización y produciéndose finalmente la muerte de la paciente.

## DISCUSIÓN

El síndrome de CHARGE aparece en casos aislados en la mayoría de afectados o bien muestra una transmisión autosómica dominante. La incidencia estimada es de 1 de cada 12.000 - 15.000 nacidos vivos, siendo en España de 1 por cada 10.000. En la actualidad, se conocen entre 3.500 y 4.000 casos (4).

Esta enfermedad rara se relaciona genéticamente con mutaciones del gen CHD7 del cromosoma 8. El estudio molecular del gen CHD7 resulta positivo en el 90% de los casos que cumplen los criterios de diagnóstico clínico definitivo



(60-70% en el global de casos confirmados y sospechas (1)) por ello, el diagnóstico definitivo está basado en la clínica.

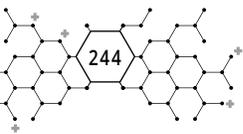
El cuadro clínico es variable según las anomalías asociadas y se presenta en el período neonatal. Los criterios clínicos mayores al diagnóstico son: cianosis causada por la atresia de coanas (60-70%) y/o enfermedad cardíaca cianótica (75 - 80%), el coloboma, habitualmente retiniano, (75-90% de los casos) que puede estar asociado a microftalmia y producir pérdida de visión. Además, se producen anomalías del oído (95-100%) que incluyen orejas de implantación baja u oído externo malformado con deficiencia de cartílago en el pabellón auricular externo y malformaciones de los huesecillos del oído medio, lo que conlleva otitis media serosa crónica, e hipoacusia neurosensorial. Por último, son frecuentes las alteraciones de los nervios craneales (olfativos, faciales, auditivos, vestibulares y de la deglución).

Como criterios menores al diagnóstico se pueden incluir: defectos del sistema nervioso central (SNC) que incluyen atrofia cerebral, agenesia del cuerpo caloso, anomalías de la fosa posterior e hipoplasia cerebelosa. Se ha observado hipoplasia genital y retraso puberal. La falta de crecimiento está relacionada generalmente con problemas graves en la alimentación (succión/deglución). También se ha observado retraso motor debido a problemas de equilibrio, retraso del habla y retraso de las habilidades motoras finas. Los rasgos faciales dismórficos incluyen cara cuadrada, frente y puente nasal prominente y asimetría a causa de la parálisis facial. Son frecuentes los defectos de las vías respiratorias superiores (por ejemplo: laringomalacia y traqueomalacia congénitas), fístula traqueoesofágica y reflujo gastroesofágico, así como infecciones respiratorias.

Se ha descrito una disfunción endocrina (deficiencia de la hormona del crecimiento, hipogonadismo hipogonadotrópico) y anomalías del sistema inmune (por ejemplo: inmunodeficiencias combinadas graves o linfopenia de células T aislada).

Los pacientes pueden manifestar un comportamiento autista asociado al trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y ansiedad.

La paciente de nuestro caso cumplía criterios clínicos para el diagnóstico definitivo de Síndrome de CHARGE, por presentar al menos 3 de 4 criterios mayores: coloboma, afectación de pares craneales IX/X que se manifiesta con alteraciones de la deglución que causan aspiraciones recurrentes, y pabellones auriculares ca-



racterísticos. Además, cumple al menos 4 criterios menores, que son: hipoplasia genital en forma de labios menores hipoplásicos, retraso del desarrollo manifestado como hipotonía, cardiopatía congénita y facies cuadrada característica.

En cuanto al tratamiento, es necesaria una aproximación multidisciplinar en la que intervienen, entre otros profesionales, dietistas, gastroenterólogos, endocrinólogos y cardiólogos. También asocia un abordaje quirúrgico, asistencia para las personas con pérdida visual y auditiva (servicios de ceguera y/o sordera), terapia ocupacional, fisioterapia, logopedia, implante coclear, terapia conductual y apoyo psicológico.

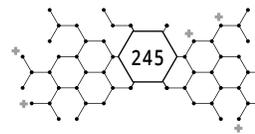
En cuanto al pronóstico a largo plazo, en la mayor serie de casos de CHARGE con 77 pacientes (2), se describe una mortalidad del 13% (10 pacientes), produciéndose la mayoría de las muertes (9 pacientes) en el primer año de vida. En esta serie se asocia a mortalidad la presencia de cardiopatía (defectos septales atrioventriculares) y las anomalías cerebelosas y de tronco encefálico con ventriculomegalia. Las dificultades para la alimentación son un factor asociado a morbilidad en todas las edades.

Respecto al pronóstico neurológico, la mayoría de personas con CHARGE tienen un retraso del desarrollo psicomotor y del lenguaje secundario a hospitalización prolongada y las alteraciones de visión, audición y equilibrio, por lo que no sirve para pronosticar el potencial cognitivo a largo plazo, pues hasta en el 50% de los casos es satisfactorio, llegando a tener una vida adulta independiente y una capacidad cognitiva elevada y en muchos casos estudios universitarios.

Solo el 25% de los casos tenía mal resultado cognitivo, siendo factores predictivos de mal pronóstico la presencia de microcefalia, malformaciones cerebrales y coloboma extenso bilateral con muy pobre capacidad visual. En nuestra paciente se dan al menos dos de estas anomalías.

## RESUMEN DE LA APORTACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Elaboración y dispensación de las fórmulas magistrales de: omeprazol 2 mg/mL suspensión oral, fenobarbital 3,5 mg/mL solución oral, glicopirrolato 0,5 mg/mL suspensión oral y morfina 40 mg/100 mL solución oral.

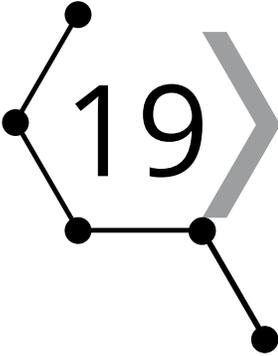


- Elaboración y dispensación de la nutrición parenteral glucoproteica 7,5% vía periférica.
- Ajuste de las nutriciones enterales prescritas a las disponibles en la guía farmacoterapéutica hospitalaria.
- Sugerencia de sustitución de la presentación de calcitriol 0,25 mcg en cápsulas blandas por otra que contiene alfacalcidol 2 microgramos/mL gotas orales en solución, para mayor comodidad en la manipulación y administración.
- Adquisición del medicamento alfacalcidol 2 microgramos/mL gotas orales en solución y ajuste de la dosis equivalente de calcio de esta presentación.
- Información sobre las instrucciones de administración de los comprimidos de carbonato de calcio por SNG.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Síndrome de CHARGE: Una nueva mutación en el gen CHD7. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(6):e46---e47. *Anales españoles de pediatría*.
2. Seema R Lalani, MD, Margaret A Hefner, MS, John W Belmont, MD, PhD, and Sandra LH Davenport, MD, CM. CHARGE Syndrome. 2006 Oct 2 [Updated 2012 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
3. Ficha técnica de alfacalcidol (Etalpa®). Disponible en:[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55906/55906\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55906/55906_ft.pdf)
4. Síndrome de CHARGE. Orphanet.net. Actualizado Marzo 2015. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=138](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=138)





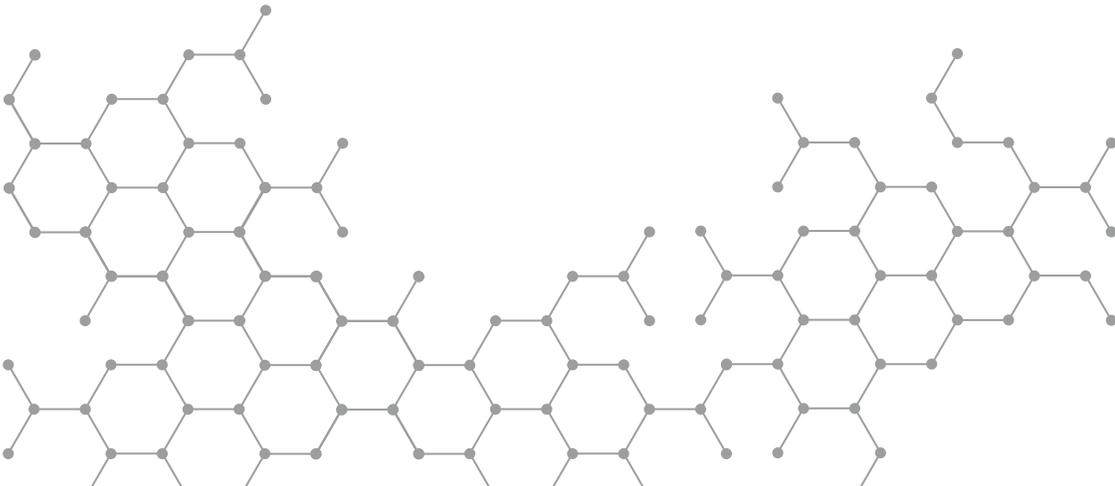
# 19 CASO CLÍNICO

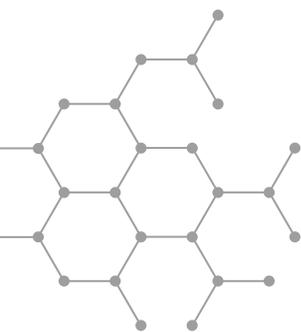
## HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN PACIENTE PEDIÁTRICO

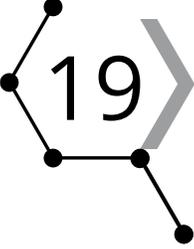
Autores: María Sáez Garrido  
Pablo Fernández García

Revisor: Vicente Arocas Casañ

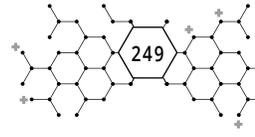
**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**







# CASO CLÍNICO 19



## HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN PACIENTE PEDIÁTRICO

Autores: María Sáez Garrido  
Pablo Fernández García

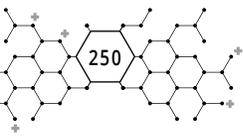
Revisor: Vicente Arocas Casañ

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**

**PALABRAS CLAVE:** Histiocitosis de células de Langerhans, Síndrome neurodegenerativo, Dabrafenib.

### ANTECEDENTES

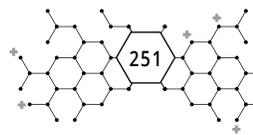
Niña de 12 meses por la que se consultó en febrero de 2008 por dermatosis en espalda, área del pañal y cuero cabelludo desde los 4-5 meses de edad. Se realizó una biopsia de una lesión cutánea en la región perineal por indicación del Servicio de Dermatología, concluyendo el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Posteriormente, presentó anemia objetivándose afectación hematológica y esplénica. Recibió tratamiento según protocolo HCL-III de riesgo alto, que concluyó con buena respuesta y remisión de la enfermedad en abril de 2009. En controles sucesivos, se constató la presencia de lesiones cerebelosas compatibles con síndrome neurodegenerativo asociado a histiocitosis de células de Langherhans. Además, presentó síndrome cerebeloso (temblor intencional) y alteraciones neurocognitivas, por lo que recibió tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas periódicas durante 12 meses (hasta diciembre de 2014). Ante persistencia del cuadro, se inició tratamiento con citarabina en mayo de 2015, consiguiendo estabilidad clínica. En evaluaciones neuropsicológicas posteriores (noviembre y diciembre de 2018), se constató pérdida de 20 puntos en la escala de inteligencia de Weschler res-



pecto a la evaluación previa de noviembre de 2015 (puntuación total de 64, indicativa de discapacidad cognitiva leve), mostrando además dificultades en todas las funciones ejecutivas.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA/SUBJETIVA

- Biopsia de lesión cutánea el 27/06/08 concluyendo diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans.
- Estudio mutacional de BRAF en material tumoral parafinado con resultado positivo.
- Resonancia magnética (RM) cerebral por cefalea en febrero 2011: afectación crónica en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebelosos, núcleos dentados y vermis inferior como probables lesiones residuales de histiocitosis tratada.
- Examen físico en abril 2012: síndrome cerebeloso con temblor intencional.
- Estudio de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEAT) en junio 2014: una alteración en la morfología de las ondas IV y V que sugiere posibles anomalías a nivel de puente inferior que no permiten descartar disfunción retrococlear en ambas vías auditivas.
- Biopsia de lesión cutánea en septiembre 2014: xantogranuloma juvenil.
- RM craneal en enero 2015: sin cambios respecto a la previa.
- Electroencefalograma (EEG) en julio 2015: disminución de los discretos signos de irritación y sufrimiento cerebral sobre áreas temporales, con menor tendencia a difundir a áreas contiguas. Actividad bioeléctrica cerebral de fondo dentro de límites normales.
- Estudio PEAT en julio 2015: hallazgos sugestivos de disfunción retrococlear en ambas vías auditivas.
- Exploración neurológica noviembre 2018: deterioro marcado de la capacidad intelectual con dificultades en todas las funciones ejecutivas.
- EEG en enero 2019: signos irritativos sobre ambas áreas temporales.
- Exploración física marzo 2019: deterioro clínico (alteración de la marcha con síndrome cerebeloso).
- Ecografía abdominal en marzo 2019: nefrolitiasis izquierda.



- RM cerebral en marzo 2019: neurodegeneración tardía grave (afectación supratentorial periventricular).

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

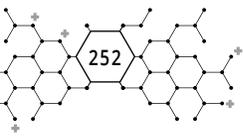
Histiocitosis de células de Langerhans. Síndrome neurodegenerativo en progresión.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El 11/02/08 inició protocolo HCL-III de riesgo alto (vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup>/semanal vía intravenosa durante 6 semanas y los siguientes 6 meses cada 3 semanas, prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> vía oral en 3 dosis durante 4 semanas, disminuyendo la dosis progresivamente y mercaptopurina 50 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral), que concluyó con buena respuesta y finalizó el 11/02/09. Tras una recaída sistémica en abril de 2009, se trató según HCL-III grupo 1 entre el 15/04/09 y 7/04/10. Posteriormente, recibió tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas durante 12 meses (15/01/14 y 30/12/14). Después, recibió tratamiento con citarabina (150 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días cada 4 semanas durante 12 meses) entre 11/05/15 y 11/03/16 (12 ciclos en total). Finalmente, en abril de 2019 inició tratamiento con dabrafenib 50 mg c/12h vía oral, aumentando dosis a 75 mg c/12h hasta la actualidad.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Debido a la HCL y al síndrome neurodegenerativo en progresión, se solicitó tratamiento con dabrafenib a la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT). La paciente inició tratamiento con dabrafenib el 10 de mayo de 2019 a dosis de 3 mg/kg/día (50 mg cada 12 horas). Un día después de iniciar el tratamiento, acudió a urgencias por dermatosis en cara y piernas posiblemente relacionado con dabrafenib. A las 8 semanas de iniciar tratamiento con dabrafenib, se objetivó mejoría de la inestabilidad de la marcha. En la semana 12, se objetivó toxicidad cutánea en forma de verrugas axilares de reciente aparición, estreñimiento y caída del cabello; por lo que se mantuvo la dosis de



50 mg cada 12 horas, en lugar de cambiar a la presentación de 75 mg cada 12 horas. En la semana 16, refirió franca mejoría de la ingesta y ganancia ponderal desde el inicio de dabrafenib y mejoría en la dismetría en la prueba dedonariz. En la semana 21, se apreció mejoría neurológica y nivel 5 en la escala semicuantitativa para ataxia SARA (previo 11), con desaparición de los signos de toxicidad cutánea. En la semana 36 se incrementó la dosis de dabrafenib a 75 mg cada 12 horas, y se comunicó mejoría en el rendimiento escolar respecto a la evaluación académica previa.

## DISCUSIÓN

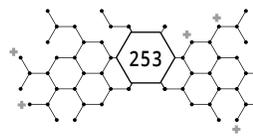
La HCL es un trastorno histiocítico raro caracterizado comúnmente por lesiones óseas osteolíticas únicas o múltiples que muestran infiltración con histiocitos en la biopsia. Estos histiocitos, junto con los linfocitos, los macrófagos y los eosinófilos pueden infiltrarse en casi todos los órganos (especialmente en la piel, los ganglios linfáticos, los pulmones, el timo, el hígado, el bazo, la médula ósea o el sistema nervioso central (SNC), con la excepción del corazón y los riñones). La HCL deriva de las células progenitoras mieloides de la médula ósea, no de las células de Langerhans de la piel.

La HCL afecta al SNC en aproximadamente el 6% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones más comunes son diabetes insípida y síntomas neurodegenerativos (como ataxia y disfunción cognitiva).

La neurodegeneración se caracteriza por lesiones simétricas bilaterales en la resonancia magnética, en el núcleo dentado del cerebelo o los ganglios basales. Los pacientes afectados pueden tener problemas devastadores con ataxia y disfunción cognitiva y conductual, que pueden ser irreversibles y no manifestarse clínicamente hasta después de una década del diagnóstico (1).

El tratamiento de la HCL multisistémica consiste en quimioterapia de inducción inicial cuyo objetivo es lograr la resolución completa de los signos y síntomas.

Destaca el protocolo HCL-III, en cuyo estudio participaron 235 pacientes con HCL multisistémica no tratados previamente, y con órganos en situación de riesgo. Fueron asignados aleatoriamente a recibir vinblastina más prednisona, con o sin metotrexato administrado por vía intravenosa tres veces en las primeras



seis semanas. La inducción fue seguida de una terapia de mantenimiento con vinblastina cada tres semanas y un ciclo de cinco de días de prednisona oral y mercaptopurina diaria durante un total de 12 meses.

La supervivencia a los cinco años fue del 82% y 87% (sin y con metotrexato, respectivamente) con  $p=0,36$ , por lo que las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes tratados durante 12 meses tuvieron una tasa de reactivación del 37% a los cinco años, en comparación con el 54% de los que recibieron solo seis meses de tratamiento (2).

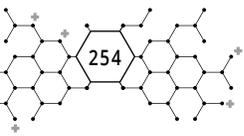
Los efectos adversos más comunes de la vinblastina son estreñimiento, citopenias leves y, en raras ocasiones, alopecia. Todos los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar neuropatía periférica, que es más común en adolescentes y adultos que en niños más pequeños. La prednisona causa apetito excesivo y aumento de peso en casi todos los pacientes, cambios de humor y, a veces, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis y mialgias.

Los pacientes con afectación del SNC requieren terapia dirigida a estas lesiones. Las opciones de tratamiento incluyen quimioterapia que atraviesa la barrera hematoencefálica, resección, radioterapia, o una combinación de éstas. La citarabina puede revertir los síntomas y signos del síndrome neurodegenerativo (3), y las inmunoglobulinas intravenosas también pueden ser útiles en esta situación, como se demostró en un estudio realizado en cinco pacientes cuyas lesiones en el SNC se mantuvieron estables durante un período de seguimiento medio de 30 meses (4).

Debido a que la HCL puede deberse a la mutación BRAF V600E, y que pueden identificarse en células madre CD34+ y células dendríticas mieloides más maduras de pacientes con HCL, se debe realizar el estudio mutacional a todos los pacientes (5).

Dabrafenib es un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF y actúa evitando la proliferación celular.

En una revisión retrospectiva se analizó la presencia de BRAF V600E en células de sangre mononuclear periférica, así como en biopsias cerebrales de todos los pacientes con HCL con enfermedad neurodegenerativa atendidos en un centro médico. Además, se evaluó la respuesta al inhibidor de BRAF V600E en 4 pacientes con enfermedad progresiva. Los pacientes con HCL con enfermedad neurodegenerativa en esta serie fueron tratados con varias terapias,

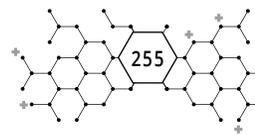


incluida quimioterapia con citarabina o clofarabina. Cuatro pacientes con deterioro clínico a pesar de la quimioterapia fueron tratados con inhibidores de BRAF. En 3 pacientes, 1 con enfermedad neurodegenerativa de inicio temprano y 2 con síntomas de más de 2 años de evolución, los cambios de imagen por resonancia magnética y el estado clínico (medido por la puntuación de ataxia) mejoraron inicialmente con la inhibición de BRAF V600E (vemurafenib o dabrafenib). El primer paciente logró una respuesta clínica completa después de 16 meses de tratamiento. El segundo paciente tuvo una mejoría clínica continua (respuesta clínica parcial) después de 21 meses de tratamiento. El tercer paciente tuvo una mejoría inicial (respuesta clínica parcial), pero después experimentó episodios de deterioro y mejoría. El cuarto paciente, con más de una década de neurodegeneración progresiva y deficiencias neurológicas graves secundarias a HCL, recibió vemurafenib durante dos meses antes de interrumpirlo debido a erupción y artralgias, seguido de dabrafenib (9 meses) y dabrafenib/trametinib (4 meses), y continuaba presentando, a fecha de corte del estudio, déficits neurológicos clínicos progresivos con RM cerebral estable (6).

La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una forma rara de histiocitosis de células no Langerhans que puede afectar el sistema nervioso central. La coexistencia de ECD y la HCL es extremadamente rara. Un niño de 11 años, a quien se le diagnosticó HCL siete años antes, presentó múltiples lesiones intracraneales gigantes. En el momento de su diagnóstico inicial, solo se observó una lesión intracraneal, que comenzó a agrandarse. La mutación BRAF V600E se detectó en las lesiones tanto de HCL como de ECD. La terapia con dabrafenib mostró una gran eficacia en este paciente pediátrico. Este caso representa la primera aplicación exitosa de dabrafenib en un paciente pediátrico con lesiones ECD intracraneales, así como ECD mixta y HCL (7).

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a dabrafenib son hiperqueratosis, cefalea, pirexia, estreñimiento o diarrea, náuseas, vómitos, artralgia, papiloma cutáneo, alopecia, fotosensibilidad, prurito, eritema, lesión en la piel, queratosis actínica y eritrodisestesia palmo-plantar (8).

Desde el Servicio de Farmacia se realizó el informe para la evaluación por la CRFT de dabrafenib, se validó la pauta posológica y se dispensó desde la Unidad de Pacientes Externos, informando a los padres sobre las condiciones de conservación, administración y reacciones adversas más comunes.

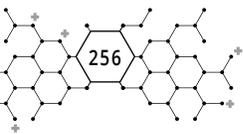


## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO CLÍNICO

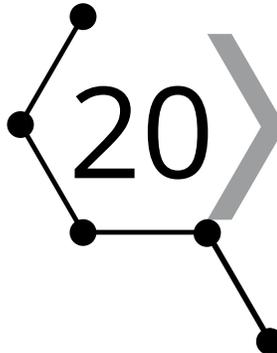
- Realizar el informe de solicitud de utilización de medicamento en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica.
- Dispensación del tratamiento en el área de Pacientes Externos informando a los padres sobre la forma de administración, conservación y dudas respecto al tratamiento.
- Notificación de la reacción adversa al Centro de Farmacovigilancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis - UpToDate [Internet]. [citado 28 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocytosis%20de%20celulas%20de%20langerhans&source=search\\_result&selectedTitle=1~145&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocytosis%20de%20celulas%20de%20langerhans&source=search_result&selectedTitle=1~145&usage_type=default&display_rank=1)
2. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 20 de junio de 2013;121(25):5006-14.
3. Allen CE, Flores R, Rauch R, Dauser R, Murray JC, Puccetti D, et al. Neurodegenerative Central Nervous System Langerhans Cell Histiocytosis and Coincident Hydrocephalus: Treated with Vincristine/Cytosine Arabinoside. *Pediatr Blood Cancer*. marzo de 2010;54(3):416-23.
4. Imashuku S, Okazaki N (Amamoto), Nakayama M, Fujita N, Fukuyama T, Koike K, et al. Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):308-11.
5. Treatment of Langerhans cell histiocytosis - UpToDate [Internet]. [citado 28 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocytosis%20de%20c%3%A9lulas%20de%20langerhans&source=search\\_result&selectedTitle=2~145&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocytosis%20de%20c%3%A9lulas%20de%20langerhans&source=search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=default&display_rank=2)



6. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, Zinn D, Lin H, Abhyankar H, et al. CNS Langerhans Cell Histiocytosis: Common Hematopoietic Origin for LCH-Associated Neurodegeneration and Mass Lesions. *Cancer*. 15 de junio de 2018;124(12):2607-20.
7. Hao X, Feng R, Bi Y, Liu Y, Li C, Lu T, et al. Dramatic efficacy of dabrafenib in Erdheim-Chester disease (ECD): a pediatric patient with multiple large intracranial ECD lesions hidden by refractory Langerhans cell histiocytosis. *J Neurosurg Pediatr*. 28 de septiembre de 2018;23(1):48-53.
8. FICHA TECNICA TAFINLAR 50mg capsulas duras [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113865001/FT\\_113865001.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113865001/FT_113865001.html#5-propiedades-farmacol-gicas)



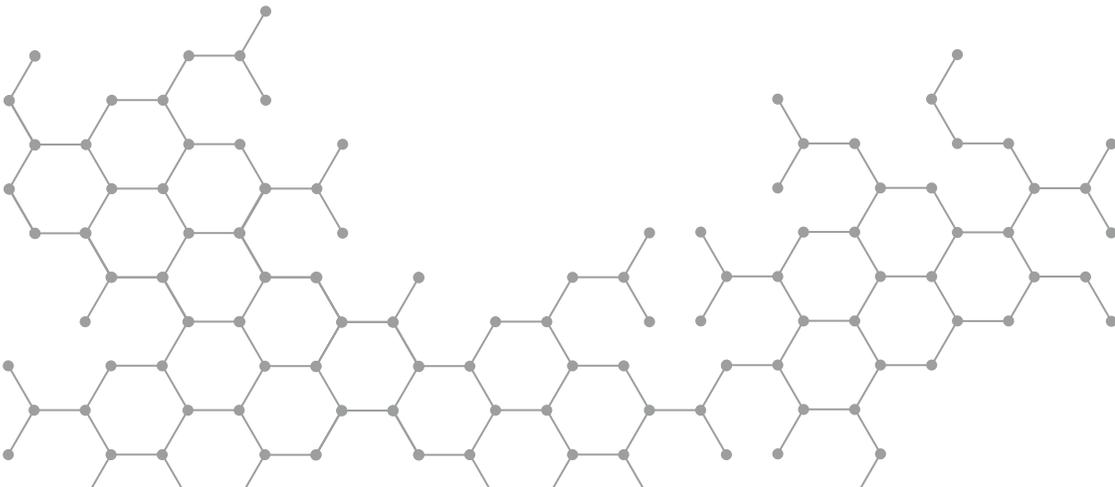
20 CASO  
CLÍNICO

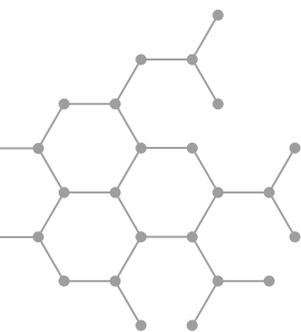
ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO EN  
PACIENTE CON ESTATUS EPILÉPTICO Y  
COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Autoras: Elena Conesa Nicolás  
Sara Núñez Bracamonte

Revisora: María Sergia García Simón

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**





## ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTE CON ESTATUS EPILÉPTICO Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Autoras: Elena Conesa Nicolás

Sara Núñez Bracamonte

Revisora: María Sergia García Simón

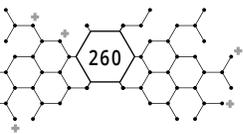
**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

**PALABRAS CLAVE:** Estatus epiléptico superrefractario, Neumonía asociada a ventilación mecánica, Monitorización farmacocinética.

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 20 años de edad.

- Alergias medicamentosas: rash cutáneo con lamotrigina.
- Antecedentes personales: encefalopatía anóxica perinatal severa con epilepsia residual secundaria que debutó en 2012 como crisis tónico clónica prolongada. Bien controlado en los últimos años.
- Antecedentes quirúrgicos: alargamiento de tendón de Aquiles bilateral.
- Situación basal: nivel de consciencia normal, emite algunas palabras. Muy activo, sociable, tranquilo. Se moviliza en silla de ruedas, pero con sistemas de asistencia a la deambulación puede dar unos pasos con ayuda.
- Tratamiento crónico: ácido valproico (comprimidos de liberación prolongada) 800 mg cada 12h vía oral (vo), levetiracetam 500 mg cada 12 horas vo, diazepam 2,5 mg cada 12h vo, lormetazepam 2 mg cada 24h vo, quetiapina 25 mg cada 12h vo.



## ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente es traído a urgencias por sus familiares que aprecian cambio en el tipo y patrón de las crisis acompañado de deterioro del nivel de consciencia. Niegan fiebre ni sintomatología infecciosa concomitante.

Desde hace 15 días y coincidiendo con reajuste de medicación habitual para control de crisis, presenta un aumento de las mismas. En urgencias se realiza electroencefalograma (EEG) que muestra al menos cinco crisis electroclínicas durante las cuales está desconectado, con actitud tónica generalizada, cabeza girada a la derecha, parpadeo y movimientos oculares erráticos con nistagmo de fase rápida a la derecha, que coinciden, en al menos una crisis, con actividad eléctrica sugestiva de inicio focal temporal anterior-frontal izquierda.

Se aumenta dosis de fármacos antiepilépticos (levetiracetam hasta 1500 mg/8h intravenoso (iv), ácido valproico 1600 mg en perfusión continua (PC) y lacosamida 200 mg/12h iv). A pesar de ello, el paciente continúa presentando crisis sin recuperación del nivel de consciencia entre las mismas. Dada la persistencia de la clínica tras instauración de tratamiento de primera y segunda línea, se decide ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para inicio de sedación y control de las crisis.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

### SUBJETIVO

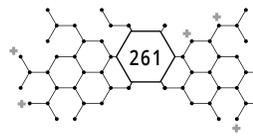
Regular estado general. Eupneico. Buena coloración e hidratación mucocutánea.

Auscultación cardiaca: ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos.

Auscultación pulmonar: Murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen globuloso sin hallazgos.

Extremidades inferiores (EEII): pies equinos sin edemas ni signos de trombo-sis venosa profunda (TVP).



## OBJETIVO

Constantes vitales: tensión arterial 165/85 mmHg, frecuencia cardiaca 120 lpm, temperatura 36,6 °C.

Datos analíticos:

- Bioquímica: glucosa: 149 mg/dL (74-100), urea: 31 mg/dL (16-49), creatinina: 0,59 mg/dL (0,70-1,20), Na: 138 mEq/L (132-146), K: 3,7 mEq/L (3,5-5,5), Cl: 94 mEq/L (99-109), proteína C reactiva (PCR): 0,36 mg/dL (< 0,5 ng/mL).
- Hemograma: hemoglobina: 15,6 g/dL (13,5-17,5), leucocitos: 11080/ $\mu$ L (4500-11000) neutrófilos: 8070/ $\mu$ L (1800-7700), linfocitos: 2060/ $\mu$ L (1000-4000), plaquetas: 180000/ $\mu$ L (150000- 400000).

Tomografía axial computarizada (TAC): finas calcificaciones en coronas radiatas, en probable relación con encefalopatía anóxica conocida. Resto de la exploración sin alteraciones significativas.

Resonancia magnética nuclear (RMN): lesiones en sustancia blanca periventricular y retracción subcortical, secuelas de una encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. No hay lesiones agudas en secuencias de difusión ni áreas de alteración de señal en el parénquima cerebral secundarias al estatus.

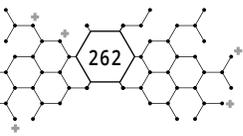
## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

- Estatus epiléptico focal motor refractario.

### DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS

- Epilepsia secundaria a encefalopatía anóxica perinatal grave.
- Sepsis urinaria por *Protesus mirabilis*.
- Neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Polineuropatía del enfermo crítico.



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Día +1: se procede a intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. Se instaura sedación con monitorización EEG continua con índice biespectral (BIS) bilateral.

El abordaje farmacoterapéutico inicial al ingreso en UCI consiste en:

- Enoxaparina 40mg/24h subcutánea (sc)
- Ranitidina 50mg/8h vía iv
- Lacosamida 200mg/12h iv
- Levetiracetam 1500mg/8h iv
- Ácido valproico 1600mg en PC a 21 mL/h
- Propofol 1000mg en 50mL solución pura a 20mL/h
- Midazolam 150mg/250mL a 5mL/h
- Pasta faríngea 5ml/6h (fórmula magistral)

Día +3: se añade ceftriaxona 1 g/24h iv por infección del tracto urinario. Se suspende propofol y midazolam. Se inicia fenitoína iv 1140 mg (dosis de carga) seguido de 100 mg/6h y dieta enteral por sonda nasogástrica (SNG) (dada la persistencia de estatus en EEG).

Día +4: inducción de coma barbitúrico bajo control EEG con tiopental en bolo a dosis de 3 mg/kg en 5 minutos seguido de PC a dosis de 2 mg/kg/h en SG 5%.

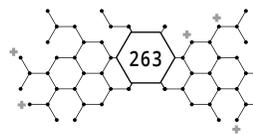
Día +5: se aumenta dosis de tiopental a 4 mg/kg/h. Se inicia perampanel 4 mg/24h por SNG.

Día +7: se suspende de forma progresiva tiopental y se aumenta la dosis de perampanel.

Día +8: se realiza doble sedación con propofol 1000 mg en 50mL solución pura a 20 mL/h y midazolam 150 mg en 250 mL SG 5% a 30 mL/h (por crisis de nuevo).

Día +10: se inicia meropenem 500 mg/6h iv (neumonía asociada a la ventilación mecánica).

Se inicia ketamina 3 mg en bolo iv seguido de PC 50 mg/ml a 2ml/kg/hora y metilprednisolona 1 g/24h iv (por persistencia del estatus refractario). Se suspende meropenem (por interacción con ácido valproico) y se inicia sulfametoxa-



zol/trimetoprima 800 mg/8h iv y clindamicina 600 mg/8h iv. Se aumenta dosis de ácido valproico a 2000 mg en PC.

Día +11: se inician nuevas terapias (estatus superrefractario): inmunoglobulinas 35 g/24h iv, dieta cetogénica (3:1) (proporción lípidos-proteínas), se aumenta dosis de perampanel a 10 mg/24h por SNG y se cambia levetiracetam por brivaracetam 150 mg/12h SNG.

Día +15: finaliza el tratamiento con inmunoglobulinas y metilprednisolona. Se intenta disminuir sedación y ketamina hasta suspender. Se aumenta dosis de ácido valproico 3000 mg en PC.

Día +18: se disminuye de forma progresiva la dosis de fenitoína hasta suspensión el día +21.

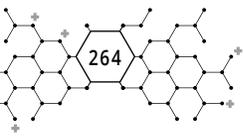
Día +24: se reinicia diazepam 2,5 mg/12h vo, quetiapina 25 mg/12h vo que tomaba de forma crónica y se van desescalando antiepilépticos de forma progresiva hasta el alta (día +36).

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

El día del ingreso el paciente permanece estable con tendencia a la hipotensión.

Se realiza la monitorización farmacocinética de la concentración plasmática de ácido valproico (rango de referencia de las concentraciones plasmáticas: 50-100 mg/L) obteniendo una concentración experimental en estado estacionario de 73,2 mg/L (estimación bayesiana de niveles plasmáticos: concentración plasmática: 60,02 mg/L. Estimación bayesiana de parámetros farmacocinéticos: Vd: 7,14 L; Cl: 0,438 L/h; T1/2: 11,3 h). Dado que la concentración plasmática se encuentra dentro del intervalo terapéutico objetivo se recomienda continuar con la misma pauta posológica: 1600 mg en PC a pasar en 24h.

Dada la persistencia de estatus epiléptico en EEG pese al tratamiento inicial, el tercer día de ingreso se inicia tratamiento con fenitoína. Debido a la ausencia de respuesta, el cuarto día se induce coma barbitúrico con tiopental y el quinto día se aumenta la dosis de tiopental por presentar BIS por encima de 35 y se inicia perampanel. Continúa tratamiento con ácido valproico, levetiracetam, lacosamida y fenitoína. Los siguientes días se mantiene BIS por debajo de 3-4 con tasa de supresión próxima a 100.



Durante esos días se monitorizan las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y fenitoína (rango de referencia de las concentraciones plasmáticas: 10-20 mg/L) encontrándose dentro del intervalo terapéutico.

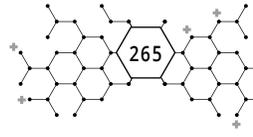
El octavo día se obtiene una concentración plasmática de fenitoína inferior al intervalo terapéutico objetivo. La concentración valle experimental obtenida es 6,6 mg/L y albúmina 2,9 g/dL (parámetro que se tiene que tener en cuenta al interpretar los niveles de fenitoína). La concentración de fenitoína corregida y calculada por la fórmula de Tózer es de 9,7 mg/L. Dado que la concentración se encuentra en el límite inferior del intervalo terapéutico objetivo se recomienda iniciar nueva pauta posológica de fenitoína 150 mg/8h iv. Finalmente se decide de forma consensuada no modificar la posología, ya que se considera necesario iniciar otras terapias farmacológicas. El décimo día de ingreso se inicia ketamina y metilprednisolona por persistencia de estatus refractario.

Además, el paciente presenta empeoramiento a nivel respiratorio, leucocitosis y fiebre. Esta clínica se relaciona con neumonía asociada a la ventilación mecánica. En aspirado traqueal crece *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Se inicia tratamiento antibiótico con meropenem 500 mg/6h iv.

Tras detectar la prescripción de meropenem y debido a la potencial interacción entre este antibiótico y ácido valproico se contacta con el médico para valorar modificación de antibioterapia (ATB). Se inicia sulfametoxazol/trimetoprima 800/160 mg/8h iv y clindamicina 600 mg/8h iv optimizando el tratamiento según el antibiograma.

Se monitoriza la concentración plasmática de ácido valproico. La concentración experimental obtenida es 14,7 mg/L, inferior al intervalo terapéutico objetivo. Esto es debido, probablemente, al efecto de la interacción entre meropenem y ácido valproico. Se recomienda iniciar ácido valproico 2000 mg iv en PC.

El día +11 se instauran otras medidas como administración de inmunoglobulinas y dieta cetogénica y se cambia levetiracetam por brivaracetam, ya que el paciente se encuentra en estatus superrefractario. El día +15 se realiza nueva monitorización obteniendo una concentración experimental de 19,6 mg/L, inferior al intervalo terapéutico objetivo, debido probablemente al efecto de la interacción ya que suele durar varios días. Se recomienda nueva pauta posológica de ácido valproico: 3000 mg iv en PC. El día +23 (14 días después de



la finalización de meropenem) se alcanzan concentraciones plasmáticas de ácido valproico dentro del intervalo terapéutico (concentración plasmática: 52,4 mg/L).

**Figura 1.** Niveles plasmáticos de ácido valproico (elaboración propia).

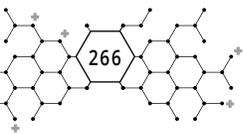


El día +24 el paciente presenta buena evolución clínica sin complicaciones, solo presenta una crisis durante el día. Se encuentra extubado y tolera dieta cetogénica. Se sienta en el sillón con buena tolerancia y recibe rehabilitación por la polineuropatía del enfermo crítico. Se procede al desescalada progresivo de los fármacos antiepilépticos.

## DISCUSIÓN

### OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN ESTATUS EPILÉPTICO

La actuación clínica en un estatus epiléptico (EE) convulsivo debe inicialmente asegurar las constantes vitales y a continuación administrar el tratamiento anticonvulsivo y tratar la causa u otros problemas asociados. El tratamiento de elección es lorazepam o diazepam iv. Si la pauta inicial con benzodiazepinas no consigue el control del EE convulsivo (incluida una segunda dosis), deben admi-



nistrarse fármacos antiepilépticos (FAE) de segunda línea, como levetiracetam y lacosamida.

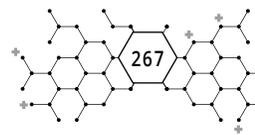
Se define el Estatus Epiléptico Refractario (EER) como el EE que persiste después de la administración de fármacos de primera y segunda línea tras 60 minutos de iniciado el EE. Se produce en el 30 % al 44 % de todos los pacientes con EE, los cuales deben ser trasladados a UCI para intubación, ventilación y soporte vasopresor, ya que los fármacos que se usarán en este estadio producen depresión respiratoria e hipotensión. Los fármacos más usados en el EER son los barbitúricos (pentobarbital o tiopental), midazolam y propofol (fármacos de tercera línea) (1).

Los pasos terapéuticos en el EER son:

1. Ingreso en UCI, mantener constantes vitales y continuar tratamiento/ investigación de la causa.
2. Mantener FAE empleados previamente.
3. Coma anestésico durante 24-48h. La elección de los fármacos dependerá de la comorbilidad asociada, la farmacocinética y los efectos adversos.
4. Retirada de fármacos inductores del coma en 12-24h, si se constata control clínico y EEG.
5. Iniciar/continuar la administración de un FAE crónico.
6. Tratamiento causal y de las complicaciones.

Si persiste el EER después de 24 h del comienzo de la terapia anestésica o reaparece el EE durante la reducción o retirada de este tratamiento (estadio clínico denominado por algunos autores como EE superrefractario) deben probarse otras terapias como: ketamina, sulfato de magnesio, piridoxina (niños), esteroides, inmunoglobulinas, plasmaféresis, hipotermia, dieta cetogénica o electroshock (2).

Nuestro paciente ha sido tratado con fármacos de primera y segunda línea. La monitorización de ácido valproico y fenitoína ha permitido la optimización del tratamiento antiepiléptico (4). La utilización de estos fármacos ha resultado insuficiente siendo necesario utilizar fármacos de tercera línea (midazolam, propofol y tiopental). Uno de los fármacos utilizados fue perampanel por SNG. Se recomienda la administración en medio ácido debido a que la solubilidad del fármaco es máxima en condiciones ácidas (3).



Debido a la persistencia del EER se han utilizado otras terapias como ketamina, corticosteroides, inmunoglobulinas y dieta cetogénica.

Ketamina debe ser considerada cuando no se obtiene respuesta con las terapias de tercera línea. No tiene efectos depresivos cardiacos y no causa hipotensión por su acción simpaticomimética.

Además, se pueden utilizar esteroides dentro de la primera semana del EE superrefractario debido a que muchos casos criptogénicos podrían ser debidos a una enfermedad inmunológica oculta. Se sugieren dosis de 1 g de metilprednisolona IV cada día durante 3 días, seguidos por 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis.

Si no hubiera resolución dentro de 2 días, se puede agregar inmunoglobulina, a dosis de 0,4 g/kg durante 5 días (1). Nuestro paciente ha recibido metilprednisolona 1 g/24h e inmunoglobulinas 35 g/24h (0,4 mg/kg/día) durante 5 días.

La dieta cetogénica presenta alto contenido de grasas, bajo contenido de carbohidratos y aporte adecuado de proteínas lo que induce un alto nivel de cuerpos cetónicos. Se debe evitar dar inicialmente glucosa. La dieta se debe iniciar después de 24 horas de ayuno. En nuestro caso, la dieta cetogénica se inicia junto a la metilprednisolona y las inmunoglobulinas. Los días posteriores se observa mejoría clínica.

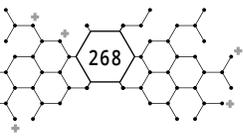
## **OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVVM)**

La Neumonía Asociada a Ventilación mecánica (NAV) se define como la neumonía que se desarrolla después de 48h de ventilación mecánica (VM) o que es diagnosticada en las 72h siguientes a la extubación y retirada de la VM.

La neumonía nosocomial es la segunda complicación infecciosa a nivel hospitalario y la primera dentro de las unidades de cuidados intensivos. En estas unidades, el 80% de estas infecciones están asociadas a VM (5).

La vía respiratoria artificial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de NAVM y la incidencia se incrementa con la duración de la VM. El riesgo de adquirir una neumonía en los pacientes intubados se incrementa entre 6 y 21 veces respecto a los no intubados.

Los datos de la atención hospitalaria en los países desarrollados apuntan a que el 30% de los pacientes de UCI contraen una o varias infecciones.



En aproximadamente el 25% de los pacientes la etiología es polimicrobiana. En aquellas neumonías que aparecen precozmente en los primeros cuatro o siete días de estancia en el hospital en pacientes sin empleo previo de ATB y sin enfermedades de base, predomina la flora endógena primaria formada por *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y enterobacterias (5,6).

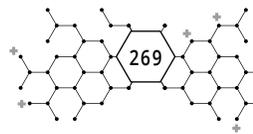
La situación de nuestro paciente (sedación y deterioro neurológico) hizo necesaria la VM. El Servicio de Farmacia preparó y dispensó la fórmula magistral pasta orofaríngea (composición para 1 kg: orabase 1 kg, gentamicina sulfato polvo 21 g, colistina 21 g, sacarina sódica 21 uds, esencia de limón 1 mL. Jeringas orales opacas de 5 mL) con la que continúa mientras dura la intubación orotraqueal.

A pesar de las medidas de prevención el paciente ha presentado NAVM. En el aspirado traqueal se detectaron *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, tres de los patógenos más habituales en neumonías precoces. Como antibiótico de amplio espectro se ha utilizado meropenem pero tras detectar la posible interacción con ácido valproico y previa revisión del antibiograma se decide iniciar tratamiento con clindamicina 600 mg/8h iv (*Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* son sensibles) y sulfametoxazol-trimetropima 800 mg/8h iv (*Haemophilus influenzae* es sensible). Previamente el paciente había estado en tratamiento con ceftriaxona durante siete días por una infección del tracto urinario, por ello se descartó la utilización de este antibiótico para el tratamiento de la NAVM (7).

La complicada situación del paciente ha hecho necesaria una colaboración muy estrecha entre servicios hospitalarios y el manejo multidisciplinar ha permitido el control del estatus y la mejoría clínica. Debido a la estabilidad clínica y la mejoría el paciente se traslada a planta de hospitalización el día +30 para continuar su recuperación. El paciente es dado de alta el día +36.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Toma de decisiones de forma multidisciplinar con los servicios de Medicina Intensiva, Neurología y Nutrición sobre las medidas farmacológicas del estatus epiléptico superrefractario.

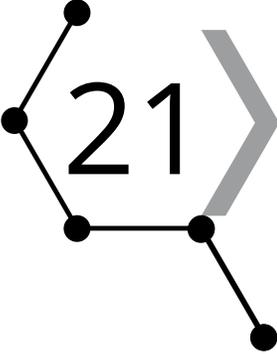


- Monitorización de los niveles de ácido valproico y fenitoína.
- Detección de la interacción ácido valproico - meropenem y comunicación al equipo de Medicina Intensiva.
- Instrucciones a enfermería sobre la administración de todos los fármacos para el tratamiento del estatus epiléptico.
- Optimización del tratamiento antibiótico en función de los resultados de los cultivos y antibiogramas.
- Optimización del tratamiento antibiótico en función de las interacciones con otros medicamentos (ácido valproico - meropenem).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Villafuerte Espinoza M.V, Toro J.E, Burneo J.G. Actualización en el manejo del estado epiléptico. Rev Neuropsiquiatr.-2012; 75(4).
2. Mercadé Cerdá J.M, Toledo Argani M, Mauri Llerda J.A, López Gonzalez F.J, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Neurología. 2016; 31(2):121-129.
3. Rohracher A, Höfler J, Kalss G, Leitinger M, Kuchukhidze G, Deak I et al. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy & Behavior* 49 (2015) 354–358.
4. Manual del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. Grupo español de Farmacocinética y Farmacogenómica de la SEFH. Primera edición.
5. Medidas para la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica. Sescam. 2012.
6. Guardiola JJ, Sarmiento X, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Med Intensiva* 2001;25 (3):113-23.
7. Mensa J et al. Guía de terapéutica antimicrobiana 2017. 27º edición. Barcelona: 2017.





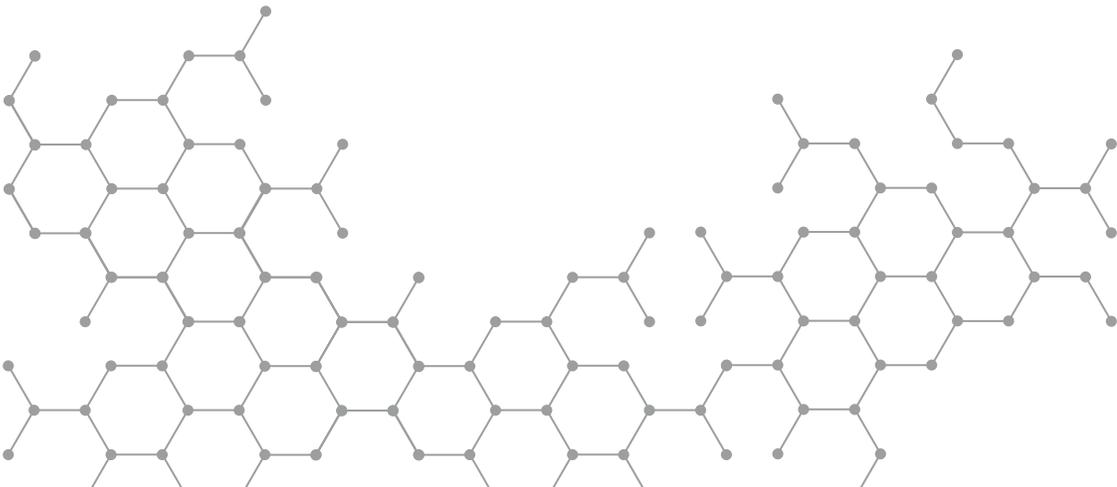
21 CASO  
CLÍNICO

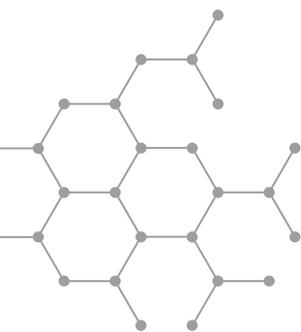
INTOXICACIÓN POR LITIO DEBIDA  
A INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN  
CONTEXTO DE DIARREA CRÓNICA

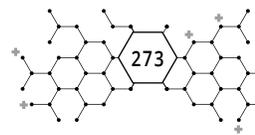
Autoras: Taida M<sup>a</sup> Rodríguez Martínez  
Sheila Clavijos Bautista

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**







## INTOXICACIÓN POR LITIO DEBIDA A INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN CONTEXTO DE DIARREA CRÓNICA

Autoras: Taida M<sup>a</sup> Rodríguez Martínez

Sheila Clavijos Bautista

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

PALABRAS CLAVE: intoxicación, litio, diarrea crónica, monitorización farmacocinética.

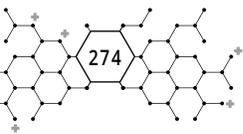
*\*Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.*

### ANTECEDENTES

Mujer de 73 años diagnosticada desde hace 10 años de trastorno bipolar en tratamiento y seguimiento por psiquiatra privado y con controles de litio periódicos cada 2-4 meses.

Fumadora de 8 paquetes/año y alérgica a metamizol al presentar exantemas y angioedema. No hábito enólico.

Como factores de riesgo cardiovascular presenta dislipemia en tratamiento farmacológico. Además, presenta hipotiroidismo y nódulos tiroideos, sin seguimiento desde hace 3 años.



En noviembre 2019 es colecistectomizada por colecistitis aguda, desde entonces presenta diarrea de 3-4 deposiciones al día, líquidas, sin productos patológicos.

En diciembre 2019 se produce hallazgo incidental en TAC de ocupación anormal de la cavidad endometrial y masa ovárica derecha que obliga a descartar neoplasia. Presenta tumoración anexial GIRADS 4 en lista de espera quirúrgica para doble anexectomía laparotómica con biopsia intraoperatoria. Actualmente en seguimiento por el servicio de Ginecología del otro hospital.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

La paciente acude a urgencias por alteración del nivel de conciencia con tendencia a la somnolencia de una semana de evolución con empeoramiento progresivo, que se acompaña de inestabilidad para la marcha, sensación de desvanecimiento con visión borrosa a la bipedestación y cortejo vegetativo con náuseas, vómitos y palidez mucocutánea.

### A. EXPLORACIÓN FÍSICA AL INGRESO

Tensión arterial (TA): 100/46 mmHg. Temperatura 36,6 °C. Frecuencia cardíaca 48 lpm. Frecuencia respiratoria 20 rpm. Saturación oxígeno 94%.

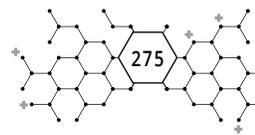
Consciente y orientada. Temblor distal. Normocoloreada. Normohidratada.

Auscultación cardíaca: rítmica, soplo sistólico más audible en foco aórtico II/VI.

Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: ruidos conservados, disminuidos. Blando. Dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho. Sin signos de irritación peritoneal.

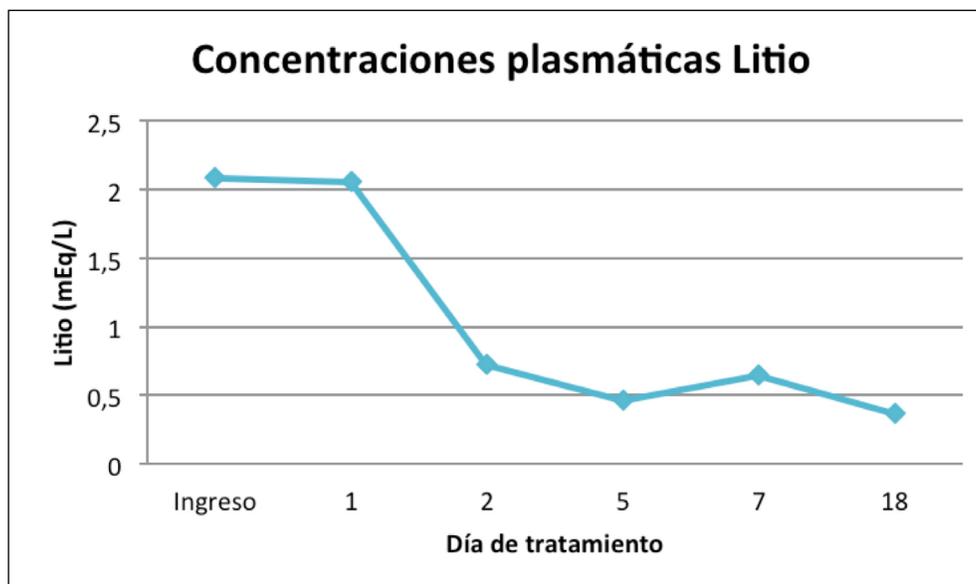
Extremidades inferiores: sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

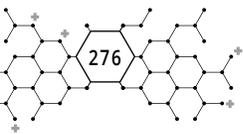


## B. PARÁMETROS ANALÍTICOS RELEVANTES

Día	Ingreso	1	2	3	5	7	18
Glucosa (74-100 mg/dL)	122	124	105				101
Cr (0,5-1,1 mg/dL)	1,8	1,62	0,8	0,85	0,75	0,69	0,66
Na <sup>+</sup> (136-145 mEq/L)	133	135	140	137	139	142	144
K <sup>+</sup> (3,5-5,1 mEq/L)	3,2	4,1	2,8	2,9	3,3	5,1	5,2
Alb (3,4-4,8 g/dL)			3,6				4,2
TSH (0,55-4,781 uUI/mL)		87,02	44,29	38,399		18,937	0,313
T4 libre (0,89-1,76 ng/dL)		0,25	0,42	0,68		1,30	2,07
Vitamina B12 (186-1054 pg/mL)			164			>2000	422
Calprotectina fecal (0-50 ug/g)						> 1800	
Hb (12,5-17 g/dL)	15,3	14,2	12,6	12,9		11,5	12,6
Plaquetas (135-400 x10 <sup>3</sup> /uL)	587	496	371,9	379,2			315,1

## C. NIVELES SÉRICOS DE LITIO





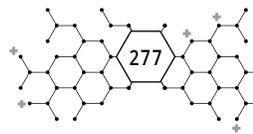
Día	Posología (mg)	Conc. Plasmáticas Litio (mEq/L)
<b>Ingreso</b>	200-0-400	<b>2,09</b>
<b>1</b>	suspendido	<b>2,06</b>
<b>2</b>	suspendido	0,73
<b>5</b>	200-0-200	<b>0,47</b>
<b>7</b>	200-200-200	0,65
<b>18</b>	200-200-200	<b>0,37</b>

#### D. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INGRESO

- **Ecografía abdomen:** Presencia de gas en colon transverso de calibre normal, con escasa presencia de gas y aumento de densidad difuso en pelvis menor. En ecografía de diciembre se refiere una masa ovárica derecha y ocupación de cavidad endometrial así como escasa presencia de ascitis. Sin datos establecidos en el momento actual de cuadro obstructivo.
- **Radiografía de tórax:** Sin hallazgos concluyentes de complicación cardiopulmonar aguda.

#### E. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS HOSPITALIZACIÓN

- **Electrocardiograma (ECG) (día 2):** Ritmo sinusal a 50 lpm. Ondas T aplanadas-invertidas en todas las derivaciones. PR en límite alto de normalidad.
- **Ecografía abdomino-pélvica (día 3):** colecistectomizada. No se observan masas abdominales, ascitis ni colecciones. Asas de colon ocupadas por líquido sin evidencia de engrosamientos intestinales patológicos. Diagnóstico radiológico: Sin hallazgos de relevancia.
- **ECG (día 5):** Ritmo sinusal a 50 lpm. Sin alteraciones del ST ni la onda T. PR en límite alto de la normalidad.
- **Colonoscopia (día 7):** La preparación es regular, en algunos tramos mala. Se explora hasta fondo de ciego que tiene ya heces. Se toman muestras para descartar colitis microscópica aunque la mucosa explorada del colon es normal. Conclusión: NORMAL.
- **Biopsia de intestino grueso (día 7):** sin alteraciones significativas.



## F. MICROBIOLOGÍA

- **Coprocultivo:** negativo.
- **Parásitos en heces:** negativo.
- **Detección de *Clostridium difficile* toxigénico:** negativo.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### A. DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

- Intoxicación por litio por insuficiencia renal aguda prerrenal en contexto de diarrea crónica.

### B. DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

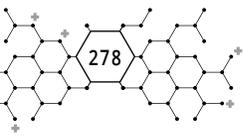
- Hipotiroidismo primario secundario a tratamiento con litio.
- Hipopotasemia.
- Hipovitaminosis de B12.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico al ingreso	
Litio 200 mg	DE <sup>1</sup> -CE <sup>2</sup>
Levotiroxina 175 mcg	Antes DE
Sertralina 100 mg	DE
Trazodona 100 mg	CE
Domperidona 10 mg	DE
Alprazolam 1 mg	DE-CE
Lorazepam 2 mg	CE

1 DE: desayuno

2 CE: cena



Tratamiento durante la hospitalización		
<b>Dieta astringente-blanda</b>	DE-CO <sup>1</sup> -ME <sup>2</sup> -CE	Durante todo el ingreso
<b>Dieta líquida</b>	CO y CE	Día 7 (colonoscopia)
<b>Suero fisiológico 0,9% 1500 mL</b>	Cada 24h	Día 1
<b>Suero fisiológico 0,9% 1500 mL + 40 mEq cloruro potásico</b>	Cada 24h	Día 2 y 3
<b>Pantoprazol 40 mg iv<sup>3</sup></b>	DE	Día 1 al 4
<b>Omeprazol 20 mg vo<sup>4</sup></b>	DE	Día 5 al 8
<b>Metoclopramida 10 mg iv</b>	Condicional si náuseas	Durante todo el ingreso
<b>Bicarbonato potásico/Ác. Ascórbico 10 mEq/250 mg vo</b>	Después DE-CO-ME-CE Después DE-CO-CE	Día 5 y 6 Día 7 y 8
<b>Enoxaparina 40 mg sc<sup>5</sup></b>	A las 12h	Día 1 al 4
<b>Colestiramina 3 g vo</b>	Antes CO Antes CO y CE	Día 3, 5 al 8 Día 4
<b>Levotiroxina 200 mcg vo</b>	Antes DE	Día 1 al 6
<b>Levotiroxina 175 mcg vo</b>	Antes DE	Día 7 y 8
<b>Litio 200 mg vo</b>	Suspendido DE y CE DE-CO-CE	Día 1 y 2 Día 3 al 5 Día 6 al 8
<b>Cianocobalamina 1 mg/2 ml im<sup>6</sup></b>	ME	Día 2 al 7
<b>Sertralina 100 mg vo</b>	DE	Día 2 al 8
<b>Trazodona 100 mg vo</b>	CE	Durante todo el ingreso
<b>Lorazepam 0,5 mg vo</b>	A las 23h	Durante todo el ingreso
<b>Citrafleet® polvo vo</b>	DE y CE	Día 7 (colonoscopia)
<b>ECG</b>	A las 12h	Día 1 y 5

1 CO: comida

2 ME: merienda

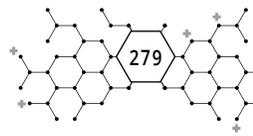
3 vo: vía oral

4 iv: vía intravenosa

5 sc: vía subcutánea

6 im: intramuscular

Tratamiento crónico al alta	
<b>Litio 200 mg</b>	<b>DE-CO-CE</b>
<b>Levotiroxina 175 mcg</b>	<b>Antes DE (excepto jueves y domingo)</b>
<b>Levotiroxina 200 mcg</b>	<b>Antes DE (jueves y domingo)</b>
Sertralina 100 mg	DE
Trazodona 100 mg	CE
<b>Domperidona 10 mg</b>	<b>suspendida</b>
Alprazolam 1 mg	DE-CE
Lorazepam 2 mg	CE
<b>Colestiramina 3 g</b>	<b>CO</b>



## EVOLUCIÓN CLÍNICA

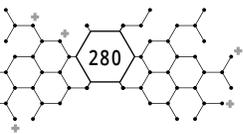
A su llegada a urgencias, la paciente refiere presentar diarreas desde hace 4 meses que empeoran en las últimas 2 semanas de hasta 8-10 deposiciones diarias, asociando cuadro de una semana de evolución de náuseas, mareo con desvanecimiento y visión borrosa y ataxia. Además, refiere dolor abdominal localizado en epigastrio, sin otra sintomatología en la anamnesis por aparatos. Durante su estancia en urgencias se le administran 1500 mL de suero fisiológico (SF) 0,9% con 40 mEq de cloruro potásico (ClK), 1 g paracetamol iv y se suspende el tratamiento con litio dado los niveles sanguíneos elevados. La paciente se mantiene hemodinámicamente estable con escasa mejoría de su sintomatología tras el tratamiento aplicado por lo que se decide su ingreso a cargo del servicio de Medicina Interna (MI).

Día 1: la evolución de la paciente es favorable. Presenta náuseas y mareo ocasional al incorporarse o levantarse de la cama. Continúa con 4 deposiciones diarias. Sin otras incidencias.

En la analítica la función renal continúa alterada (Cr 1,62 mg/dL) y sodio y potasio disminuidos ( $\text{Na}^+$  135 mEq/L;  $\text{K}^+$  4,1 mEq/L). La TSH se encuentra elevada, mientras que la T4 disminuida (TSH 80 uUI/mL; T4 0,25 ng/dL) por lo que se aumenta el tratamiento habitual con levotiroxina a 200 mcg antes del desayuno. El litio sigue estando elevado ( $\text{Li}^+$  2,06 mEq/L) y desde el servicio de Farmacia, en el informe farmacocinético, se recomienda continuar con el tratamiento de litio suspendido y volver a monitorizar el día siguiente para valorar reintroducirlo con una nueva pauta posológica acorde a la función renal en ese momento de la paciente. Además, se solicita un coprocultivo y una ecografía abdominal.

Día 2: paciente clínicamente sin cambios. Sigue con 4 deposiciones con las mismas características, aunque con menos mareos y náuseas. En analítica, la función renal se normaliza, el litio se encuentra en rango terapéutico, la TSH disminuyendo y la T4 aumentando levemente. Además presenta hipopotasemia ( $\text{K}^+$  2,8 mEq/L) y vitamina B12 disminuida. En el informe farmacocinético se recomienda reiniciar el tratamiento con litio con dosis de 200 mg cada 12 horas y monitorizar en unos días.

Además se recomienda espaciar la toma de levotiroxina y omeprazol por si están interaccionando y no se absorbe completamente. Dado los valores de potasio, se realiza un ECG en el que se observan ondas T aplanadas e



invertidas pudiendo estar relacionadas con la intoxicación de litio o con la hipopotasemia presente.

Se ajusta el tratamiento farmacológico añadiendo potasio, tanto en la suero-terapia como oral, se reintroduce el litio según la recomendación de Farmacia, se añade cianocobalamina de administración intramuscular y la sertralina del tratamiento crónico (100 mg en desayuno).

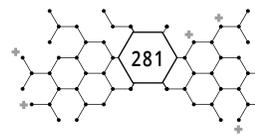
Día 3: la paciente continúa con las mismas deposiciones y sintomatológica-mente igual. Se solicita estudio de celiacúa y anti células parietales. La toxina de Clostridium difficile resulta negativa, los cultivos de heces están pendientes y la ecografía abdominal no presenta hallazgos relevantes. En la analítica el potasio continúa disminuido ( $K^+$  2,9 mEq/L), por lo que se aumentan los aportes en suero-terapia y se añade colestiramina 3 g antes de la comida. Se sospecha que la diarrea sea consecuencia de la colecistectomía realizada hace 4 meses.

Día 4: se ha resuelto por completo la ataxia con la que ingresó. Se han redu-cido las deposiciones a 2 diarias con consistencia líquida, aun así, se aumenta la dosis de colestiramina a 3 g en comida y cena. Debido a la ingesta de agua adecuada de 1,5 L diarios, se retira la suero-terapia. Además deambula por el pasillo, por lo que se suspende enoxaparina. Se solicita calprotectina fecal para descartar diarrea inflamatoria.

Día 5: clínicamente la paciente continúa estable y sin cambios. No presenta deposiciones en las últimas 24 horas, se reduce pues la dosis de colestiramina a la dosis inicial. En la analítica de control de ese día la TSH está disminuyendo y la T4 en rango de normalidad. El nivel de litio se encuentra por debajo del rango terapéutico por lo que se recomienda aumentar la dosis a 200 mg cada 8 horas. El potasio se encuentra en rango, por lo que se suspende el tratamiento con potasio oral y con vitamina B12, al encontrarse ésta elevada también. El valor de calprotectina fecal se encuentra muy elevado, se comenta con el digestivo que recomienda realizar una colonoscopia para descartar enfermedad inflamatoria. Se repite ECG de control que muestra normalidad tras resolverse la intoxicación por litio y la normalización del potasio.

Día 6: estabilidad clínica y sintomatológica. Se normalizan las deposiciones, presentando una en 24 horas con características normales. Se cita para el día siguiente la colonoscopia, por lo que comienza la preparación con Citrafleet® esa noche y se suspende temporalmente la colestiramina.

Día 7: se realiza la colonoscopia para la que se ha preparado correctamente.



Dado que se están normalizando los parámetros de TSH y T4, se reduce la dosis de levotiroxina a 175 mcg tal y como llevaba en su tratamiento crónico. El nivel de litio en sangre se encuentra en rango terapéutico por lo que continúa con la misma dosis. Se reinicia colestiramina y se suspende cianocobalamina.

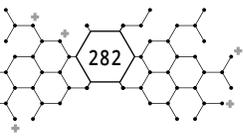
Día 8 y alta: se resuelve toda la sintomatología del ingreso. Las deposiciones se controlan con la administración de un sobre de 3 g colestiramina. En la colonoscopia no se observan hallazgos relevantes y se toma biopsia de la mucosa del colon que queda pendiente, además del estudio sanguíneo de celiaquía y anti células parietales. Al alta, la paciente se va con el mismo tratamiento crónico que llevaba, excepto:

- Litio 200mg cada 8 horas.
- Levotiroxina 175 mcg excepto jueves y domingo que tomará 200 mcg antes del desayuno.
- Colestiramina un sobre de 3 g antes de la comida. El objetivo es de 1-2 deposiciones al día. Pudiendo aumentar a 2 sobres, uno antes de la comida y otro antes de la cena. Si fuera preciso, aumentar progresivamente.
- Se retiró del tratamiento habitual la domperidona 10 mg.

Se citó en dos semanas en consultas externas de MI para resultados de pruebas pendientes y control de litemia. La cita se realizó telefónicamente debido a la situación de emergencia sanitaria. La paciente refiere que los síntomas han cedido con el tratamiento médico prescrito. Los datos analíticos más significativos muestran una disminución de los niveles de litio en sangre y alteración en la función tiroidea. El informe farmacocinético recomendó aumentar la dosis de litio a 200-400-200 mg y realizar nuevo control en dos semanas y así se prescribió. En cuanto a la función tiroidea, se ajustó la dosis de levotiroxina a 175 mcg diario. El resto de las pruebas pendientes de resultados se encontraban dentro de la normalidad.

## DISCUSIÓN

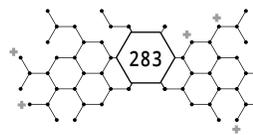
La diarrea crónica consiste en un aumento de la frecuencia o el número de deposiciones de las heces que causan urgencia o malestar abdominal, así como una disminución de su consistencia cuya duración supera las 4 semanas de evolución (1).



Las causas más comunes de diarrea crónica son trastornos funcionales digestivos, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópicas, malabsorción intestinal, infecciones bacterianas y/o parasitarias (más frecuentes en los países en vías de desarrollo), ingesta de determinados fármacos, antecedentes de cirugía gastrointestinal (colecistectomía, resecciones intestinales), entre otros (2).

La fisiopatología de la diarrea crónica es muy variable y en función del mecanismo que la origina se puede clasificar en cuatro tipos: osmótica, secretora, exudativa y por motilidad alterada. En la práctica, esta clasificación resulta poco útil ya que en muchas ocasiones suelen coexistir varios mecanismos. En estos casos, el diagnóstico debe orientarse a buscar síntomas, signos y alteraciones analíticas que sugieran una enfermedad orgánica. Así pues se podrá realizar una nueva clasificación: diarrea inflamatoria, diarrea con malabsorción (esteatorrea) y diarrea acuosa. Por ello, el abordaje diagnóstico deberá comenzar distinguiendo de si se trata de una diarrea crónica de origen funcional o de origen orgánico. El ejemplo clásico de diarrea crónica funcional es el Síndrome de Intestino Irritable (SII), mientras que la diarrea crónica con criterio de organicidad incluye la diarrea inflamatoria, diarrea infecciosa, enfermedad celíaca, colitis microscópica, malabsorción de sales biliares, etc... (3).

En primer lugar, la anamnesis del paciente aportará mucha información sobre los antecedentes familiares y personales, viajes recientes, ingesta de fármacos, sospecha de enfermedades infecciosas o trastornos alimenticios, entre otras. Seguidamente, toda la información que se pueda obtener de las características de la diarrea es muy importante: como el tiempo de evolución, si inició repentinamente o de manera gradual, el número de deposiciones en 24 horas, la frecuencia y la consistencia de las heces, si cursa con dolor abdominal, presencia de fiebre, pérdida de peso, artralgias, sangrado, etc. Todas estas características pueden orientar hacia el lugar afectado y enfocar el diagnóstico. En cuanto a las pruebas complementarias es esencial solicitar una analítica con bioquímica general, iones, albúmina, colesterol, función hepática, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, metabolismo del hierro y función tiroidea. En determinados casos, se puede incluir la determinación de inmunoglobulinas y anticuerpos antitransglutaminasa tisular. Además, es conveniente solicitar un coprocultivo, parásitos en heces y presencia de toxina de *Clostridium difficile*.



Tras los hallazgos clínicos y analíticos, se podrá determinar si la diarrea crónica del paciente es de tipo funcional o presenta criterios de organicidad. Dependiendo de ello, se realizarán actuaciones acordes a su origen y en el caso de ser necesario, se solicitarán pruebas complementarias más exhaustivas para establecer un diagnóstico definitivo (4).

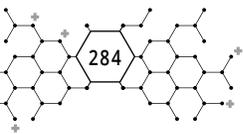
En el caso de nuestra paciente, presentaba entre 4-5 deposiciones diarias de consistencia líquidas con dolor abdominal de 4 meses de evolución. Analíticamente presentaba insuficiencia renal aguda prerrenal, intoxicación por litio, hipopotasemia, hipotiroidismo primario pese a tratamiento con levotiroxina a dosis altas. Además se solicitaron anticuerpos antitransglutaminasa, anti células parietales y calprotectina fecal. En este punto, se sospechaba que la diarrea crónica fuera debido a una colecistectomía que se le realizó unos meses previos. A los días, la calprotectina fecal, biomarcador de enfermedad inflamatoria, resultó ser de  $>1800 \mu\text{g/g}$  ( $0-50 \mu\text{g/g}$ ), por lo que se realizó una colonoscopia para descartar colitis microscópica.

Entre las complicaciones debidas a la diarrea crónica de nuestra paciente, destacamos la intoxicación por su tratamiento crónico con litio.

La intoxicación por litio se caracteriza por trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, síntomas neurológicos como alteración del nivel de conciencia, ataxia, disartria y alteraciones cardíacas que causan alteraciones en el ECG, entre otras.

El litio es un fármaco que desde hace décadas ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar. Sin embargo, se trata de un fármaco con estrecho margen terapéutico ( $0,6-1,2 \text{ mEq/L}$ ) en el que pequeñas variaciones de las concentraciones plasmáticas pueden hacer que el paciente experimente sintomatología propia de una intoxicación, así como descontrol de la propia enfermedad por presentar niveles infraterapéuticos (5).

Este fármaco se elimina principalmente por la orina, excretándose por el riñón el 95% del cual, el 80% es reabsorbido junto con sodio y agua en los túbulos proximales y el 20% restante es excretado por la orina. Por ello, alteraciones en la función renal o en los niveles de sodio pueden provocar un incremento de las concentraciones séricas de litio. Una dosis de litio tarda aproximadamente entre 12 y 27 horas en eliminarse del organismo, pero este tiempo puede variar en función de la duración de tratamiento con litio. Un paciente que comienza la terapia tardará mucho menos en eliminar el fármaco que un paciente que lleva más de un año en tratamiento debido a la acumulación del mismo en tejidos (6).



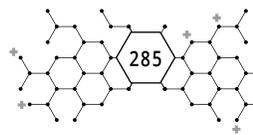
Entre los factores que agravan o predisponen a la intoxicación aguda por litio, se encuentran la enfermedad renal crónica previa, el uso de diuréticos, los trastornos hidroelectrolíticos como la hiponatremia y la deshidratación o hipovolemia efectiva que puede darse en los pacientes con cuadros infecciosos asociados, la insuficiencia cardíaca, el hipotiroidismo no controlado y el embarazo, entre otros (7).

El tratamiento para las intoxicaciones dependerá de los síntomas que experimente el paciente y de las concentraciones plasmáticas del propio fármaco. En casos leves o moderados, la administración de fluidos para restaurar el equilibrio de sodio y agua en pacientes hipovolémicos es esencial para maximizar la eliminación de litio. La sintomatología neurológica se tratará en función de las características que presenten. En casos graves, la diálisis constituye el tratamiento de elección dado que el litio es fácilmente dializable debido a su bajo peso molecular e insignificante unión a proteínas plasmáticas (8).

En el presente caso clínico, dado que la concentración de litio en sangre no era muy elevada (2,09 mEq/L) y la sintomatología gastrointestinal y neurológica era leve, con la suspensión del tratamiento durante dos días y la reposición de fluidos bastó para que los niveles de litio bajasen hasta encontrarse dentro del rango terapéutico y se resolviese por completo toda la sintomatología.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

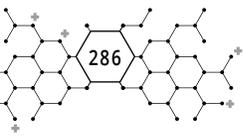
- Colaboración con el equipo médico en la toma de decisiones y seguimiento de la paciente durante su estancia hospitalaria para evitar posibles efectos adversos o Resultados Negativos en el uso de Medicamentos (RMN).
- Monitorización farmacocinética: dadas las concentraciones plasmáticas de litio que se han obtenido de la paciente estudiada, junto con sus características antropométricas y una serie de datos poblacionales del fármaco, se han realizado estimaciones de dichas concentraciones plasmáticas de litio con su posterior recomendación para el ajuste posológico necesario. Se realizaron cuatro informes farmacocinéticos.



- Conciliación de la medicación crónica de la paciente al ingreso en la planta de hospitalización en la que se comunicó al facultativo especialista responsable la adicción al tratamiento de un fármaco que llevaba crónico y no había sido incluido en su tratamiento hospitalario.
- Valoración de la adherencia al tratamiento de la paciente mediante entrevista a pie de cama y comprobación de las recetas retiradas de oficina de farmacia por medio del módulo de receta electrónica (RECT) de Selene.
- Análisis de las posibles interacciones clínicamente relevantes del tratamiento farmacológico en la que se detectaron dos interacciones farmacológicas de tipo farmacocinéticas recomendando la administración separada en el tiempo de dichos fármacos para evitar problemas de absorción.
- Adecuación del tratamiento al alta de la paciente en el que se mantuvieron las dosis recomendadas de litio según el informe farmacocinético elaborado y las recomendaciones de administración de fármacos para evitar interacciones farmacológicas. Además, se recomendó suspender del tratamiento crónico la domperidona siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) de restringir la duración del tratamiento y evitar interacciones con medicamentos que prolonguen el intervalo QT como litio, sertralina y trazodona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, Semrad CE, Surawicz CM, Giannella RA, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: Chronic diarrhea: Definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:6-25.
2. Sandhu DK, Surawicz C. Update on chronic diarrhea: A run-through for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:421-7.
3. Fernández Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, Garcia Planella E, Guardiola J, Molero X, Rodríguez Luna A, Ruiz Cerulla A, Santos J, Vaquero E. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(8):535-59



4. Binder HJ. Causes of chronic diarrhea. *N Eng J Med.* 2006; 355:236-9
5. Domínguez Ortega L, Medina Ortiz O, Cabrera García- Armenter S. Intoxicación con litio. *An. Med. Interna.* 2006;23(9):441-5
6. Goodnick PJ, Fieve RR, Meltzer HL, Dunner DL. Lithium elimination half-life and duration of therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 47-50.
7. Venkatarathnamma PN, Patil AR, Nanjundaiah N. Fatal lithium toxicity with therapeutic levels--a case report. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49:3368.  
Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Lutz J, Heemann U, Steimer W, Zondler S, Fichtl B, Zilker T. Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 325-30.



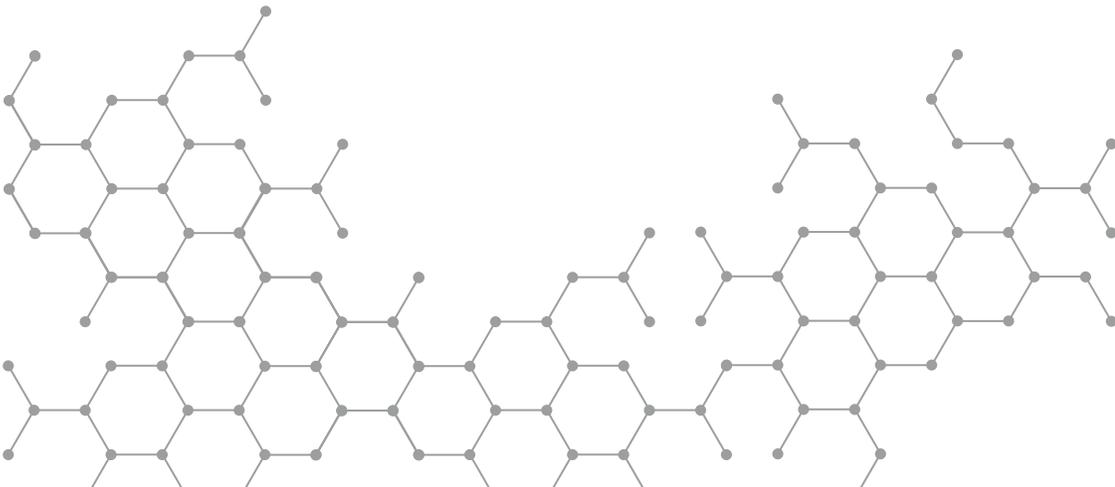
22 CASO  
CLÍNICO

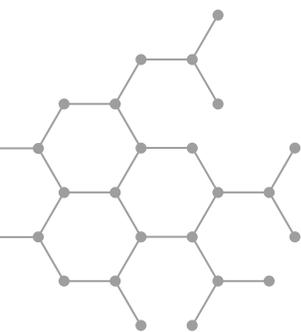
# MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE BUERGER Y SUS COMPLICACIONES

Autoras: M<sup>a</sup> Antonia Meroño Saura  
Celia Fernández Zamora

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**





## MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE BUERGER Y SUS COMPLICACIONES

Autoras: M<sup>a</sup> Antonia Meroño Saura

Celia Fernández Zamora

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

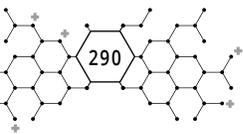
PALABRAS CLAVE: Buerger, iloprost, dolor fantasma, celulitis.

*Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.*

### ANTECEDENTES

Varón de 45 años. Sin alergias medicamentosas conocidas. Hipertensión arterial. Exfumador (09/2019). Ex-bebedor. Niega consumo actual de otras sustancias (ex- adicto a drogas por vía parenteral desde hace 25 años).

- Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger), posiblemente asociada con aortitis por cannabis y cocaína.
- Hepatitis aguda icterica a los 17 años (Hepatitis C pasada y curada).
- Dolor lumbar izquierdo en posible relación con infartos renales múltiples en riñón izquierdo.
- Dos episodios de pancreatitis aguda a los 17 y 19 años. Pancreatitis crónica con calcificaciones.
- En seguimiento por centro de salud mental por trastorno adaptativo.



- IQx: Sutura tendón palmar mayor izquierdo. Sutura muscular peroneos derechos.
- Amputación Miembro inferior Izquierdo (MII) (09/2019). Dolor no controlado de miembro fantasma.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

### INGRESO

Exploración: Anodina. Extremidades inferiores: Amputación supracondílea de MII. Celulitis en antepié derecho. Gangrena seca en 4º dedo de pie derecho. Úlcera no supurante en cara externa de 3º dedo de pie derecho.

Constantes: Normales. Pruebas de laboratorio: Plaquetas:  $761 \times 10^3/uL$  (trombocitosis conocida). Resto normal.

### HOSPITALIZACIÓN

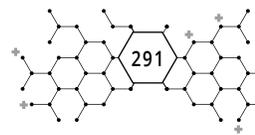
Exploración: Miembro inferior derecho: Sin edema en pierna. Sin signos de trombosis venosa profunda. No se palpan pulsos distales. Edema y eritema en antepié que impresiona de celulitis. No dolor a la palpación. No crepitación. No pérdida de sensibilidad. Se observa una úlcera macerada en borde interno del 3º dedo sin signos de celulitis. Necrosis del 4º dedo.

### CULTIVO DE EXUDADO DE LA HERIDA

Estudio de colonización de SARM: No se aísla *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

- Se aísla *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

Antibiótico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Serratia marcescens</i>	
	Interpretación	CMI	Interpretación	CMI
<b>Ampicilina</b>	Resistente	>8	Resistente	>8
<b>Amoxicilina-Clavulánico</b>	Resistente	>8/4	Resistente	>8/4
<b>Piperacilina-Tazobactam</b>	Sensible	≤8	Sensible	≤8
<b>Cefuroxima oral</b>	Resistente	>8		



Antibiótico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Serratia marcescens</i>	
	Interpretación	CMI	Interpretación	CMI
<b>Cefotaxima</b>	Resistente	>16		
<b>Ceftazidima</b>	Sensible	4		
<b>Cefepime</b>	Sensible	4	Sensible	<1
<b>Imipenem</b>	Sensible	≤1	Sensible	≤1
<b>Meropenem</b>	Sensible	2		
<b>Ciprofloxacino</b>	Sensible	≤0.25	Resistente	>1
<b>Levofloxacino</b>	Sensible	1		
<b>Gentamicina</b>	Sensible	4	Sensible	≤2
<b>Tobramicina</b>	Sensible	≤2	Sensible	≤2
<b>Cotrimoxazol</b>	Resistente	>4/76	Sensible	≤2/38

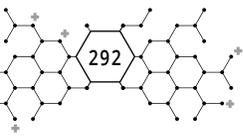
## RADIOLOGÍA

- Ecográfica Doppler venosa de la pierna y dorso del pie derecho: Sin signos de trombosis venosa profunda de la vena femoral común, femoral superficial, poplítea, tibial posterior y peroneas proximales, venas gemelares o sólidas. Tampoco hay signos de ocupación en la vena safena mayor. La safena menor en la pantorrilla muestra algunos tramos de compresión que no es totalmente completa donde quedó un diámetro residual de 1,6 mm, de escasa significación patológica. No se observan venas ocupadas en el dorso del pie. Presencia de edema en los planos grasos superficiales del antepié.
- Radiografía (Rx) de pie anteroposterior, lateral y oblicua: sin alteraciones.

## TENSIÓN ARTERIAL

Día	1	4	7	8	9	10	11	12	14	15	16	17
<b>TAS</b>	117	117	133	125	110	147	124	160	9	130	106	118
<b>TAD</b>	76	74	99	83	81	100	84	94	50	89	89	76

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.



## PRUEBAS DE LABORATORIO

Día	1	3	4	5	8	12	19
PCR (mg/dL)		11,3			11,5	7,5	0,6
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /uL)	761	946,5	762,7	741	605,9	683,3	552,1

PCR: proteína C reactiva.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

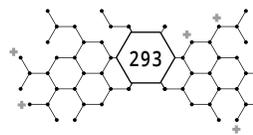
- Celulitis en antepié derecho. Úlcera macerada en 3<sup>er</sup> dedo del pie derecho. Infección por gérmenes multirresistentes.
- Agudización dolor miembro fantasma.
- Trombocitosis.

### DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

- Tromboangeítis obliterante. Amputación supracondílea MII.
- Necrosis 4<sup>o</sup> dedo pie.
- Trastorno adaptativo.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Tratamiento crónico: Enoxaparina 60 mg: 1-0-1 sc. Ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg: 1-0-0 vo, ácido fólico 5 mg: 1-0-0 vo, fentanilo 100 mcg: 1 parche cada 72 horas, Morfina 10 mg: si dolor agudo vo, gabapentina 600 mg: 1-1-1 vo, quetiapina 100 mg: 0-0-1 vo, amitriptilina 25 mg: 0-0-1 vo, metamizol 575 mg: 2-2-2 vo, amlodipino 10 mg: 0-0-1 vo, candesartán 16 mg: 1-0-0 vo si TAS > 120 mmHg, diazepam 10 mg: 1-1-1 vo, escitalopram 10 mg: 1-0-0 vo, olanzapina 15 mg: 0-0-2 vo, cilostazol 100 mg: 1-0-0 vo, paliperidona 3 mg: 1-0-0 vo, paracetamol 1 gr: 1-1-1 vo si dolor leve, omeprazol 20 mg: 1-0-0 vo.

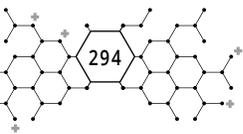


Durante el ingreso:

- Celulitis del antepié: Se inicia tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina/clavulánico. Tras exudado por las úlceras se inicia mupirocina tópica para aplicar en las úlceras de los dedos, que se suspende a los siete días de tratamiento.
- Con el empeoramiento de la celulitis (día 7): Se sustituye amoxicilina-clavulánico por piperazilina-tazobactam y linezolid de forma empírica para cubrir Gram-, anaerobios, *Pseudomonas* y SARM. El día 9 de ingreso se suspende Linezolid tras detectar en farmacia su interacción con el tratamiento crónico del paciente y confirmar con microbiología que el resultado parece negativo, aún sin confirmar.

Finalmente, alta tras 10 días de tratamiento con piperacilina/tazobactam.

- Miembro fantasma: Ante mal control del dolor, se sustituyen rescates de 10 mg de morfina oral por 1/3 de morfina iv (dosis equivalentes, posible efecto placebo de la administración IV), de la misma forma se pautan metamizol y paracetamol crónicos vía IV. Se mantiene el resto del tratamiento pautado.
- Tras episodio de somnolencia (día 4): Se administra una ampolla de naloxona. Se ajusta tratamiento con mórficos. Se añaden 1500 mL de suero fisiológico con NaCl 0,9%. Se suspende parche de fentanilo 100 mcg y se pauta morfina en perfusión continua 50 mg/día (100 mcg fentanilo c/72h equivalen a 66,7 mg morfina iv c/24h). Se pauta metoclopramida si precisa por posibles náuseas asociadas a la perfusión de morfina. Tras 4 días, ante buen control del dolor se comienza a disminuir ritmo de la perfusión de morfina paulatinamente. El día 10 se comienza a disminuir sueroterapia a 1000 mL. El día 12 se retira toda la sueroterapia.
- Tras un mejor control del dolor, el día 14 de tratamiento se retira la perfusión de morfina y se reinicia parche de fentanilo 100 mcg cada 72 horas. Tras nuevo episodio de somnolencia, el día 15 se reduce dosis de diazepam de 10 mg vo cada 8 horas a 5-5-10 mg vo, y de gabapentina de 600 mg vo cada 8 horas a 300-300-600 mg vo. Ante mal control del dolor de nuevo se vuelve a aumentar la dosis de morfina.
- Enfermedad de Buerger: El día 8 de ingreso se decide iniciar iloprost 50mcg para intentar mejorar la perfusión a la extremidad. Se inicia con titulación de dosis. Se inicia la perfusión a 10 mL/h, se controla la



tensión arterial al inicio y cada 30 min. Se aumenta el ritmo 10 mL/h cada 40 minutos hasta un máximo de 40 mL/h. Si TAS<100 o cefalea se debe disminuir el ritmo 10 mL/h (a la dosis previa). Se debe detener la infusión a las 6 horas del inicio independientemente de la cantidad de fármaco que haya pasado. El día siguiente se debe iniciar al ritmo al que se finalizó el día anterior. Se le retira amlodipino para evitar episodios de hipotensión asociados al iloprost. En la siguiente tabla se muestran los ritmos de diferentes días.

Día	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ritmo inicio (mL/min)	10	20	30	40	40	40	Hipotensión antes de administración No se pone.	40	40
Ritmo final (mL/min)	20	30	40	40	40	40		40	40

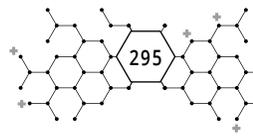
Finalmente, iloprost se prescribe durante 9 días, 5 de ellos a dosis plena de 50mcg.

Ante falta de respuesta clara, se decide iniciar corticoides a dosis intermedias (día 11), metilprednisolona 40 mg cada 24 horas. Recibe metilprednisolona durante 9 días.

- Tratamiento al alta: Evitar tabaco, alcohol y drogas. Bemiparina 7.500 UI sc cada 24 horas, fentanilo 100 mcg un parche cada 72 horas, AAS 100 mg vo en comida, amlodipino 5 mg vo en cena. Controles de TA , si TAS >140 , o TAD >85 se tomará 10 mg, amitriptilina 25 mg vo en cena, diazepam 5-5-10 mg vo, quetiapina 100 mg vo noche, cilostazol 100 mg vo en desayuno, gabapentina 600 mg vo cada 8 horas, escitalopram 10 mg vo en desayuno, paliperidona 3 mg vo en desayuno, metamizol si más dolor 2 cápsulas vo cada 8 horas, morfina 10 mg vo si dolor intenso de rescate, olanzapina 15 mg vo 2 comprimidos por la noche, omeprazol 20 mg vo desayuno, prednisona 30 mg vo un comprimido en desayuno 5 días seguido de medio comprimido en desayuno 5 días y finalmente un cuarto de comprimido en desayuno 5 días y suspender.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente que consulta por dolor en el pie derecho. Refiere que desde la mañana del ingreso presenta dolor y eritema en pie derecho, en la periferia del 4º



dedo del pie presenta gangrena seca. Además, refiere aparición de otra lesión en 3º dedo.

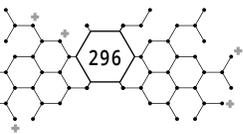
El día siguiente del ingreso, el paciente se encuentra tranquilo, con dolor basal controlado, aunque la noche anterior tuvo un pico de dolor que requirió la administración de un rescate de morfina. Se ajusta analgesia y se interconsulta a cirugía vascular para valoración del pie.

Dos días tras ingresar, el paciente continúa con dolor y precisa múltiples rescates. Se observan cambios en la coloración antepié, anteriormente presentaba eritema, y había cambiado a color morado. Se detecta una posible palpación de cordón venoso. Se realiza ECO-Doppler que descarta que sea una flebitis y radiografía que descarta patología traumatológica. En los siguientes días la necrosis seca en 3º dedo del pie comienza a supurar por lo que se inicia antibiótico tópico.

Tras cuatro días de ingreso el paciente presenta una disminución del nivel de conciencia, con pausas de apnea en la respiración (frecuencia respiratoria < 16rpm). Se encuentra somnoliento, y despierta al dolor localizado en ambas extremidades superiores, aunque sin emitir respuesta verbal coherente y en segundos queda de nuevo profundamente adormilado. En el momento inicial, presenta pupilas mióticas que, tras varios intentos de estimulación al dolor, mejoran hasta estar en posición media. Había requerido varios rescates de morfina durante ese día. Se colocan gafas nasales a 3 lpm y se administra naloxona intravenosa con mejoría instantánea del nivel de conciencia. Se añade suero-terapia y se ajustan mórficos sin suspenderlos todos por posible síndrome de privación-abstinencia. Tras la perfusión de morfina refiere mejor control del dolor los días siguientes.

A la semana del ingreso se observa empeoramiento franco de la celulitis del dorso del pie, que se extiende hacia los dedos 3º, 4º y 5º, presenta empeoramiento de la necrosis del cuarto dedo y la úlcera del borde interno del tercer dedo ha aumentado de tamaño y presenta también celulitis. Se solicita estudio de SARM en el exudado de herida y cultivo habitual. Se cambia antibioterapia.

El día 8 se decide iniciar iloprost para mejorar la perfusión de las extremidades. Se consulta con Servicio de Farmacia que explica titulación de dosis. El paciente no presenta tensiones muy elevadas, por lo que se le retiran los antihipertensivos previo inicio. El paciente refiere buen control del dolor, por lo que se comienza a disminuir ritmo de la perfusión de morfina.



El día 9 de ingreso se suspende linezolid. El paciente refiere encontrarse mejor. El pie derecho continúa edemato-eritematoso. El dolor a la palpación en cara externa del pie es menor a los días previos. Sin embargo, al día siguiente el paciente refiere episodios agudos de dolor autolimitados, habiendo precisado rescates. No se aumenta la perfusión de morfina. Pie sin cambios. Tensiones estables.

Durante los días siguientes, el paciente continúa estable, el pie tiene un aspecto similar, ligeramente menos edematoso. Permanece con control del dolor, por lo que se va modificando analgesia, con vuelta final a fentanilo.

Tras 14 días de ingreso se observa mejoría de los signos de celulitis en pie derecho. No presenta edema ni enrojecimiento, solo la escara necrótica seca en el dedo. Sin embargo, el paciente se encuentra muy dormido. No se le puede poner iloprost por TA 90/50 mmHg. Se modifica la dosis de los fármacos para el tratamiento del dolor del miembro fantasma.

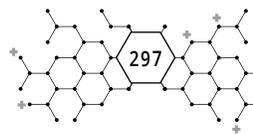
Tras el ajuste de dosis, el paciente permanece consciente y orientado, y continúa con evolución favorable de la celulitis. Sin embargo, el día 17 de ingreso el paciente refiere aumento de la frecuencia y del dolor en el miembro fantasma desde la disminución de gabapentina, que vuelve a pautarse a su dosis inicial.

En el pie se observa un pequeño eritema ya sin edema.

Tras finalizar antibiótico el paciente es dado de alta por clara mejoría de la celulitis.

## DISCUSIÓN

La tromboangiítis obliterante (enfermedad de Buerger) es una enfermedad segmentaria, inflamatoria y oclusiva, que afecta de forma predominante a arterias y venas de mediano y pequeño calibre de las extremidades. Ocurre con mayor frecuencia en varones jóvenes fumadores, sobre todo de países mediterráneos y asiáticos. Se considera un proceso autoinmune en relación con el tabaco. La Enfermedad de Buerger provoca manifestaciones tanto vasculares como cutáneas, y da lugar a un síntoma principal que es el dolor. El cuadro típico es el de dolor en reposo, más severo por las noches, junto con ulceración o gangrena de una extremidad en un paciente joven. Los miembros inferiores están afectados de forma aislada en el 50% de los pacientes. En la piel, suelen apreciarse úlceras digitales dolorosas que se acompañan de cianosis digital o

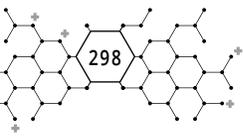


gangrena, frialdad asimétrica en las extremidades y pulso periférico arrítmico o ausente. Las lesiones suelen desencadenarse por traumatismos y comienzan alrededor de los pliegues ungueales o de los pulpejos (1).

Se han propuesto un amplio espectro de opciones terapéuticas médicas o quirúrgicas para el manejo de la enfermedad de Buerger, sin embargo, ninguno de ellos es completamente efectivo (2). Las metas del tratamiento se basan en tres objetivos concretos: salvar el miembro afecto, disminuir y controlar el dolor y mejorar la claudicación intermitente (3). Los fármacos utilizados en Enfermedad de Buerger van dirigidos al manejo del dolor, prevención de trombosis en casos agudos y tratamiento de lesiones infectadas (4).

Como tratamiento de primera línea:

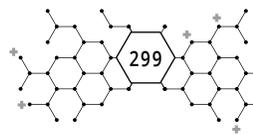
- Dejar de fumar sigue siendo el único medio para detener la progresión de la enfermedad. Se asocia con una remisión de síntomas y prevención de la pérdida de tejidos (2). Nuestro paciente dejó de fumar dos meses antes, tras la primera amputación.
- Prostaciclina: Se han utilizado algunos medicamentos como el iloprost, análogo sintético de la prostaglandina  $I_2$ , que produce vasodilatación, previene la liberación de gránulos plaquetarios y síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>. Este fármaco ha demostrado mejorar el dolor en reposo y mayor curación de úlceras isquémicas y reducción en la necesidad de amputación. El uso de este fármaco se basa en un estudio multicéntrico prospectivo europeo aleatorizado doble ciego que comparaba el iloprost con la aspirina: el iloprost administrado parenteral fue superior a la aspirina tras 28 días respecto en la reducción de la alteración trófica, la intensidad del dolor y el consumo de analgésicos. Este resultado se mantuvo a los 6 meses, con un 88% de respuesta en el grupo del iloprost frente a un 21% de respuesta en el grupo de la aspirina (4,5).
- Analgesia: es fundamental para el manejo del dolor isquémico y neuropático, se pueden utilizar combinaciones de opioides y antiinflamatorios no esteroideos, además de bloqueo neural, anestesia epidural e incluso antidepresivos (3). En cuanto al uso de esteroides, no está muy esclarecido, y no parecen haber mostrado un beneficio real (6). Sin embargo, si que hay descritos casos aislados en la literatura en los que se ha mostrado su beneficio (7).



- Tratamiento endovascular: angioplastia o trombólisis. La trombólisis in situ con estreptocinasa ha sido el objetivo de un estudio en 11 pacientes, con una reducción de la tasa de amputaciones del 58% (3, 5).
- Tratamiento quirúrgico: debridación local, estimulación eléctrica medular, revascularización (bypass), simpatectomía, trasplantes epiloicos o amputación. Las amputaciones en ocasiones son necesarias, y afectan hasta al 15% de los pacientes tras 5 años de evolución. Se dirigen en su mayoría a los dedos de manos o pies y permiten salvar el miembro en casi todos los casos (3,5). Nuestro paciente ya había sufrido una amputación supracondílea unos meses antes, cuando aún fumaba y mantenía hábitos tóxicos. Uno de los objetivos primordiales de este ingreso era evitar la amputación del otro miembro inferior.
- Tratamientos locales: En caso de ulceración las curas locales deben realizarse de forma meticulosa: analgesia adecuada, lavado con suero fisiológico, escisión cuidadosa de los tejidos necrosados mediante legra o bisturí, vendaje con compresas impregnadas en vaselina, uso de hidrocoloides hasta la granulación. En caso de sobreinfección de una úlcera es obligado el uso de antibioticoterapia por vía sistémica contra el patógeno causal (5).
- Otros tratamientos no autorizados: Pentoxifilina, Ciclofosfamida, oxígeno hiperbárico, antiplaquetarios y anticoagulantes; factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF); vasodilatadores como bloqueadores de canales de calcio para disminuir el vasoespasmo, el cilostazol es el más estudiado sin embargo aún no hay suficiente evidencia para su uso. También se puede utilizar amlodipino y nifedipino. Nuestro paciente se encontraba en tratamiento con algunos de estos fármacos no autorizados, como cilostazol o amlodipino.

El otro problema principal de nuestro paciente era el dolor del miembro fantasma tras la amputación.

Las sensaciones fantasmas se caracterizan por la percepción sensorial cortical de una parte del cuerpo amputada. Estos fenómenos pueden ser dolorosos. Los síntomas del dolor fantasma pueden ser diversos, pero comúnmente incluyen ardor, pinchazos, hormigueo, presión y dolor. Hasta el 80% de los pacientes experimentan sensación fantasma o dolor fantasma después de una amputación. El mecanismo del dolor del miembro fantasma aún no se ha esclarecido



por completo, aunque se cree que es en gran medida de origen neuropático. Se han propuesto modelos que describen al menos tres posibles generadores de dolor: neuromas periféricos en el sitio de la extremidad residual, hiperexcitabilidad de las ramas aferentes en el asta dorsal y una reorganización somatosensorial cortical (8).

En una revisión sistemática sobre el tratamiento del dolor del miembro fantasma (9) encontraron los siguientes niveles de evidencia:

- Evidencia de nivel 2: gabapentina, morfina oral e intravenosa, tramadol, toxina botulínica intramuscular (IM) e IV y Ketamina epidural.
- Evidencia de nivel 3: amitriptilina, dextrometorfano, topiramato, calcitonina IV, memantina, analgesia perineural con ropivacaína
- Evidencia de nivel 4: metadona, buprenorfina intratecal, fentanilo epidural, duloxetina, fluoxetina, mirtazapina, clonazepam, milnacipram, capsaicina y pregabalina.

Nuestro paciente se encontraba en tratamiento con fármacos de nivel 2 y nivel 3 con un dolor no controlado. Se ajustaron dosis de los diferentes fármacos para evitar toxicidades como somnolencia, y controlar el dolor de la mejor forma posible.

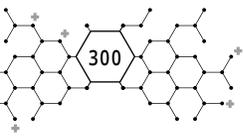
## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

### — Conciliación del tratamiento al ingreso.

Paciente polimedicado. En tratamiento con 18 fármacos al ingreso. Se realiza conciliación mediante el programa de receta electrónica (REC®) y entrevista con la familiar del paciente. Se corrige error en el informe de ingreso, que indica que el paciente recibe tratamiento con citalopram, cuando realmente tiene prescrito escitalopram. Se le indica a la familia que debe aportar medicación no incluida en guía del hospital (cilostazol, escitalopram y paliperidona).

### — Revisión de equivalencias de opioides.

Se revisó la equivalencia entre morfina oral e intravenosa, y entre fentanilo y morfina para los diferentes ajustes de tratamiento para el dolor del miembro fantasma.



— **Revisión de interacciones en el tratamiento.**

Ante la complejidad del tratamiento se revisan las interacciones relevantes de manera frecuente (Lexicomp®). Destaca la detección de interacción grado X entre linezolid y los siguientes fármacos: amitriptilina, escitalopram, morfina y metamizol. Finalmente se suspende linezolid por no estar indicado ante confirmación de SARM negativo.

— **Recomendaciones de administración de iloprost.**

Se adquiere iloprost como fármaco no incluido en la guía farmacoterapéutica. Se informa de posibles efectos adversos como hipotensión y constantes a monitorizar. Se informa a enfermería la dilución y administración. Explicación del método de titulación de dosis.

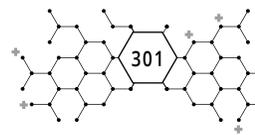
— **Refuerzo de adherencia en el paciente y sus familiares.**

Se explican cambio de tratamiento respecto al ingreso. Se sustituye enoxaparina por bemiparina para evitar un pinchazo diario. Se reduce dosis de amlodipino a 5mg, con controles de TA por si fuese necesario recuperar la anterior. Se reduce dosis de diazepam. Se retira paracetamol, y metamizol sólo si precisa. Se explica pauta descendente de corticoides. Se incide en la importancia de no abusar de analgésicos, opioides y benzodiazepinas. Suspensión de ácido fólico.

También se incide en evitar hábitos tóxicos que pueden empeorar el pronóstico de la enfermedad del paciente.

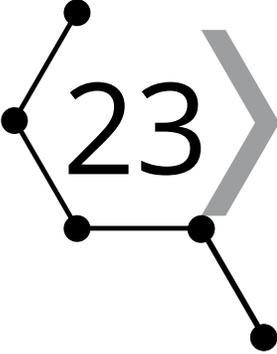
## BIBLIOGRAFÍA

1. Goiriz-Valdés R, Fernández-Herrera J. Enfermedad de Buerger (tromboangiítis obliterante). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2005;96(9):553-62.
2. Lazarides MK, Georgiadis GS, Papas TT, Nikolopoulos ES. Diagnostic Criteria and Treatment of Buerger's Disease: A Review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2006;5(2):89-95.
3. Pérez M. Enfermedad de buerger tromboangitis obliterante. *Revista Médica Sinergia*. 2017;2(8).
4. Cascante A, Mesén J, Jiménez R. Caso 8-2012: enfermedad de buerger. *Rev Cl EMed UCR*. 2012;2
5. Defuentes G, Mangouka L, Chenilleau M-C, Potet J, Cremades S, Perrier E, et al. Tromboangitis de Buerger. *EMC - Podol*. 2008;10(3):1-8.



6. Arkkila PE. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1):14.
7. Naito AT, Minamino T, Tateno K, Nagai T, Komuro I. Steroid-responsive thromboangiitis obliterans. *The Lancet.* 2004;364(9439):1098.
8. Chien GCC, Bolash R. Phantom Limb Pain. En: Pope JE, Deer TR, editores. *Treatment of Chronic Pain Conditions* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [citado 29 de abril de 2020]. p. 283-6. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6976-0\\_82](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6976-0_82)
9. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, Huang M, Harden RN. Phantom Limb Pain: A Systematic Neuroanatomical-Based Review of Pharmacologic Treatment: Neuroanatomical-Based Review of Pharmacologic Treatment of Phantom Limb Pain. *Pain Med.* 2014;15(2):292-305.





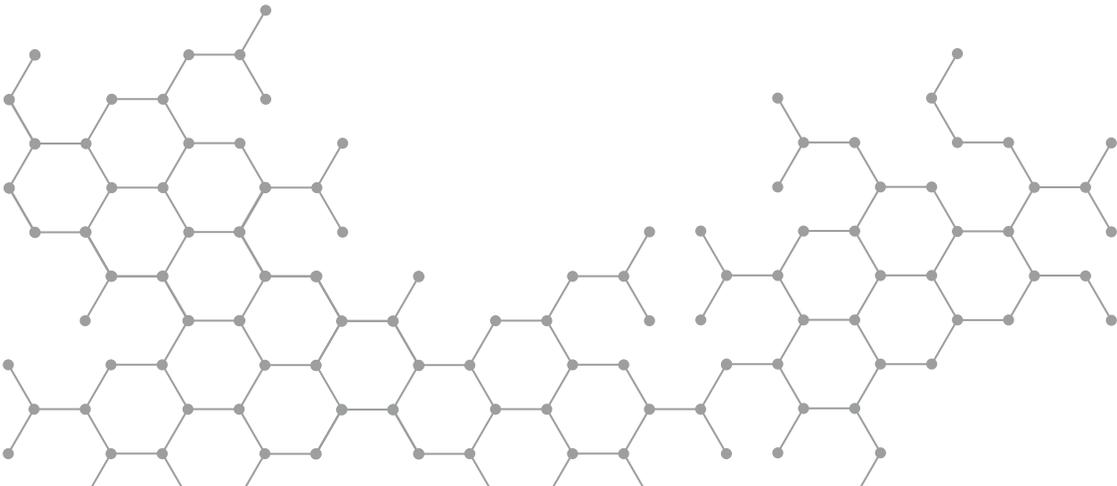
23 CASO  
CLÍNICO

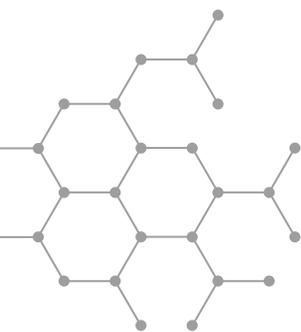
MANEJO TERAPÉUTICO DE LA  
INTOXICACIÓN POR MORDEDURA DE  
VÍBORA

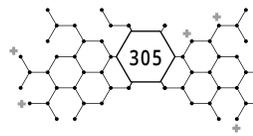
Autoras: Elena Conesa Nicolás  
Sara Núñez Bracamonte

Revisora: Bárbara Fernández-Lobato

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**







## MANEJO TERAPÉUTICO DE LA INTOXICACIÓN POR MORDEDURA DE VÍBORA

Autoras: Elena Conesa Nicolás  
Sara Núñez Bracamonte  
Revisora: Bárbara Fernández-Lobato

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena**

PALABRAS CLAVE: Mordedura, Víbora, Antídoto, Suero antiofídico.

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 51 años de edad.

No alergias medicamentosas conocidas, ni diabetes ni dislipemia. Cifras de tensión arterial ocasionalmente altas en relación con el estrés.

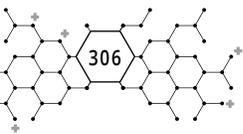
No refiere hábitos tóxicos, ingresos hospitalarios previos ni antecedentes quirúrgicos.

No tratamiento crónico.

Profesión: veterinario.

### ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente acude a urgencias derivado desde su centro de salud donde ha consultado por cifras de tensión arterial elevadas. Previamente ha sido valorado en Hospital de Hellín **por mordedura de víbora**. Según refiere, estaba en zona de montaña sentado en un tronco y de pronto sintió un dolor intenso en la zona lumbo-sacra izquierda y observó una serpiente alejarse.



En el Hospital de Hellín ha recibido tratamiento farmacológico con metilprednisolona y dexclorfeniramina y pautan antihistamínicos para domicilio.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado general, entra por su propio pie en la consulta, normocoloreado, no sudoroso. Eupneico en reposo.

Signos vitales: tensión arterial 149/100 mmHg, saturación O<sub>2</sub>: 96%, temperatura 36,5°C.

Auscultación cardiopulmonar: rítmico sin soplos. Murmullo vesicular conservado.

Abdomen: Blando y depresible.

Neurológico: Glasgow 15/15, consciente, orientado, lenguaje fluente sin disartria ni disfasia, deambulación sin alteraciones.

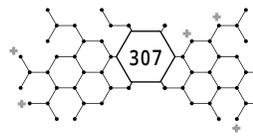
Miembros inferiores: sin edemas, ni signos de trombosis venosa profunda.

A nivel de región lateral lumbar/abdominal izquierda se observan dos puntos de mordedura, con importante paniculitis perilesional. Zona eritematosa, caliente y dolorosa a la palpación.

En el momento de la valoración presenta una mordedura de víbora grado 1 sin manifestaciones generales.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma: hemoglobina: 17,4 g/dL (13,5-17,5), leucocitos: 15830/μL (4500-11000) neutrófilos: 14390/μL (1800-7700), linfocitos: 1130/μL (1000-4000) plaquetas: 239000/μL (150000-400000). Resto sin alteraciones.
- Coagulación: ratio tiempo de protrombina: 1,12, PTTA ratio: 0,97 (0,80-1,30), fibrinógeno derivado: 436 mg/dL (200-450).
- Radiografía de tórax: silueta cardíaca normal, sin alteraciones.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal a 75 lpm, sin alteraciones de la repolarización.



## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Mordedura accidental de víbora hocicuda.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Desde urgencias contactan con farmacéutico de guardia para averiguar si existe antídoto en el hospital, así como necesidad de administración. Se informa que según la bibliografía solamente es necesario aplicarlo en mordeduras grados 2-3.

El Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Santa Lucía no dispone del antídoto, siendo el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca el hospital de referencia.

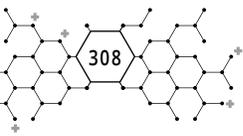
Se contacta con ellos para consultar disponibilidad en caso de que se requiera por deterioro clínico en las primeras 24h.

En urgencias se administra profilaxis antitetánica y metamizol 2000 mg vía intravenosa (iv) por el dolor. Posteriormente, y coincidiendo con ello, presenta síncope probablemente vasovagal. Se realiza nueva valoración de la mordedura y se observa en la zona de la lesión a nivel de zona lumbar baja izquierda, mayor tumefacción de la zona, que se encuentra más eritematosa y empastada. Tras ello, se clasifica la mordedura como grado 2.

Contactan de nuevo con el farmacéutico de guardia y conjuntamente se decide administración de suero antiofídico. Se informa sobre el elevado riesgo de reacción anafiláctica tras el tratamiento del antídoto. Debido a la progresión de la lesión, la presencia de leucocitosis como criterio de gravedad y el riesgo de anafilaxia tras la administración del antídoto se decide ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Se solicita el suero antiofídico al hospital de referencia. La presentación disponible es **Snake Venom Antiserum®** 100 UI (5mL). Previamente a la administración se procede a la realización de un test de hipersensibilidad.

Para ello, desde el Servicio de Farmacia se prepara una dilución 1:100 con suero fisiológico 0,9% a partir de 0,1 mL del suero antiofídico y se inyecta vía



intradérmica en la superficie interna del antebrazo. La evaluación se realiza a los 30 minutos siendo la reacción negativa. Por tanto, se realizan dos nuevos test, uno con una dilución 1:10 que se evalúa a los 30 minutos y una última sin diluir que se lee 30 minutos más tarde. Ambas reacciones son negativas, por tanto se procede a la administración del fármaco. Se administran 100 UI vía subcutánea seguido de 100 UI vía intramuscular en la región glútea. Como premedicación se administra metilprednisolona 40 mg y dexclorfeniramina 5 mg iv.

En caso de que uno de los test hubiese sido positivo, sería necesario realizar una desensibilización gradual con dosis incrementales administradas en intervalos de 30 minutos. Podrían ser necesarias 1, 2 o más dosis intramusculares dependiendo del estado del paciente, y en el segundo y tercer día 1 o 2 dosis más.

Tras la administración del suero antiofídico el tratamiento farmacológico prescrito es:

Paracetamol 1000 mg/8h iv.

Lorazepam 1 mg/24h vía oral.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

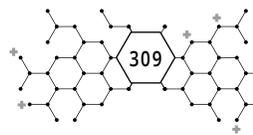
Tras la administración del antídoto el paciente presenta buena evolución clínica sin afectación sistémica ni anafilaxia. Se mantiene estable hemodinámicamente, con cifras de tensión arterial adecuadas.

La zona de la mordedura evoluciona favorablemente observándose disminución de los signos locales. Por tanto, no es necesaria la administración de más dosis del antídoto.

En la analítica de control se aprecia disminución de los leucocitos (11510/ $\mu$ L), permaneciendo dentro de la normalidad el resto de parámetros.

Dada la estabilidad clínica se procede al alta a planta de Medicina Interna para su seguimiento clínico y terapéutico.

En planta de hospitalización se objetivan signos de celulitis con eritema parcheado con zonas más violáceas y los dos puntos de mordedura en la zona descrita. Durante su ingreso en planta el paciente permanece estable, afebril, con dolor controlado con metamizol y paracetamol.



Tras 4 días desde la mordedura y ausencia de complicaciones, se decide alta hospitalaria. Se recomienda reposo relativo hasta resolución de la celulitis y analgésicos según dolor.

Una semana después del alta hospitalaria se procede a revisión. El paciente se encuentra bien, con mucha menos inflamación de la región lumbar aunque aún presenta edema subcutáneo persistente. No precisa analgésicos.

## DISCUSIÓN

En España, como en la mayor parte de Europa, las mordeduras de serpiente constituyen una emergencia sanitaria poco común. Sin embargo, el manejo del paciente requiere una atención hospitalaria precoz con cuidados médicos complejos.

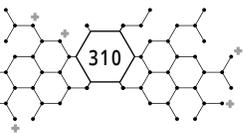
Las tres especies de serpientes venenosas con que cuenta la fauna ibérica pertenecen a la familia Viperidae y al género *Vipera*. Estas especies son *Vipera latastei*, *Vipera aspis* y *Vipera seoanei* (1).

Los venenos de serpiente son mezclas complejas de proteínas. A su toxicidad también contribuye la liberación de mediadores endógenos tales como histamina o serotonina. Al parecer, existen receptores químicos y fisiológicos específicos para la mayoría de las fracciones venenosas, por lo que el envenenamiento resulta muy complejo sin estar restringido a un sistema específico (neuro, hemo o cardiotoxinas) (1).

La clínica de la mordedura de víbora suele ser de carácter local y no es habitual que existan síntomas sistémicos. Los signos y síntomas que denotan gravedad aparecen prácticamente desde el comienzo, y la gravedad del envenenamiento puede aumentar en las siguientes 12-24 horas (2).

Habitualmente, en el lugar de la mordedura se pueden apreciar dos orificios de entrada, que son las marcas de los colmillos, a diferencia de las mordeduras de serpientes no venenosas, que suelen dejar varias filas de heridas al carecer de colmillos.

Dado el tipo de mordedura y a los propios conocimientos del paciente debido a su profesión, se determina que ha sido producida por una víbora. Además, por la localización geográfica se determina que es una víbora hocicuda (*Vipera latastei*).



Una correcta clasificación del grado de envenenamiento es la base que nos permitirá decidir la indicación de antídoto y la necesidad de ingreso. Está comúnmente aceptada **la clasificación de Audebert** que divide el envenenamiento en 4 grados (2, 3).

Grado 0: la mordedura no ha inoculado veneno, por lo que solamente veremos las marcas de los colmillos. La clínica es de dolor moderado limitado a la zona de la mordedura.

Grado 1: se ha producido la inoculación de una cantidad relativamente pequeña de veneno. Aparece dolor moderado con inflamación a nivel local y sin afectación sistémica, desapareciendo habitualmente en 24 o 48 h.

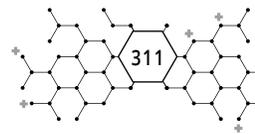
Grado 2: la inflamación traspasa la zona local, edema local marcado que se puede acompañar de equimosis, extravasación siguiendo los canales linfáticos, linfangitis y adenopatías. El dolor suele ser intenso y aparecen síntomas sistémicos leves del tipo de náuseas, diarrea, vómitos, mareos o hipotensión. En la analítica pueden aparecer alteraciones como leucocitosis, trombocitopenia y una disminución del fibrinógeno, que se detectan en las primeras 24 h. Precisa- rá ingreso y la administración del suero antiofídico.

Grado 3: se observa progresión de la inflamación. Los síntomas generales pueden llegar a ser importantes e incluyen insuficiencia renal, rabdomiólisis, insuficiencia respiratoria, hemólisis y shock, entre otros, e incluso puede ocurrir un fallo multiorgánico. Analíticamente podemos encontrar, además de las alteraciones presentes en el grado 2, trastornos de la coagulación y desajustes debidos a las complicaciones sistémicas, como problemas hidroelectrolíticos o creatinina elevada.

El esquema terapéutico es el siguiente:

- Tranquilizar al paciente, ya que es un cuadro que provoca mucho miedo en ellos y en sus familiares. En caso necesario añadir un ansiolítico.
- Profilaxis antitetánica, según el estado de inmunización.
- Limpieza exhaustiva de la zona con algún antiséptico jabonoso.
- Analgésicos, en ocasiones cada 4h, debido a la intensidad del dolor.

El tratamiento específico es la administración del suero antiofídico. Está indicado para envenenamientos grado 2 y 3. Se ha demostrado que reduce el edema, la impotencia funcional y el tiempo de hospitalización (2).



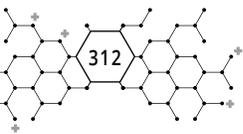
Según esta clasificación nuestro paciente presenta una mordedura grado 2. Por ello, además de las medidas generales se administra el antídoto disponible siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica y las guías consultadas.

El suero antiofídico no está comercializado en España, pero se puede importar como especialidad extranjera a través del Ministerio de Sanidad. La especialidad que ha estado disponible en los últimos años es Viperfav® (5), que contiene fragmentos F(ab')<sub>2</sub> de inmunoglobulina equina específica para el veneno de los ofidios de la familia de los vipéridos europeos, *Vipera aspis*, *Vipera berus* y *Vipera ammodytes* (3, 4, 6). En junio de 2017, el laboratorio fabricante de Viperfav® comunicó problemas de fabricación de este suero. Para poder dar respuesta a la necesidad de disponer de este antídoto, el Ministerio de Sanidad ha tramitado la importación de otra especialidad de suero antiofídico, Snake Venom Antiserum® que contiene fragmentos F(ab')<sub>2</sub> de inmunoglobulina equina específica para las especies de *Vipera ammodytes* y *Vipera berus* (7, 8), que no son las especies autóctonas en nuestro medio.

A pesar de ello, se decide la administración de Snake Venom Antiserum® dado la evolución a grado 2 de la mordedura.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Adecuación del tratamiento farmacológico a las características de la intoxicación del paciente.
- Adquisición del tratamiento farmacológico específico: suero antiofídico.
- Preparación en el Servicio de Farmacia de las diluciones necesarias para la realización del test de hipersensibilidad y posterior dispensación.
- Elaboración de recomendaciones sobre la administración que incluye información detallada al personal implicado.
- Monitorización clínica y analítica tras el tratamiento.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Amate Blanco JM, Conde Espejo P. (Coords.) "Intoxicaciones por mordeduras de ofidios venenosos (I Panel de expertos en España)". IPE 2012/68. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2012.
2. Estefanía Díez M, Alonso Peña D, García Canoa P, López Gamo A. Tratamiento de la mordedura por víbora en España. *Semergen*. 2016;42(5):320-326
3. Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud. Boletín de Antídotos de Catalunya. Vol. 1, núm. 1 2018. Disponible en <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/Boletin-de-Antidotos-de-Cataluna/>
4. Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud. Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Catalunya [Internet]. 3ed. Barcelona: Dirección General de Ordenación Profesional y Regulación Sanitaria, 2019 [consulta 28 abril 2020].
5. Toxiconet [Internet]. Murcia: MurciaSalud; 2019; [consulta 28 abril 2020]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/toxiconet.php?iddoc=165543&i-dsec=40145>.
6. Martín Sierra C, Nogué Xarau S, Pinillos Echeverría MA, Rey Pecharromán JM. Envenenamiento por mordedura de serpiente en España. *Emergencias* 2018;30:126-132.
7. Red de antídotos. Guía de antídotos. Suero antiofídico. [consulta 28 abril 2020]. Disponible en: <https://redantidotos.org/antidoto/suero-antiofideo/>
8. Snake Venom Antiserum®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse>. [consulta 28 abril 2020].



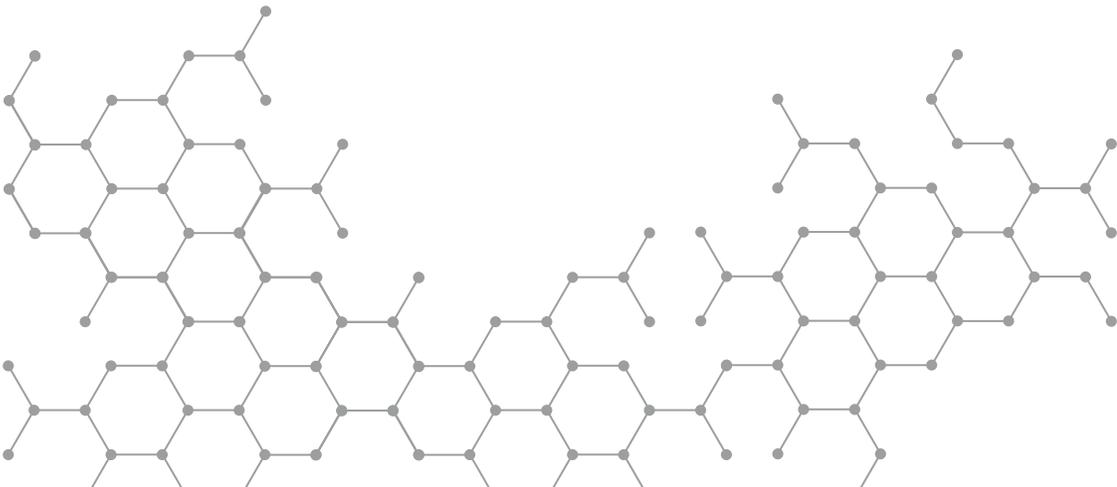
24 CASO  
CLÍNICO

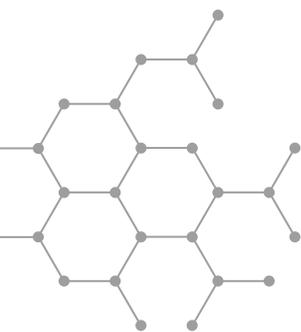
## DE ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES A ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Autoras: María Sáez Garrido  
Agustina Ruiz Gómez

Revisor: Vicente Arocas Casañ

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**





## DE ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES A ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Autoras: María Sáez Garrido  
Agustina Ruiz Gómez

Revisor: Vicente Arocas Casañ

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**

**PALABRAS CLAVE:** Arteritis de células gigantes, Polimialgia Reumática, Enfermedad de Still, Tocilizumab, Anakinra.

### ANTECEDENTES

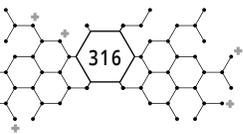
Varón de 67 años que, tras dos ingresos en junio de 2016 con diagnóstico de síndrome febril sin focalidad aparente, ingresó en abril de 2017 por fiebre prolongada, claudicación mandibular clara y componente de polimialgia reumática.

Como antecedentes destacaba hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, sobrepeso, bocio multinodular de larga evolución, cardiopatía isquémica, aneurisma fusiforme de raíz y aorta ascendente tipo 2 de Stranford, síndrome de apneas-hipoapneas del sueño, insuficiencia renal leve y esófago de Barret.

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

En el ingreso de abril de 2017:

- Serología de bacterias atípicas.
- Hemocultivo.



- Prueba de tuberculosis.
- Tomografía axial computarizada (TAC).
- Sedimento en orina.
- Cultivos y anticuerpos antimembrana basal.
- Hormonas tiroideas.
- Doppler de troncos supraópticos.

En el ingreso de mayo de 2018:

- Tomografía por emisión de positrones (PET).
- Cultivos.
- Serologías.
- Ecocardiograma.
- Inmunología y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).
- Colonoscopia.
- Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR).
- Estudio médula ósea.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

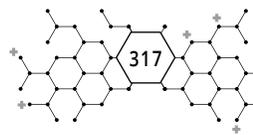
En abril de 2017 se diagnosticó de arteritis de células gigantes (ACG).

En mayo de 2018, debido a las artromialgias y al dolor en las articulaciones asociado a limitación funcional, se dudó del diagnóstico inicial y se planteó como diagnóstico la polimialgia reumática (PMR).

En febrero de 2019, debido a la falta de eficacia de los tratamientos administrados y a la evolución del paciente se sospechó de un tercer posible diagnóstico, la enfermedad de Still.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA, HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El paciente inició tratamiento con prednisona 60 mg/día vía oral el 5 de mayo de 2017 con respuesta inmediata: desaparición de la fiebre, reducción de proteína C reactiva (PCR) de 29 a 2,7 mg/dL y de velocidad de sedimentación globular (VSG) de 100 mm/h a 63 mm/h.

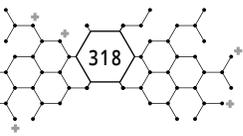


En septiembre de 2017, el paciente se encontraba en el desescalado de la dosis de prednisona de 7,5 a 5 mg cuando apareció fiebre y dolor óseo en hombros y zona lumbar, acompañados de una PCR de 34 mg/dL, que se asoció a un brote de ACG y se aumentó la dosis de prednisona a 10 mg en primer lugar, y después a 20 mg debido a la falta de eficacia. Resuelto el cuadro, se procedió de nuevo al desescalado cuando en diciembre de 2017, al descender la dosis a 5 mg reapareció la fiebre, pero se sospechó de un proceso infeccioso más que de la reactivación de la ACG. El paciente refirió artromialgias y dolor en articulaciones (mano derecha y pie izquierdo) con limitación funcional. Se aumentó la dosis de prednisona a 10 mg y se añadió levofloxacino 500 mg cada 12 horas durante 7 días.

En febrero de 2018, ante la reaparición de la fiebre, se inició tratamiento con metotrexato a 10 mg a la semana vía subcutánea, el cual no fue efectivo ya que en mayo de 2018 volvió a aparecer fiebre por lo que se suspendió el metotrexato y se le realizó un estudio más exhaustivo para tratar de identificar nuevamente la causa. El PET descartó presencia de vasculitis asociada. También se descartó enfermedad infecciosa (cultivos, ecocardiograma y serologías negativas), enfermedad autoinmune (inmunología y ANCA's negativos [excepto Ac antireticulina]) y enfermedad neoplásica (colonoscopia normal, TACAR normal, estudio médula ósea normal). Se reinició el tratamiento con metotrexato pero a dosis más altas (15 mg/semana) y se añadió prednisona 20 mg/día con descenso lento y progresivo. Después de iniciar esta nueva pauta, el paciente presentó una reacción cutánea tipo eritema multiforme y persistencia de la fiebre, por lo que se suspendió definitivamente el metotrexato.

En noviembre de 2018 se aprobó el uso de tocilizumab en condiciones diferentes a las establecidas en la ficha técnica, ya que se sospechó como diagnóstico polimialgia reumática. Se inició tratamiento a 640 mg vía subcutánea pautado cada 4 semanas, pero a las 24-48 horas del inicio, el paciente presentó lesiones eritemato-edematosas dolorosas en muslos y abdomen, un brote poliarticular con afectación predominantemente en codos, manos y rodillas y edema en miembros inferiores, por lo que se suspendió tocilizumab.

En febrero de 2019 se autorizó la utilización de anakinra en condiciones diferentes a las establecidas en ficha técnica, la cual se inició a dosis de 100 mg cada 24 horas vía subcutánea, sospechando como diagnóstico alternativo la enfermedad de Still. En abril de 2019 volvió a presentar fiebre con escalofríos y



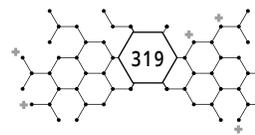
debilidad en las extremidades. En mayo de 2019 ingresó por bacteriemia por *E. coli* y, al tratarse un paciente inmunodeprimido, se decidió la suspensión del tratamiento con anakinra y revisión estrecha del paciente.

En julio de 2019 ingresó por edemas en los miembros inferiores por insuficiencia venosa crónica e insuficiencia renal de origen multifactorial (hipotensión y farmacológica). Finalmente, en agosto de 2019, acudió a urgencias por fiebre diagnosticándose de meningitis por *E. faecium* y bacteriemia por *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae* en paciente inmunodeprimido, dando lugar a fracaso multiorgánico (hemodinámico, neurológico, respiratorio y renal) siendo exitus el 30 de agosto de 2019.

## DISCUSIÓN

La ACG es la vasculitis sistémica más común y es también una enfermedad reumática sistémica clásica de los adultos mayores. Es un trastorno que causa inflamación de las arterias del cuero cabelludo, del cuello y los brazos, estrechando las arterias e impidiendo el correcto flujo de sangre. Muchas de las características de la enfermedad son resultado de la inflamación vascular de las ramas extracraneales pequeñas de las arterias carótidas. Al ser sistémica, la afectación vascular puede ser generalizada e involucrar a la aorta (pudiendo provocar aneurismas de la aorta torácica y abdominal) y a arterias grandes (pudiendo provocar síntomas de isquemia en las extremidades). Entre los síntomas destacan: dolor de cabeza, inicio repentino de trastornos visuales, especialmente pérdida visual monocular transitoria; claudicación de la mandíbula, fiebre inexplicable, anemia u otros síntomas y signos constitucionales; y alta tasa VSG y PCR. El dolor y la rigidez en el cuello, los hombros o las caderas son síntomas frecuentes cuando también está presente la PMR (1).

El tratamiento inicial de la ACG son los glucocorticoides, cuya efectividad está bien establecida por décadas de experiencia clínica. La dosis inicial depende de si hay pérdida de visión al diagnóstico o no. Si no la hay, la pauta posológica es de 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) y los pacientes suelen responder en 24-48 horas con mejoría de los síntomas de dolor de cabeza, fiebre, malestar y también de los niveles de VSG y PCR. Si hay pérdida de visión al diagnóstico, la pauta son bolos de metilprednisolona 500-1000 mg intravenosos durante 3 días, seguidos de prednisona vía oral a 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día). Después de

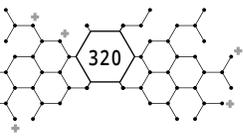


2-4 semanas, se debe iniciar el desescalado de la dosis de corticoides. Primero a 50 mg/día después de dos semanas de tratamiento y a 40 mg/día al final de la cuarta semana, si los síntomas y signos han mejorado y si la VSG y la PCR han disminuido. Posteriormente, se debe reducir la dosis 5 mg cada dos semanas a 20 mg/día y luego 2,5 mg cada dos semanas a 10 mg/día si no hay brotes de actividad de la enfermedad. Después, se deben seguir reduciendo las dosis durante los siguientes 6 a 12 meses (2).

Desde el área de Atención Farmacéutica a pacientes ingresados se comprobó que el paciente no presentaba pérdida de visión por lo que le correspondía la pauta inicial de 1 mg/kg/día, que se ajustó a 60 mg al pesar más de 60 kg. Además, se ajustó la pauta posológica a las fechas previstas de desescalado para la correcta dispensación y administración por parte de enfermería.

La PMR es una enfermedad reumática que afecta casi exclusivamente a los adultos mayores de 50 años, con una prevalencia que aumenta progresivamente a medida que avanza la edad. La incidencia máxima se produce entre los 70 y 80 años. Puede estar asociada con ACG, los dos trastornos pueden representar diferentes manifestaciones de un proceso de enfermedad compartido. La PMR es de 2-3 veces más común que la ACG y ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes con ACG. El porcentaje de pacientes con PMR que experimentan ACG en algún momento es del 5-30%. La PMR puede preceder, acompañar o seguir a ACG. La sintomatología se caracteriza por dolor y rigidez en la parte superior de los brazos, la parte posterior del cuello, la cintura pélvica y la región lumbar, siendo al inicio unilaterales, pero luego se vuelven simétricas. Los síntomas distales aparecen en el 50% de los pacientes, más comúnmente en las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas, y ocasionalmente en las rodillas, pero no en los pies y los tobillos. La fiebre alta que puede acompañar a ACG es rara en pacientes que solo tienen PMR. En general, la aparición de cualquier fiebre en la sospecha de PMR debería incitar una búsqueda de ACG subyacente u otra patología, especialmente infección (3).

El tratamiento inicial de la PMR son los glucocorticoides. Aunque también se utilizan metotrexato y tocilizumab fuera de indicación. Los datos de estudios controlados aleatorizados sobre la eficacia de metotrexato en combinación con corticoides para reducir las dosis de éstos han sido favorables aunque los datos están limitados por el número de pacientes incluidos en el estudio y por las bajas dosis de metotrexato utilizadas (4,5-10 mg/semana) en comparación con



las dosis que se usan actualmente (20-25 mg/semana) (4,5). El uso de tocilizumab se basa en que se han detectado niveles plasmáticos elevados de IL-6 en pacientes con PMR y ACG. En ACG, un estudio aleatorizado, doble ciego controlado mostró un claro beneficio para tocilizumab, un bloqueador humanizado de IL-6 (6). También se ha informado un efecto beneficioso de tocilizumab en el tratamiento de la PMR en varios informes de casos y estudios pequeños (7-9). Debido a esto, se solicitó la utilización de tocilizumab como uso fuera de ficha técnica para el diagnóstico de PMR.

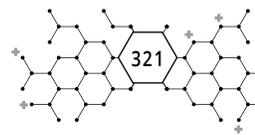
Desde el Servicio de Farmacia se realizó el informe para la evaluación por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT) de metotrexato, se validó la pauta posológica y se notificaron las reacciones adversas que experimentó el paciente al Centro de Farmacovigilancia. Posteriormente, también se realizó el informe para la evaluación de tocilizumab por parte de la CRFT y, una vez obtenida la conformidad, se validó la pauta posológica de tocilizumab y se dispensó desde la Unidad de Pacientes Externos, informando al paciente sobre las condiciones de conservación, administración y reacciones adversas más comunes.

La enfermedad de Still del adulto es un trastorno inflamatorio caracterizado por fiebres cotidianas, artritis y una erupción evanescente. Puede constar de un único episodio o ser una afección persistente o recurrente. Las principales características clínicas incluyen fiebre, erupción cutánea y artritis o artralgia; que ocurren entre el 75-95% de los pacientes. Anakinra es un inhibidor de la interleukina-1 indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto (10).

Anakinra se solicitó como un uso fuera de indicación debido a que en ese momento, el diagnóstico del paciente era ACG asociado a PMR. Desde el Servicio de Farmacia, se realizó el informe para la evaluación por la CRFT y cuando se autorizó, se validó la pauta posológica y se dispensó desde la Unidad de Pacientes Externos informando sobre la conservación, administración y reacciones adversas más comunes.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Realizar el informe para la validación de solicitud de utilización de metotrexato, tocilizumab y anakinra en condiciones diferentes a las esta-

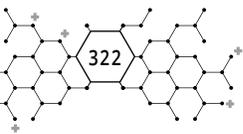


blecidas en su ficha técnica (anakinra se solicitó para el diagnóstico de arteritis de células gigantes asociado a polimialgia reumática, antes de sospechar enfermedad de Still).

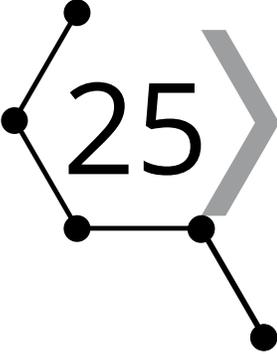
- Validación farmacoterapéutica del tratamiento prescrito por el médico durante los ingresos.
- Ajuste de tratamiento de soporte según función renal durante los ingresos.
- Dispensación de tocilizumab y anakinra desde la Unidad de Pacientes Externos.
- Notificación de efectos adversos al Centro de Farmacovigilancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnosis of giant cell arteritis - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20celulas%20gigantes&source=search\\_result&selectedTitle=1~137&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20celulas%20gigantes&source=search_result&selectedTitle=1~137&usage_type=default&display_rank=1)
2. Treatment of giant cell arteritis - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20celulas%20gigantes&source=search\\_result&selectedTitle=2~137&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20celulas%20gigantes&source=search_result&selectedTitle=2~137&usage_type=default&display_rank=2)
3. Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polymyalgia-rheumatica?search=polimialgia&topicRef=8222&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polymyalgia-rheumatica?search=polimialgia&topicRef=8222&source=see_link)
4. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol*. abril de 1996;23(4):624-8.
5. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 5 de octubre de 2004;141(7):493-500.
6. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 27 de 2017;377(4):317-28.



7. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. octubre de 2016;68(10):2550-4.
8. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pulsatelli L, Pipitone N, Meliconi R, et al. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: report of two cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. agosto de 2013;43(1):113-8.
9. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, Renaudineau Y, Marhadour T, Jousse-Joulin S, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. agosto de 2016;75(8):1506-10.
10. Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adult-stills-disease?search=enfermedad%20de%20still&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adult-stills-disease?search=enfermedad%20de%20still&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)



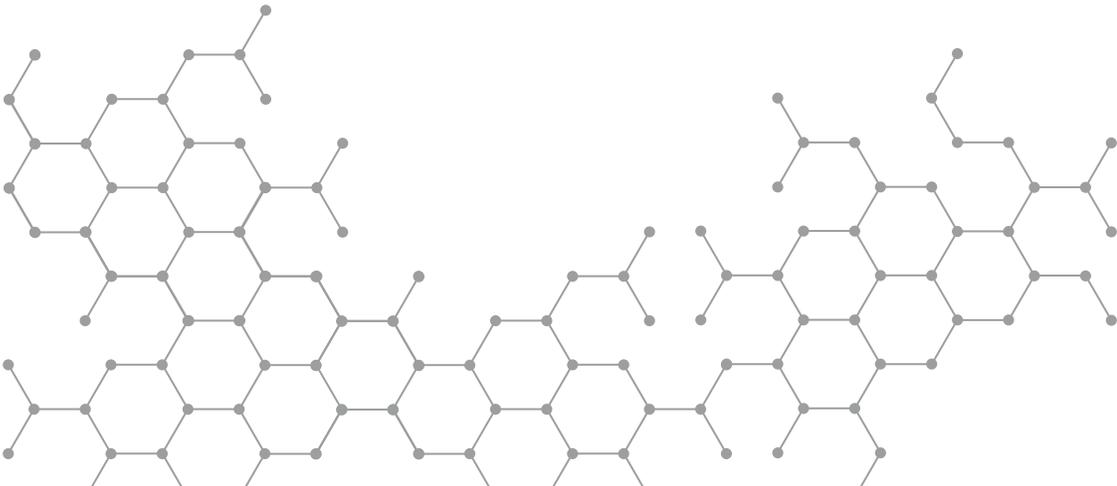
25 CASO  
CLÍNICO

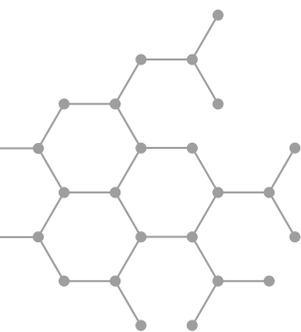
SÍNDROME DE DRESS POR ALOPURINOL  
EN PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA ESTADIO IV

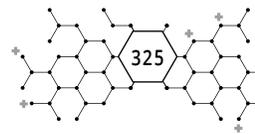
Autores: Farbod Golnabi Dowlatshahi  
Miguel Ángel Martínez Ibáñez

Revisor: Pablo de la Cruz Murie

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia







## SÍNDROME DE DRESS POR ALOPURINOL EN PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO IV

Autores: Farbod Golnabi Dowlatshahi  
Miguel Ángel Martínez Ibáñez

Revisor: Pablo de la Cruz Murie

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**

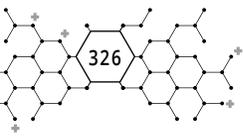
PALABRAS CLAVE: DRESS, alopurinol, eosinofilia, toxicodermia.

### ANTECEDENTES

Mujer de 75 años sin alergias medicamentosas conocidas, con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y dislipemia como factores de riesgo cardiovascular, en seguimiento por enfermedad renal crónica (ERC) estadio IV, miocardiopatía hipertrófica (NYHA de II-III), insuficiencia mitral moderada e hipertensión pulmonar severa. Actualmente anticoagulada con acenocumarol por fibrilación auricular (FA). Diagnosticada de carcinoma de mama ductal invasivo en 2008 que fue tratado con trastuzumab en mayo de 2010. Anemia multifactorial de meses de evolución con ferropenia y sangre oculta en heces positiva (en tratamiento actual con hierro IV y epoetina beta).

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA

A su ingreso se objetiva marcada reacción urticariforme (exantema generalizado en tronco, extremidades y cuero cabelludo con afectación de los labios). La auscultación cardiopulmonar evidenció tonos rítmicos con soplos sistólicos. En el hemograma se observaron valores bajos en el número de hematíes, en la



hemoglobina y en el hematocrito. En cambio, el número de eosinófilos era alto. En cuanto a la función renal, se obtuvo un valor alto de creatinina sérica, evidenciándose la reagudización de la ERC.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL AL ALTA

- Toxicodermia secundaria a alopurinol (Síndrome de DRESS).
- ERC estadio IV, reagudizada en este contexto.

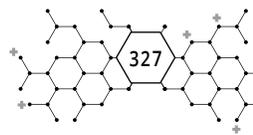
## DIAGNÓSTICO SECUNDARIO AL ALTA

- FA paroxística.
- Anemia multifactorial (pérdidas digestivas, ERC IV).
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Estenosis aórtica severa sintomática.
- Infección del tracto urinario por *E. coli* resuelta.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA CON LA HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Mujer que tras haber consultado por eritema generalizado a servicio de urgencias de atención primaria se le indicó tratamiento con prednisona y dexclorfeniramina. No mejoró e ingresó con diagnóstico de urticaria secundaria a fármacos. Se orientó el diagnóstico a una probable toxicodermia por rash cutáneo, fiebre y eosinofilia. Debido a la urgencia y a la evolución del cuadro clínico se priorizó instaurar tratamiento con corticoides sobre la realización de biopsia.

Durante la anamnesis y la búsqueda en historia clínica del agente desencadenante de la toxicodermia, se pudo constatar una secuencia temporal plausible en relación a la toma de alopurinol y la aparición de la reacción adversa. El medicamento había sido prescrito un mes antes por presentar niveles altos de ácido úrico con el objetivo de frenar la progresión de la ERC. Finalmente se decidió suspender al no ser medicación indispensable para la cardiopatía del paciente a la espera de evolución.



Debido a la anemia y a los valores bajos de la serie roja, se transfundieron concentrados de hematíes con la consiguiente recuperación y se estabilizó la función renal. Se registraron episodios febriles de hasta 38,5 °C que fueron controlados con paracetamol IV. La dermatosis alérgica general acompañada de prurito se mantenía a pesar de la dexclorfeniramina y metilprednisolona pautadas. Las lesiones cutáneas seguían sin grandes cambios. Se trataba de lesiones eritematosas que afectaban sobre todo al tronco y a la cara. En el labio inferior se apreciaban lesiones ecematosas.

Los eosinófilos, las transaminasas y la PCR aumentaron. La triada de afectación hepática, lesiones cutáneas y fiebre se asoció a probable síndrome de DRESS por alopurinol. En consecuencia, duplicaron la dosis diaria de metilprednisolona.

Se solicitó la serología del herpesvirus humano 6 (HHV-6) resultando ser negativa y se empezaron a monitorizar las enzimas hepáticas. La ecografía abdominal solicitada no reflejó ningún hallazgo significativo.

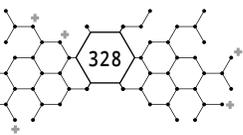
Más adelante, la dexclorfeniramina alivió el prurito de forma considerable. Disminuyeron los valores de GOT, GPT, PCR y de eosinófilos y se redujo la dosis de metilprednisolona. Se recomendó la hidratación cutánea del paciente al persistir prurito cutáneo leve.

Se resolvió de manera casi completa el cuadro cutáneo, con la consiguiente prescripción de la pauta descendente de metilprednisolona hasta que la paciente se le dio de alta. En su domicilio siguió la toma de corticoides orales, disminuyendo la dosis semanalmente hasta suspender el tratamiento.

Anteriormente a la mejoría, se sospechó de un posible síndrome hipereosinofílico ante la pronunciada eosinofilia. Sin embargo, el diagnóstico se orientó a una toxicodermia medicamentosa al no persistir elevados el número de eosinófilos al menos durante 6 meses y por haber disminuido al haber recibido tratamiento.

El informe de anatomía patológica confirmó la toxicodermia por alopurinol (lesión tipo eritema multiforme). La reacción adversa queda reflejada en los próximos informes clínicos como alergia medicamentosa.

Días previos al alta la paciente experimentó angina hemodinámica con cambios dinámicos en el electrocardiograma y troponinas positivas, presentando los siguientes valores en serie: 59 pg/mL, 95 pg/mL, 129 pg/mL y 190 pg/mL. Se le administró una dosis de 5 mg de bisoprolol por situación inestable. Una vez

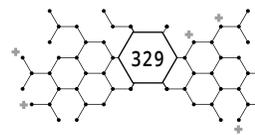


estabilizada, aunque con tendencia leve a taquiarritmia, se optimizó la pauta del betabloqueante a 5 mg por la mañana y 2,5 mg por la noche. Se diagnosticó una FA con respuesta ventricular rápida.

Las siguientes tablas muestran la evolución de los parámetros analíticos y pautas del tratamiento farmacológico más reseñables del caso:

	23/10/2018	24/10/2018	25/10/2018	26/10/2018	29/10/2018
<b>Creatinina</b> (0,50 - 0,90 mg/dL)	2,80	2,63	*	2,69	2,48
<b>Ácido úrico</b> (2,4 - 5,7 mg/dL)	*	7,7	*	*	9,7
<b>GOT (5 - 32 U/L)</b>	*	24	*	*	108
<b>GPT (5 - 33 U/L)</b>	*	33	*	*	137
<b>PCR</b> (0,00 - 0,50 mg/dL)	*	2,80	*	4,21	4,80
<b>Hematíes</b> (4,0 - 5,2 x 10 <sup>6</sup> /μL)	3,3	2,8	4,3	4,8	4,2
<b>Hemoglobina</b> (12,0 - 16,0 g/dL)	9,3	8,0	12,9	13,5	12,0
<b>Hematocrito</b> (36,0 - 46,0 %)	28,9	24,3	36,8	42,1	36,3
<b>Eosinófilos (0,00 - 0,50 x 10<sup>3</sup>/μL)</b>	0,88	0,81	1,43	2,13	4,05

	30/10/2018	31/10/2018	05/11/2018	07/11/2018	09/11/2018
<b>Creatinina</b> (0,50 - 0,90 mg/dL)	2,38	2,29	1,91	2,40	3,03
<b>Ácido úrico</b> (2,4 - 5,7 mg/dL)	*	10,2	10,7	*	*
<b>GOT (5 - 32 U/L)</b>	59	71	50	*	*
<b>GPT (5 - 33 U/L)</b>	137	169	140	*	*
<b>PCR</b> (0,00 - 0,50 mg/dL)	7,75	4,57	0,86	*	0,47



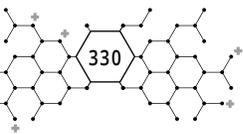
	30/10/2018	31/10/2018	05/11/2018	07/11/2018	09/11/2018
<b>Hematías</b> (4,0 – 5,2 x 10 <sup>6</sup> /μL)	3,5	3,8	4,4	4,2	3,8
<b>Hemoglobina</b> (12,0 – 16,0 g/dL)	10,0	11,0	12,6	12,1	11,2
<b>Hematocrito</b> (36,0 – 46,0 %)	30,0	32,9	37,9	35,7	32,8
<b>Eosinófilos</b> (0,00 – 0,50 x 10 <sup>3</sup> /μL).	0,46	0,27	0,11	1,53	0,00

	23/10/2018	25/10/2018	29/10/2018	31/10/2018	02/11/2018	05/11/2018
<b>Metilprednisolona IV</b>	40 mg/12h	60 mg/24h	40 mg/8h	30 mg/8h	20 mg/8h	20 mg/12h

## DISCUSIÓN

El síndrome de DRESS trata de una reacción medicamentosa que cursa con eosinofilia y síntomas sistémicos. Es rara, pero potencialmente mortal. Induce una reacción de hipersensibilidad que incluye erupciones cutáneas, anomalías hematológicas (además de la citada eosinofilia también una linfocitosis atípica), linfadenopatías, malestar, fiebre de entre 38-40 °C y diferentes órganos internos tales como el hígado (en un 60-80% de los casos), riñón y pulmón se ven afectados. En caso de los pulmones, el paciente presenta disnea, radiografías de tórax anormales e hipoxemia. Por otro lado, si el síndrome afecta a los riñones, los signos más comunes son una creatininemia alta, proteinuria y hematuria. Este síndrome puede implicar una gran variedad de manifestaciones clínicas y, por lo tanto, no hay un criterio claro sobre el diagnóstico (1).

El origen del síndrome ocurre en gran parte por la fuerte respuesta inmune contra el fármaco en cuestión. De entre todas las reacciones cutáneas a fármacos, el síndrome de DRESS es el que activa de forma más potente las células T que van dirigidas al fármaco culpable. Las células T que se activan y proliferan son tanto CD8 como CD4. Generalmente, la erupción cutánea y la afectación visceral se resuelven gradualmente una vez retirado el medicamento causante de DRESS. El tiempo de recuperación se alarga de seis a nueve semanas. En un 20% de los casos, la enfermedad puede persistir durante varios meses con continuas recaídas. La clínica se mantiene durante más tiempo en



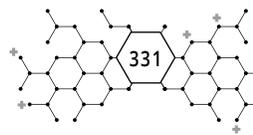
caso de que existan factores tales como afectación hepática grave y la presencia de linfocitosis atípica (1).

Una característica importante del síndrome es que tiene una aparición tardía. Pueden pasar entre dos a ocho semanas desde que el cuerpo entra en contacto con el medicamento hasta que aparece la enfermedad. En el caso clínico, la paciente experimenta la sintomatología del síndrome aproximadamente un mes de empezar a tomar el alopurinol, uno de los fármacos más frecuentemente asociados al síndrome. Este fármaco, junto con su metabolito oxipurinol, inhibe la xantina oxidasa, la enzima responsable de la conversión de xantina a ácido úrico. El fármaco interfiere en el catabolismo de purinas, disminuyendo la producción de ácido úrico sin interrumpir la biosíntesis vital de purinas (1,2). Se revisó el historial farmacoterapéutico del paciente como parte de la validación farmacéutica con el fin de detectar posibles fármacos prescritos que estuviesen asociados a la aparición de este síndrome. Para ello, de forma previa, se elaboró un listado (Tabla 1) con los principales medicamentos potencialmente implicados (1, 3, 4), entre los que aparece el alopurinol, como único fármaco registrado en historial farmacoterapéutico.

Frecuentemente asociados	Ocasionalmente asociados
Alopurinol	Fenindiona
Carbamazepina	Fluindiona
Lamotrigina	Antibióticos betalactámicos
Fenitoína	Nevirapina
Sulfasalazina	Olanzapina
Vancomicina	Oxcarbazepina
Minociclina	Ranelato de estroncio
Dapsona	Telaprevir
Sulfametoxazol	Lenalidomida
	Fenobarbital

**Tabla 1.**

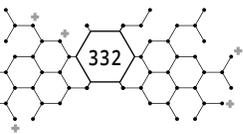
El síndrome se caracteriza por las recaídas que se pueden sufrir a pesar de interrumpir el medicamento causante de este. Estudios respaldan que el DRESS se asocia con la reactivación del grupo de los virus herpes (tipo 6, 7, Epstein-Barr



(EBV) y citomegalovirus (CMV)). En un estudio, de 40 pacientes que padecieron DRESS, EBV, HHV-6 y HHV-7 fueron reactivados en 29 de ellos (1,5).

La afectación renal, que se manifiesta como nefritis intersticial aguda, ocurre en 10 a 30 por ciento de los casos de DRESS, con mayor frecuencia en aquellos inducidos por alopurinol. La edad avanzada y las alteraciones preexistentes de la función renal pueden ser factores predisponentes (1).

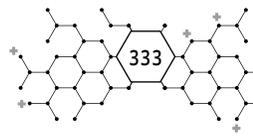
En caso de sospecha de un síndrome de DRESS, como punto fundamental, hay que identificar y suspender el medicamento que puede estar causándolo. Como profesional sanitario, hay que notificar la sospecha de la reacción adversa como punto fundamental para asegurar una correcta farmacovigilancia. Se sugiere no prescribir nueva medicación durante un DRESS, si fuera posible. Cuando un paciente es potencialmente dañado por la reacción cutánea provocada, en la mayoría de los casos debe ser hospitalizado requiriendo fluidos, electrolitos y soporte nutricional. Como punto adicional, hay que tratar la piel con emolientes y mantener al paciente en un ambiente cálido y húmedo. Para inflamación de piel y prurito, mejor emplear corticoides tópicos a los sistémicos. Si un paciente no tiene afectación sistémica grave y solo ha presentado una ligera subida de las transaminasas, puede ser tratado sintomáticamente. En caso de que exista fallo hepático agudo, la única solución efectiva sería el trasplante. A diferencia de la afectación hepática, si existe afectación renal o pulmonar, sí que estaría indicado el uso de corticoides sistémicos a unas dosis moderadas-altas (0.5-2 mg/kg/día de prednisona). La administración tiene que ser lo suficientemente alargada en el tiempo (alrededor de ocho a doce semanas) e ir disminuyendo la dosis poco a poco para evitar las recaídas. El uso de corticoides sistémicos no ha sido evaluado por ensayos aleatorizados. Sin embargo, existe un consenso general entre los expertos para tratar el DRESS con estos corticoides, sobre todo cuando existe afectación renal y pulmonar (1). Existen unos pocos casos publicados en los que se usó la ciclosporina vía oral, resolviendo el síndrome en poco tiempo. Por ello, se ha establecido como tratamiento de segunda elección en caso de que el paciente no respondiera a los corticoides sistémicos o los tuviera contraindicados (6,7). No hay estudios que hayan evaluado el tratamiento del síndrome asociado a HHV-6 o CMV con antivirales tales como ganciclovir, foscarnet o cidofovir. Dada la alta toxicidad de estos agentes y de la resolución espontánea del síndrome, no se recomienda su uso. Sin embargo, puede estar indicado en pacientes que padezcan DRESS y en los que se haya probado la reactivación del virus, con posibles complicacio-



nes que esta conllevaría (encefalitis, hemofagocitosis o colitis erosiva severa). Las inmunoglobulinas IV no están recomendadas para tratar este síndrome ya que no existe la suficiente evidencia como para garantizar su beneficio (8,9). Por lo tanto, y en vista a la evolución favorable de la paciente, no fue necesario emplear las posibles alternativas a la corticoterapia. La monitorización de estos pacientes es indispensable: desde la observación de posibles reacciones cutáneas a datos de laboratorio de interés (1).

## CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO AL CASO

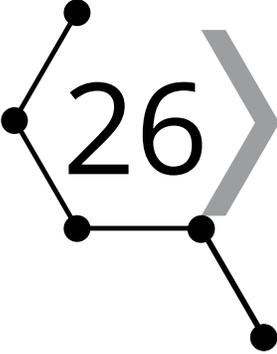
- Notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la reacción adversa (Síndrome de DRESS) como consecuencia de la toma de alopurinol, facilitando todos los datos necesarios para que quede registrado y sirva como fuente de información para futuros usos.
- Seguimiento de la evolución de marcadores biológicos (hemograma, plaquetas, creatininemia, enzimas hepáticas) y validación en paralelo de la medicación pautada al paciente durante el ingreso hospitalario.
- Creación de una alerta de medicación imputable a síndrome de DRESS, a evitar su prescripción ante la posibilidad de futuros ingresos, en programa de prescripción electrónica.
- Revisión del historial farmacoterapéutico de semanas previas al ingreso para descartar el consumo anterior de otros medicamentos conocidos por su asociación con este síndrome y elaboración de un listado con los principales medicamentos implicados, así como aquellos que pudieran actuar como factor agravante del mismo según los casos publicados.
- Se evaluaron posibles propuestas de asociaciones al tratamiento inicial para diferentes escenarios de evolución del paciente.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mockenhaupt M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on May 08, 2020.).
2. Allopurinol: Drug information Lexicomp. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on May 08, 2020.).
3. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., Liss Y., Chu C.Y., Creamer D., et al: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169: pp. 1071-10.
4. Cacoub P., Murette P., Descamps V., et al: The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011; 124: pp. 588-597
5. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010; 2:46ra62.
6. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005; 64:155.
7. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *JAMA Dermatol* 2016; 152:1254.
8. Joly P, Janela B, Tetart F, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012; 148:543.
9. Singer EM, Wanat KA, Rosenbach MA. A case of recalcitrant DRESS syndrome with multiple autoimmune sequelae treated with intravenous immunoglobulins. *JAMA Dermatol* 2013; 149:494.





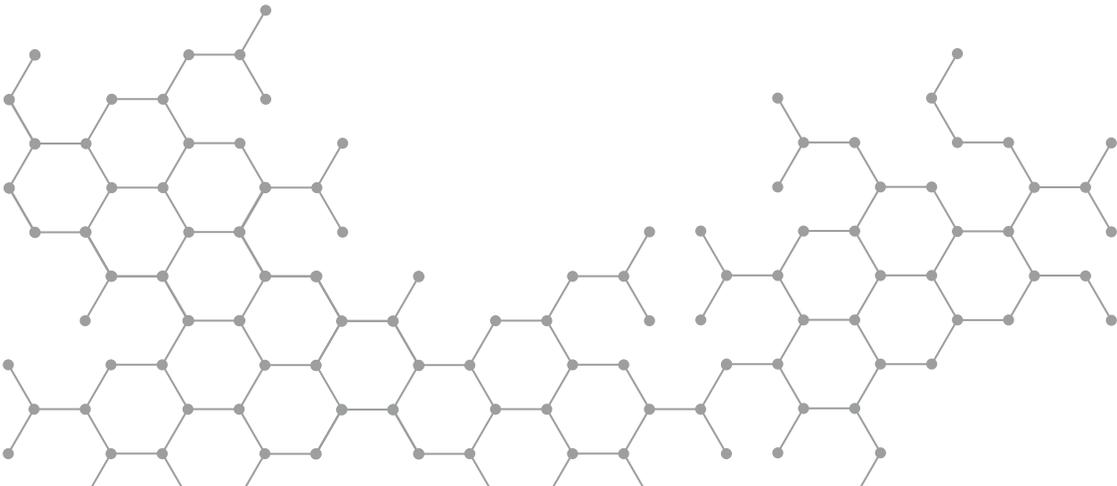
26 CASO  
CLÍNICO

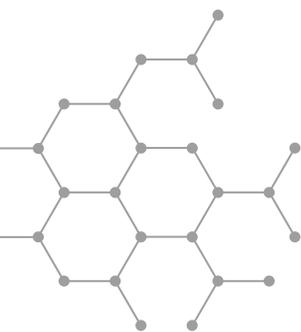
PRUEBAS CUTÁNEAS EN PACIENTE CON  
SÍNDROME DE LYELL SECUNDARIO A  
SORAFENIB

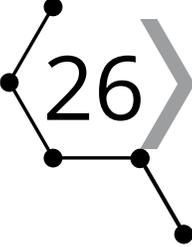
Autores: Miguel Ángel Martínez Ibáñez  
Farbod Golnabi Dowlatshahi

Revisora: Amparo Bosó Ribelles

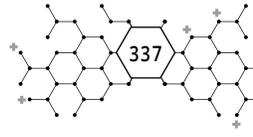
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia







# CASO CLÍNICO



## PRUEBAS CUTÁNEAS EN PACIENTE CON SÍNDROME DE LYELL SECUNDARIO A SORAFENIB

Autores: Miguel Ángel Martínez Ibáñez  
Farbod Golnabi Dowlatshahi

Revisora: Amparo Bosó Ribelles

**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia**

PALABRAS CLAVE: toxicodermia, Sorafenib, Síndrome de Lyell, Pruebas cutáneas.

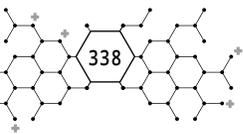
### ANTECEDENTES

Hombre de 77 años sin alergias medicamentosas conocidas. Diabetes mellitus tipo 2 e Hiperlipemia. Tiroidectomía radical por carcinoma papilar de tiroides. Recidivas locales y ganglionares tratadas con cirugía y dosis ablativas de  $I^{131}$  en 3 ocasiones con dosis total de 450 mCi, última con rastreo negativo. Metástasis pulmonares estables.

### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

#### **PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO: REACCIÓN ADVERSA A SORAFENIB COMO SÍNDROME DE LYELL**

El paciente ingresó tras la quinta dosis de sorafenib con signos de toxicodermia y mucositis grado 3. La toxicodermia se manifestó como exantema generalizado maculoso y no pruriginoso acompañado de fiebre de 2 días de evolución. Durante el ingreso se le realizaron diversas pruebas serológicas (CMV, VEB, Par-



vovirus B19), endoscopia y biopsia de las lesiones cutáneas. Recibió tratamiento con metilprednisolona a dosis altas, antibioticoterapia empírica con vancomicina y piperacilina-tazobactam, así como curas de las ampollas dérmicas con crema de betametasona y gentamicina. La biopsia cutánea reveló imagen morfológica compatible con toxicodermia. Tras descartar exantema viral fue diagnosticado de probable Síndrome de Lyell secundario a sorafenib. Esta reacción adversa está documentada en ficha técnica y clasificada como rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) (1).

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Principal: Síndrome de Lyell secundario a tratamiento con sorafenib.
- Secundarios: Carcinoma papilar de tiroides estadio IV. Metástasis a nivel óseo, adenopático y pulmonar. Lesiones quísticas hepáticas bilobulares.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

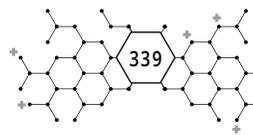
Tratamiento crónico: levotiroxina 125  $\mu\text{g}$ , captopril 50 mg y candesartán 8 mg.

Tratamiento de la enfermedad metastásica en primera línea con sorafenib 200 mg cada 12 horas desde mediados de mayo de 2019. Suspensión del tratamiento en junio de 2019 por síndrome de Lyell.

Reevaluación de la enfermedad metastásica en septiembre de 2019 con progresión de enfermedad a nivel óseo, adenopático y pulmonar. Inicio de nueva línea de tratamiento con lenvatinib 24 mg (en pauta ascendente) y ácido zoledrónico en noviembre de 2019 hasta la actualidad.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras tomar quinta dosis de sorafenib, el paciente ingresa en mayo de 2019 con toxicodermia grado 3 diagnosticada como síndrome de Lyell por anatomía patológica. Fue dado de alta en junio de 2019 con la suspensión del tratamiento



con sorafenib a la espera de su recuperación y de las pruebas de alergia. Las pruebas cutáneas con parche fueron negativas tanto para sorafenib como para lenvatinib. Se inició una pauta ascendente de lenvatinib además de ácido zoletrónico, consiguiendo actualmente respuesta completa pulmonar, parcial en adenopatías y respuesta mixta ósea (parcial en lesiones conocidas y aparición de nuevas lesiones).

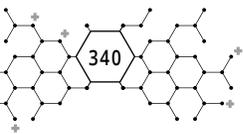
## DISCUSIÓN

El síndrome de Lyell o Necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una afección cutánea poco frecuente producida hasta en el 95 % de los casos por la ingestión de medicamentos tales como antiepilépticos, sulfamidas, aminopenicilinas, ciertas familias de antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol y antitumorales como los inhibidores de tirosin quinasas (2). El síndrome de Lyell se diferencia del síndrome de Stevens-Johnson principalmente en la superficie corporal afectada, siendo mayor del 30% en NET y menor del 10% en el segundo. Se caracteriza por inflamación cutánea generalizada y desprendimiento de piel y mucosas, con una tasa de mortalidad que puede alcanzar el 40% en algunos casos (3). La necrosis y desprendimiento de la epidermis se produce por la apoptosis de queratinocitos inducida por un mecanismo inmune, con origen genético en algunas poblaciones étnicas. Los principales inductores de la apoptosis son las células T CD8+, junto con las células natural killer (4). El componente genético se ha asociado con el HLA B12 y HLA B\*1502 (3). Se han propuesto los siguientes mecanismos en la patogenia de la NET:

- a) Reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV.
- b) Citotoxicidad contra los queratinocitos mediada por alguna sustancia linfocítica.
- c) Reacción de hipersensibilidad tipo II o citotóxica.
- d) Necrólisis no mediada inmunológicamente.

Todos ellos junto con una predisposición a la infección o cierta susceptibilidad genética, son los considerados actualmente en la patogenia de la NET (4).

El tratamiento farmacológico del mismo es controvertido debido a su baja incidencia, teniendo como objetivo reducir la reacción inmunológica que desencadena el cuadro clínico. Se utilizan, principalmente, corticoesteroides sistémicos,



inmunoglobulinas intravenosas y ciclosporina (5). En cuanto a los corticoesteroides, la posibilidad de aumentar procesos infecciosos hace que sean poco utilizados. Como tratamiento no farmacológico es importante el cuidado ocular para prevenir secuelas que pueden alcanzar la ceguera, además de la hidratación del paciente cuya pérdida insensible de agua puede alcanzar los 3 litros diarios con un 50% de superficie corporal afectada (5).

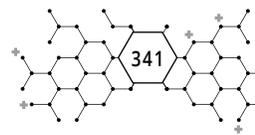
Debido a los antecedentes del paciente tras exposición a sorafenib y la necesidad de continuar el tratamiento para su enfermedad de base, nos consultan desde los servicios de Oncología y Alergia la posibilidad de realización de pruebas cutáneas con sorafenib y con lenvatinib (como posible alternativa).

Las pruebas con parche son las pruebas cutáneas de más bajo riesgo para el paciente, por delante del *prick test* o el test intradérmico (6). Se acordó junto con Alergia las concentraciones a testar en base a la bibliografía consultada (6,7) y la disponibilidad de fármaco. Los parches necesarios para la prueba fueron elaborados como fórmulas magistrales por el servicio de Farmacia, a las siguientes concentraciones:

Fármaco	Concentración del parche
SORAFENIB	0,1%
	1%
	10%
LENVATINIB	0,1%

Los parches se elaboraron en CFLV a partir de comprimidos de Nexavar® y Lenvima® utilizando como vehículo vaselina filante y propilenglicol como humectante (7). Como soporte del parche se utilizó un sistema Finn Chamber® para su adhesión a la parte posterior de la espalda del paciente, donde se realizan habitualmente este tipo de pruebas (6). Se envasó adecuadamente para asegurar un transporte seguro desde la Farmacia a las consultas de Alergia.

Dichas concentraciones son las recomendadas para la realización de este tipo de pruebas en pacientes que han sufrido una reacción adversa cutánea grave supuestamente desencadenada por el fármaco a estudiar (6). De esta forma se utilizan dosis ascendentes hasta obtener un resultado positivo. Para estas pruebas se coloca el parche en la parte superior de la espalda realizando lecturas del mismo a los 20 minutos, 48 horas y 92 horas de su aplicación.



El día 25/10/2019 se realizó dicha prueba, dando como resultado **negativo** a la exposición a ambos parches. Dado que estas reacciones son selectivas de fármaco, el servicio de Alergia consideró que se podía utilizar lenvatinib pero con una pauta posológica ascendente que inicia el 29/11/2019.

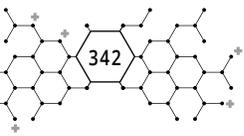
Nº de toma	% de la dosis	Intervalo posológico
1ª	10	48 horas
2ª	20	48 horas
3ª	50	48 horas
4ª	100	Intervalo habitual

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Revisión bibliográfica de la literatura publicada relacionada con el tema.
- Consulta y revisión de las características de los productos y medicamentos empleados.
- Elaboración y dispensación de los parches de lenvatinib siguiendo las recomendaciones publicadas (6,7).
- Información sobre manipulación de medicamentos al personal implicado de las consultas de Alergia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_es.pdf)
2. Cid Conde L, Novoa Fernández B, Padrón Rodríguez B. Necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) secundaria a alopurinol. Farmacia Hospitalaria. 2009;33(4):229-230.
3. Reynoso DC, Villagrán PM, Rodríguez MN, *et al.* Abordaje terapéutico del síndrome de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Brocq-Lyell). Dermatología Rev Mex. 2009;53(6):288-294.



4. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, *et al.* Necrosis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(4):499-508.
5. Borregón Nofuentes P, Suárez Fernández R. Urgencias en dermatología. *Piel. Formación continuada en dermatología.* 2012; 27(10): 570-580.
6. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, *et al.* Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact dermatitis.* 2001; 45: 321-328.
7. Ikeda M, Fujita T, Mii S, *et al.* Erythema Multiforme Induced by Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(9)820–824.



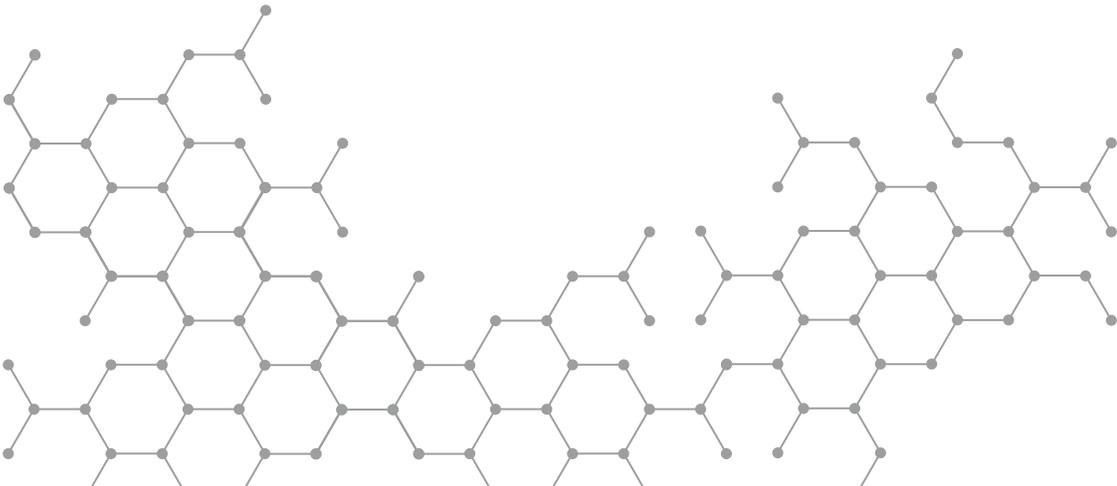
27 CASO  
CLÍNICO

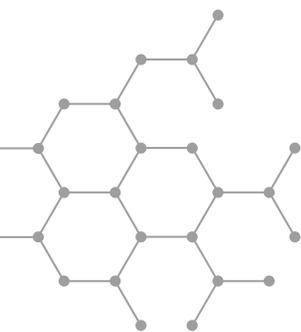
## ALOPECIA UNIVERSAL SECUNDARIA A SÍNDROME DE SJÖGREN

Autores: Javier Ibáñez Caturla  
Pilar Pacheco López

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**





## ALOPECIA UNIVERSAL SECUNDARIA A SÍNDROME DE SJÖGREN

Autores: Javier Ibáñez Caturla  
Pilar Pacheco López  
Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

PALABRAS CLAVE: alopecia universal, tofacitinib, Sjögren.

### ANTECEDENTES

Paciente de 45 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni factores de riesgo cardiovascular. Intolerancia a metoclopramida por extrapiramidalismo. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria. No hábitos tóxicos. Perimenopausia, en seguimiento por Ginecología. Antecedentes Familiares: dermatitis atópica.

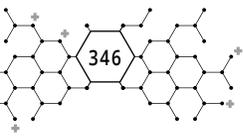
### PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

#### AL DIAGNÓSTICO

Exploración Física: Alopecia universal. Pérdida de vello del cuero cabelludo, púbico, pestañas y cejas. No artritis. No lesiones cutáneas, salvo acné quístico leve en mentón.

Pruebas oftalmológicas: Test de Schirmer < 5 mm en ambos ojos.

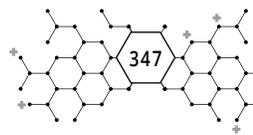
Estudio bucal: test funcionales (drenaje a los 5 minutos y TSG1) normales, en



la biopsia de glándula se aprecia infiltración linfocítica focal, pero < de 1 foco / 4 mm<sup>2</sup>, sin granulomas; leve atrofia acinar y leve fibrosis intersticial.

Marcadores autoinmunidad		
Parámetro	Valor	VR
Anticuerpos Anti-nucleares (ANA)	Positivo 1/640	
Patrón ANA	Moteado	
Anticuerpos Anti-Ro/SSA	>240 * (Positivo)	0 - 7 U/ml
Anticuerpos Anti-La/SSB 15	24 * (Positivo)	0 - 7 U/ml
Anticuerpos Anti-U1-RNP	0,9 (Negativo)	0 - 5 U/ml
Anticuerpos Anti-Topoisomerasa (Scl70)	0 (Negativo)	0 - 7 U/ml
Anticuerpos Anti-Sm	0,8 (Negativo)	0 - 5 U/ml
Anticuerpos Anti-Jo-1 0	0 (Negativo)	0 - 7 U/ml
Anticuerpos Anti-Cardiolipinas (IgG)	0.7 (Negativo)	0 - 40 U-GPL/ml
Anticuerpos anti-Cardiolipinas (IgM)	1 (Negativo)	0 - 40 U-MPL/ml
Anticoagulante lúpico	Negativo	
Anticuerpos Anti-Beta 2 - Glicoproteína	1,1 (Negativo)	0 - 7 GPL-U/ml
Anticuerpos Anti-Tiroperoxidasa	1,2 (Negativo)	0,0 - 25,0
Anticuerpos Anti-Tiroglobulina	12 (Negativo)	0 - 40
Anticuerpos Anti-Centrómero	0 (Negativo)	0 - 7
Anticuerpos Anti-Ovario	Negativo	
Anticuerpos Anti-Transglutaminasa	1 (Negativo)	0 - 7 U/ml
ANOEs (Anticuerpos No Órgano Específico) Incluye AC Anti: Mitocondriales, Músculo Liso, LKM1, LC1, Célula Parietal Gástrica, Reticulina.	Negativo	

Marcadores hormonales		
Parámetro	Valor	VR (fase post-menopáusica)
TSH	1,177	0,55 - 4,78 uUI/ml
T4 libre	1,37	0,89 - 1,76 ng/dl
T3 libre	2,9	2,3 - 4,2 pg/ml
FSH	40,2	25-139 mUI/ml
LH	41,7	7-65 mUI/ml
Progesterona	0,18	<0,8 ng/ml
Testosterona	0,02	0 - 0,52 ng/ml
Cortisol basal	15,8	9,3 - 26,1 mcg/dl
Sulfato dehidroepiandrosterona	65,0	30,0 - 333,0 mcg/100ml



Resto de valores analíticos y bioquímicos (función hepática y renal, hemograma, proteinograma, lipoproteínas, coagulación) en valores de normalidad.

### **VALORACIÓN MES +4 TRAS INICIO DEL PROCESO ALOPÉCICO**

Exploración dermatológica: Sin mejoría. Desde el punto de vista de la piel no reúne ningún criterio de lupus.

### **VALORACIÓN MES +7**

Exploración física y dermatológica: nada de repoblación, puntos amarillos, algún punto negro. Criterios síndrome de Sjögren: 4/6. Diagnóstico positivo.

### **VALORACIÓN NEUROLÓGICA MES +8**

Estudio neurológico: Exploración normal.

Neurofisiología: El estudio electroneurográfico de las conducciones periféricas es normal.

### **VALORACIÓN MES +9**

Exploración física y dermatológica: A la dermatoscopia se observa algún punto negro en zona interparietal y occipital. Apenas se aprecia repoblación.

### **VALORACIÓN MES + 17**

Exploración física y dermatológica: desarrollo de vello en cara y cuero cabelludo.

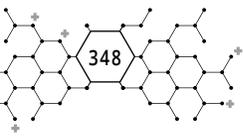
Analítica (bioquímica, función hepática y renal, lipoproteínas, coagulación) en valores de normalidad.

## **DIAGNÓSTICO**

### **DIAGNÓSTICO PRINCIPAL**

Alopecia universalis.

Síndrome de Sjögren.



## DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS

Síndrome ansioso-depresivo.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### TRATAMIENTO DERMATOLÓGICO TÓPICO Y SISTÉMICO PARA LA ALOPECIA

*Al diagnóstico:*

Deflazacort 30 mg.

Prednisona en pauta descendente (dos tandas).

Minoxidil al 5% tópico (mala tolerancia por reacción local).

Mometasona tópica.

*A los 3 meses tras el diagnóstico:*

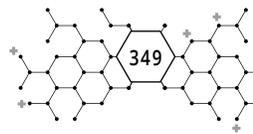
Ezetimiba/simvastatina 10 mg/40 mg (tratamiento fuera de ficha técnica).

Difenciprona tópica 2% (concentración variable) durante 48 h semanal.

Lágrimas artificiales.

### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR (INICIADO 5 MESES TRAS EL INICIO DEL PROCESO ALOPÉCICO)

	+5 meses	+6 meses	+8 meses	+11 meses	+13 meses - actualidad
Hidroxicloroquina 200 mg/día	X	X	X	X	X
Dexametasona 5 mg (0.1 mg/kg) 2 días/semana consecutivos		X	X	X	
Calcio/colecalciferol 600 mg/1000 UI c/12h		X	X	X	
Omeprazol 20 mg		X	X	X	
Tofacitinib 5 mg c/12h					X
Metotrexato 10 mg vo semanal		X			
Metotrexato 15 mg sc semanal			X		
Ácido fólico 5 mg (al día siguiente de MTX)		X	X		



## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANSIOSO-DEPRESIVO (DESDE EL INICIO)

Fluoxetina 20 mg.

Lorazepam 1 mg.

## TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Gabapentina 200 mg cada 12 h.

Nervala® (complemento nutricional) 1 cápsula diaria durante 2 meses.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

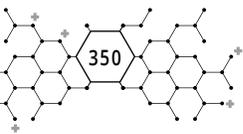
El proceso patológico de la paciente comienza con el desarrollo de placas de alopecia areata extendidas a lo largo del cuero cabelludo. Atendida por un hospital privado, comienza el tratamiento con corticoides sistémicos en pauta descendente (dos tandas de prednisona-deflazacort) y minoxidil al 2% tópico. Pese a una leve mejoría inicial, evoluciona a alopecia universal en menos de un mes. El minoxidil fue mal tolerado y provoca reacción local.

Requiere atención médica por dolor cervical y vértigos asociados en diciembre de 2018, resuelto satisfactoriamente en urgencias con antieméticos y analgésicos.

Tras 3 meses de tratamiento, acude para comenzar el seguimiento por parte de Medicina Interna y Dermatología del hospital comarcal de referencia. Se valora la caída de pelo, observándose pérdida completa del mismo en áreas capilar y púbica, pestañas y cejas. Se detectan autoanticuerpos, así como sequedad de mucosas ocular y bucal, que sugieren patología autoinmune a filiar; en primera instancia se sospecha de lupus eritematoso sistémico (LES) por reunir criterios clínicos.

De mutuo acuerdo con la paciente, se decide no iniciar el tratamiento inmunosupresor sistémico para la alopecia, y se comienza un tratamiento dermatológico con difenciprona tópica semanal, así como ezetimiba/simvastatina oral (tratamiento fuera de ficha técnica). Es derivada al servicio de Medicina Interna de nuestro hospital para el estudio y el tratamiento de su patología autoinmune.

Los hallazgos de autoinmunidad (ANA positivo con patrón moteado 1/640, anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos, con el resto de autoanticuerpos negati-



vos), unidos a los síntomas de sequedad de mucosas (test de Schimer  $< 5$  mm en ambos ojos y necesidad de uso de lágrimas artificiales), y sialoadenitis linfocítica focal en biopsia de glándula salivar cumplen los criterios para el diagnóstico de síndrome de Sjögren. El resto de valores analíticos se encuentran en valores de normalidad, descartando otras patologías autoinmunitarias o afectación hormonal. A su tratamiento anterior se le añade la hidroxycloquina. Es de nuevo, un tratamiento en indicación no autorizada en ficha técnica, usado por la experiencia clínica y la autorización en otras patologías autoinmunes (LES y AR).

Tras 7 sesiones de tratamiento dermatológico, en el mes +7 se valora el crecimiento capilar, que continúa siendo nulo. Por ello se decide comenzar el tratamiento inmunosupresor con metotrexato más ácido fólico y pulsos semanales de dexametasona, unido a la hidroxycloquina. Previo al tratamiento, se solicitan serologías de VHC, VHB y prueba cutánea de TBC para evitar posibles recidivas infecciosas.

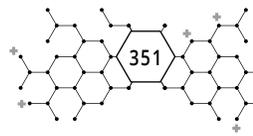
Este tratamiento inmunosupresor es muy mal tolerado; se describen vómitos, náuseas y mal estado general. Asimismo, se desarrollan disestesias faciales, en seguimiento por NRL y resueltas con gabapentina y Nervalá® (complemento nutricional). La neuropatía periférica puede aparecer como consecuencia del tratamiento con MTX o manifestarse como síntoma del Síndrome de Sjögren (SS). Por la alta incidencia de reacciones adversas y la ausencia de efecto del mismo se retira el tratamiento en el mes +11, manteniéndose únicamente la hidroxycloquina.

Dada la carencia de efectividad de las opciones terapéuticas empleadas, se solicita al servicio de Farmacia el tratamiento fuera de ficha técnica con tofacitinib. Tras la elaboración del informe y aprobación por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT), la paciente comienza con el fármaco en el mes +13. El fármaco fue bien tolerado, sin efectos adversos de importancia. Sufrió infección de vías respiratorias altas no complicada en el mes +15, que la paciente refiere como usuales en su contexto epidemiológico.

La valoración dermatológica del mes +17 muestra que el tratamiento ha sido efectivo, hallándose repoblamiento capilar en cuero cabelludo. Asimismo, se ha desarrollado vello en el resto de la cara.

El síndrome de Sjögren de la paciente se ha mantenido bajo control, no presentándose otras manifestaciones sistémicas de la patología.

La pérdida del cabello ha sido origen de importantes trastornos psicológicos en la paciente, ha desarrollado un síndrome ansioso-depresivo reactivo al pro-



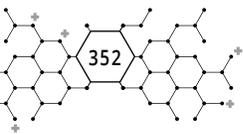
ceso alopécico; en baja laboral y seguimiento por Salud Mental y en tratamiento inicialmente con fluoxetina y lorazepam. Actualmente mejor controlado: se reincorporó al trabajo en enero 2020, en tratamiento con lorazepam.

## DISCUSIÓN

La alopecia, definida como la disminución o pérdida del cabello, es una afectación común que en ocasiones se encuentra asociada a diversas patologías. Un ejemplo es la alopecia areata (AA), una afección autoinmunitaria órgano-específica encuadrada dentro de las alopecias no cicatriciales. Dependiendo de su extensión, la AA puede presentarse: 1) en forma de placas localizadas de forma oval, la presentación más común, en más de un 90% de los casos; 2) como alopecia total, donde hay una pérdida completa del pelo del cuero cabelludo; 3) la alopecia universal, la presentación más grave, en la que la ausencia completa de vello se presenta también a lo largo de todo el cuerpo.

La prevalencia de la AA en la población mundial es desconocida, pero se estima entre un 0,1-0,2%, existiendo variabilidad entre etnias y áreas geográficas. Afecta en proporción similar a hombres y mujeres, típicamente entre edades de 15 a 40 años de edad (1). Se trata de una enfermedad de base fundamentalmente autoinmune, con factores genéticos predisponentes y ambientales que pueden actuar como desencadenantes. Su patogenia está relacionada con la pérdida del inmunoprivilegio del folículo piloso, el reclutamiento de linfocitos TCD8+ autoreactivos y la expresión de autoanticuerpos frente a antígenos foliulares, entre otros múltiples factores. Se ha descrito la asociación de la AA con diversas patologías autoinmunes, como diabetes tipo 1, vitíligo o lupus, siendo además factor de mal pronóstico de la enfermedad. En general, el pronóstico de la AA es incierto; entre el 14-25% de los pacientes progresarán a la pérdida total del cabello de la cabeza en un plazo medio aproximado de 2 años, del que solo se recuperarán un 10%.

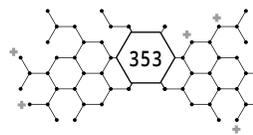
El manejo terapéutico de la AA es complejo; los tratamientos disponibles no han demostrado alterar el curso de la enfermedad y muy pocos han demostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe individualizar el tratamiento, de manera que comience con las opciones menos agresivas, intentando combinar distintos fármacos y evaluando su eficacia en un periodo mínimo de 3 meses. Algunas guías establecen como tratamientos de primera línea la administración



de corticoides locales e intralesionales, minoxidil tópico, así como inmunoterapia de contacto, un tratamiento local irritante con concentraciones variables de compuestos como la difenciprona o el ácido escuárico-dibutylester. Clasificados como segunda línea, encontramos una serie amplia de tratamientos: desde físicos (crioterapia, láser, luz UV con psoraleno) terapias tópicas (tretinoína, capsaicina, calcipotriol, prostaglandinas) o sistémicos (ezetimiba/simvastatina, corticoides sistémicos). En tercera línea, se hallan otros inmunosupresores, incluyendo MTX, sulfasalazina y ciclosporina, así como los inhibidores de la JAK (tofacitinib y ruxolitinib) (2). En casos severos, como el de esta paciente, en el que la afectación capilar sea mayor del 75%, algunos algoritmos proponen el uso de otros tratamientos sistémicos tras 6 meses sin datos de eficacia con el tratamiento de primera línea. Las pautas de MTX con corticoides muestran una tasa de repoblación en pacientes con alopecia total/universal que pueden ascender hasta un 64%. El MTX es, además, usado en algunas presentaciones del síndrome de Sjögren, la patología primaria que presenta la paciente (3).

El síndrome de Sjögren es un trastorno inmunitario caracterizado por destrucción linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas que muy a menudo produce sequedad ocular y bucal sintomática; puede asociarse a manifestaciones extraglandulares de gravedad, como neuropatías, vasculitis, nefritis o afectación pulmonar. El síndrome de Sjögren primario es la forma de presentación en el 50% de los pacientes, tiene una prevalencia estimada de 0.5-1% en la población general, siendo la segunda enfermedad inflamatoria más frecuente después de la artritis reumatoide (AR) (4). Tiene mayor incidencia en mujeres, tanto en la tercera década de la vida como después de la menopausia, el grupo de riesgo al que pertenece esta paciente. En al menos en la mitad de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren se observa algún tipo de manifestación cutánea, siendo comunes la xerosis (66%) y la púrpura hipergammaglobulinémica. La alopecia se ha descrito en grupos de pacientes. El tratamiento generalmente es sintomático (lágrimas y salivas artificiales) en la mayoría de los casos, optando por el uso de fármacos inmunosupresores para manifestaciones extraglandulares.

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, establecido según el Real Decreto 1015/2009, se limita a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del

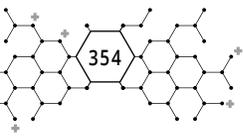


medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario (5). Este uso es de crucial importancia en enfermedades raras, en los que exista una ausencia de opciones terapéuticas efectivas. En el caso de la paciente, las patologías que padece no disponen de tratamientos indicados en ficha técnica. La mayoría de los FAME tradicionales empleados en AR y en LES se han utilizado como tratamientos fuera de indicación en el síndrome de Sjögren primario con resultados dispares. La hidroxicloroquina se ha empleado satisfactoriamente para tratar los síntomas musculoesqueléticos y constitucionales, al igual que en lesiones cutáneas no vasculíticas (6).

La combinación de ezetimiba/simvastatina, además de disminuir la producción endógena de colesterol mediante la inhibición de la HMG-CoA, bloquea también la producción de isoprenoides que actúan en la señalización de vías inflamatorias; posee efectos antiinflamatorios y inmunomoduladores. Su uso en AA es prometedor, con estudios que reportan efectividad hasta en el 73% de los pacientes (7), aunque en este caso no hubo repoblación capilar detectable.

Se solicitó a la CRFT, previo consentimiento informado, el uso del tofacitinib para el tratamiento de la alopecia universal, como fármaco fuera de indicación. El tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las quinasas de Janus (JAK); más concretamente inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Esto provoca la atenuación de las señales de transducción activadas por las interleucinas y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Las indicaciones para las que está autorizado este fármaco son artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa (8). Varios estudios prospectivos habían encontrado efectividad de este tratamiento tanto en comparación con el tratamiento oral e inmunoterapia de contacto (9), como en solitario (10), encontrándose repoblación en un 44-98% de los pacientes; la calidad de la evidencia encontrada era de tipo 2C.

La paciente no presentaba contraindicaciones del uso, como linfopenia, infecciones activas ni existencia de malignidad. Existía una alerta previa de precaución de uso por tromboembolismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular; se comprobó la ausencia de los mismos junto con el equipo prescriptor. A lo largo del tratamiento, la paciente no ha presentado efectos adversos destacables. En los últimos años se han realizado múltiples estudios con inhibidores de la JAK que muestran que se trata de fármacos potencialmente eficaces. Sin embargo, sus potenciales efectos adversos graves (tromboembolis-



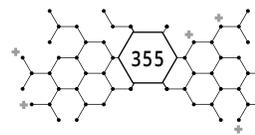
mo venoso, aumento del riesgo de linfomas, leucopenia e infecciones), aunque de baja incidencia, hacen que su uso deba reservarse a pacientes con presentaciones refractarias y extensas de la enfermedad.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Elaboración del informe farmacoterapéutico a la dirección médica y a la CRFT para la aprobación de tofacitinib, como uso en indicaciones distintas a las autorizadas en ficha técnica.
- Validación de pauta y esquema del tratamiento. Vigilancia de contraindicaciones junto al equipo médico prescriptor.
- Dispensación e información del tratamiento a la paciente en la consulta de pacientes externos del servicio de farmacia. Control de la adherencia al tratamiento.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia, seguridad y efectos secundarios en colaboración con el facultativo responsable. Revisión de interacciones con la medicación crónica.

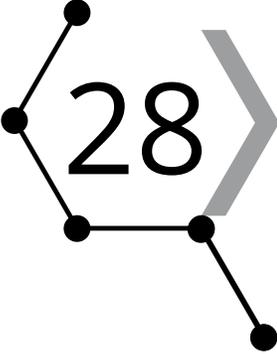
## BIBLIOGRAFÍA

1. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I, et al. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. Arch Argent Pediatr. 1 de diciembre de 2017;115(6):e404-11.
2. Lee S, Lee W-S. Management of alopecia areata: Updates and algorithmic approach. J Dermatol. noviembre de 2017;44(11):1199-211.
3. Guía clínica de Síndrome de Sjögren [Internet]. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/sindrome-sjogren/>
4. Paúl SCD, Franco CJV, Peñaranda LFP, Márquez JD. Síndrome de Sjögren: revisión clínica con énfasis en las manifestaciones dermatológicas. 2008;15(1):14.
5. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, número 174 de lunes 20 de julio de 2009.



6. Andrés Sánchez JL, Fernández Castro M, Del Campo Fontecha PD, Corominas H, Narváez García FJ, Gómez de Salazar JR, et al. SER recommendations on the use of biological drugs in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin.* diciembre de 2019;15(6):315-26.
7. Cervantes J, Jimenez JJ, DelCanto GM, Tosti A. Treatment of Alopecia Areata with Simvastatin/Ezetimibe. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2018;19(1):S25-31.
8. Ficha técnica Xeljanz 5 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT\\_1171178003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html)
9. Shin J-W, Huh C-H, Kim M-W, Lee J-S, Kwon O, Cho S, et al. Comparison of the Treatment Outcome of Oral Tofacitinib with Other Conventional Therapies in Refractory Alopecia Totalis and Universalis: A Retrospective Study. *Acta Derm Venereol.* 01 de 2019;99(1):41-6.
10. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. *Dermatol Basel Switz.* 2019;235(2):130-6.





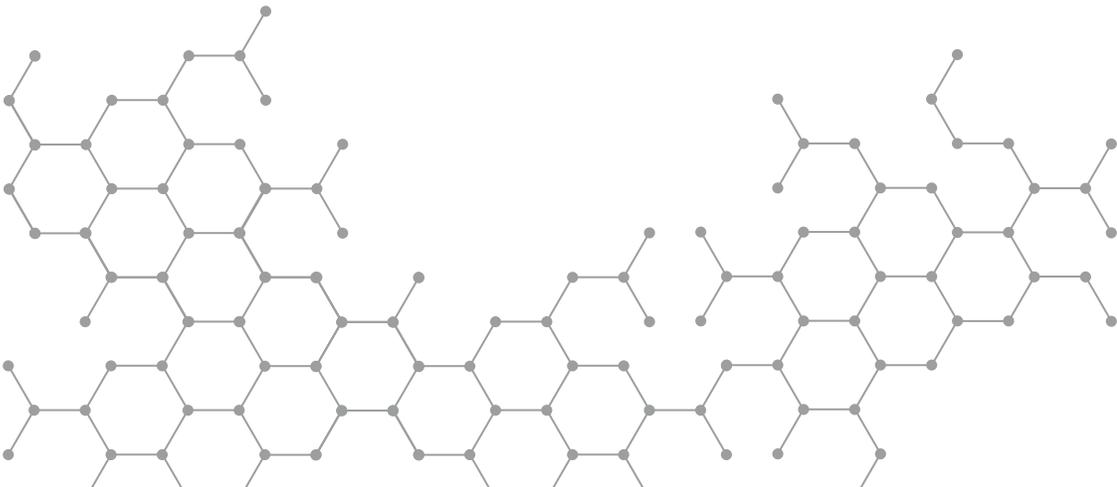
28 CASO  
CLÍNICO

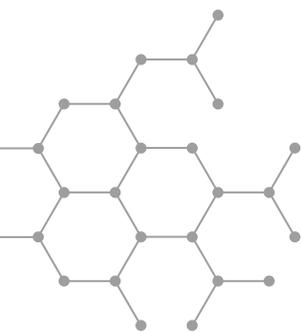
TRATAMIENTO CON L-ARGININA EN  
PACIENTE CON SOSPECHA DE SÍNDROME  
DE MELAS

Autores: Miguel Ángel Carvajal Sánchez  
María Antonia Meroño Saura

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**





## TRATAMIENTO CON L-ARGININA EN PACIENTE CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE MELAS

Autores: Miguel Ángel Carvajal Sánchez  
María Antonia Meroño Saura

Revisora: María Dolores Nájera Pérez

**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia**

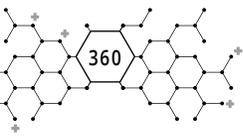
PALABRAS CLAVE: Arginina, Síndrome, MELAS, mitocondrial, neurología.

*Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.*

### ANTECEDENTES

Varón de 36 años sin alergias medicamentosas conocidas, en estudio por posible síndrome de MELAS. El paciente presenta diabetes Mellitus tipo 1b, enfermedad renal crónica con micro/macroalbuminuria, probable nefropatía diabética incipiente e hipoacusia severa desde los 26 años. Como factores cardiovasculares está diagnosticado de síndrome de Wolf-Parkinson-White y miocardiopatía hipertrófica.

Antecedentes neurológicos: en su último ingreso hospitalario el paciente consultó por cefalea frontal izquierda con déficit visual en ojo izquierdo. Se realizó un TAC en el que se objetivó accidente cerebrovascular isquémico agudo de



la arteria cerebral posterior (ACP) derecha y un electrocardiograma en el que se observó un ascenso del segmento ST con troponinas elevadas, por lo que fue diagnosticado de ictus del territorio de la ACP e ingresado en el servicio de neurología. Durante su estancia presentó un empeoramiento del campo visual, que fue corregido con la administración de sueroterapia intravenosa. Al alta se solicitó estudio genético para la confirmación de síndrome de MELAS.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

### URGENCIAS

Constantes: TA: 125/96 mmHg; T<sup>a</sup> 37,5 °C; FC 68 l.p.m.; Sat. O<sub>2</sub>: 98%.

Exploración neurológica: El paciente se encontraba consciente, orientado, con buen estado general y lenguaje fluente sin elementos de afasia. Conservaba la fuerza en las cuatro extremidades pero presentaba claudicación del miembro superior izquierdo al realizar ejercicio isométrico. Como anomalías mostraba alteración de la propiocepción de los miembros izquierdos, dismetría al realizar la prueba dedo-nariz con la mano izquierda y movimientos involuntarios de los dedos de la mano izquierda al realizar la prueba talón-rodilla homolateral.

Bioquímica Urgencias: Glucosa (74-100): 291 mg/dL; Creatinina (0,7-1,3): 0,75 mg/dL; Sodio (136-145): 138 mEq/L; Potasio (3,5-5,1): 4,4 mEq/L.

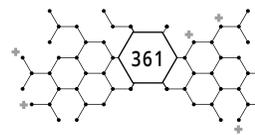
Hemograma Urgencias: Hemoglobina (12,5-17): 14,8 g/dL; Hematocrito (36-51): 44,8%; Volumen corpuscular medio (79-99): 95,1 fL; Hematíes ( $4,1 \times 10^3$ - $5,8 \times 10^3$ ):  $4,9 \times 10^6$ /uL; Plaquetas ( $135 \times 10^3$ - $400 \times 10^3$ ):  $274 \times 10^3$ /uL; Leucocitos ( $4 \times 10^3$ - $11 \times 10^3$ ):  $8,7 \times 10^3$ /uL; Neutrófilos (40-70): 74,5%; Linfocitos (18-44): 17,5 %; Monocitos (4,5-13): 7,3%; Eosinófilos (0-4): 0,3%.

Coagulación Urgencias: INR (0,8-1,25): 1,08; Actividad de Protrombina (70-120): 92,0%.

### *Imagen:*

TC simple de cráneo:

Lesión isquémica subaguda en región temporal posterior-occipital derecha, que ha aumentado de extensión con respecto a la presentada en su último in-



greso y que afecta a lóbulos parietal y temporal derechos. Se identifica pérdida de la diferenciación cortico-subcortical y colapso de los surcos adyacentes, compatible con lesión isquémica aguda/subaguda. Sistema ventricular centrado en línea media, estando colapsada el asta posterior del ventrículo lateral derecha.

Conclusión: Infarto parieto-temporo-occipital derecho subagudo, de mayor extensión respecto al estudio previo.

### INGRESO EN PLANTA

**Bioquímica:** Creatinina (0,7-1,3): 0,67 mg/dL; Sodio (136-145): 139 mEq/L; Potasio (3,5-5,1): 4,6 mEq/L.

**Hemograma:** Hemoglobina (12,5-17): 13,5 g/dL; Hematocrito (36-51): 37,5 %; Volumen corpuscular medio (79-99): 85,8 fL; Hematíes ( $4,1 \times 10^3$ - $5,8 \times 10^3$ ):  $4,4 \times 10^6$ /uL; Plaquetas ( $135 \times 10^3$ - $400 \times 10^3$ ):  $308,3 \times 10^3$ /uL; Leucocitos ( $4 \times 10^3$ - $11 \times 10^3$ ):  $7,65 \times 10^3$ /uL; Neutrófilos ( $2 \times 10^3$ - $8 \times 10^3$ ):  $4,40 \times 10^3$ /uL; Linfocitos ( $1 \times 10^3$ - $4,8 \times 10^3$ ):  $2,30 \times 10^3$ /uL; Monocitos ( $0,2 \times 10^3$ - $0,9 \times 10^3$ ):  $0,80 \times 10^3$ /uL; Eosinófilos: ( $0$ - $0,5 \times 10^3$ ):  $0,10 \times 10^3$ /uL.

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

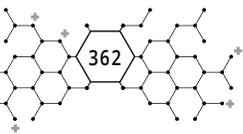
Infarto parieto-temporo-occipital derecho subagudo en paciente en estudio por probable síndrome de MELAS.

Diagnósticos secundarios: Diabetes mellitus tipo 1b, Síndrome de Wolf-Parkinson-White, miocardiopatía hipertrófica.

### HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

#### TRATAMIENTO CRÓNICO

Insulina Tresiba 10-0-0, Insulina Humalog 6-2-2, ramipril 2,5 mg 0-0-1, clopidogrel 75 mg 0-1-0, levetiracetam 500 mg/12h, L-arginina 3 g c/8h, coenzima Q10 10 mg c/8h, Becozyme C Forte 1 comp/8h, L-carnitina 1 g/8h.



## TRATAMIENTO EN URGENCIAS

Dieta diabética y tratamiento con pantoprazol 20 mg c/24h, insulina lispro y glargina, clopidogrel 75 c/24h, enoxaparina 40 mg c/24h, ramipril 2,5 mg c/24h, paracetamol 1000 mg IV si dolor, levetiracetam 500 mg vo c/12h y lorazepam 1 mg c/24h.

## PRIMER DÍA DE INGRESO

Por la mañana inicia perfusión de 24h de suero salino al 0,9% 750 ml + suero glucosado (SG) al 5% 750 mL.

Por la tarde se administra dosis de carga de arginina de 15 g en 250 mL a pasar en 2h. Según protocolo es preferible administrar por vía central, pero no se puede coger vía al no haber camas libres en UCI, por lo que se infunde por vía periférica exclusiva para ello. Cuando finaliza la dosis de carga se administra dosis mantenimiento de 15 g en 500 mL a 21 ml/h durante 3 días (= 3 dosis mantenimiento).

Según protocolo se recomienda administrar además suero glucosado (SG) al 10% 1500 mL en 24h, pero al ser paciente con diabetes mellitus se decide administrar SG al 5% 1500 mL durante 24h.

El paciente permanece ingresado con buena tolerancia a perfusión de arginina.

## TERCER DÍA DE INGRESO

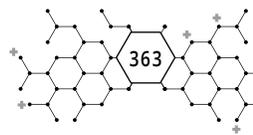
Al finalizar perfusión de la tercera dosis de mantenimiento de arginina intravenosa comienza tratamiento con arginina oral. Según protocolo se recomienda administrar 75 mg/kg c/8h ( $75 \times 52,3 \text{ kg} = 3922,5 \text{ g c/8h}$ ). Finalmente se prescriben 3 g de arginina c/8h. También inicia coenzima Q10 300 mg/día.

## SÉPTIMO DÍA DE INGRESO

Paciente dado de alta con mismo tratamiento crónico que antes del ingreso, excepto por lo siguiente: coenzima Q10 400 mg c/24h, L-carnitina 300 mg c/8h.

## TRATAMIENTO EN ÚLTIMA REVISIÓN

Actualmente el tratamiento del paciente es:



Insulina Tresiba 10-0-0, Insulina Humalog 6-2-2, ramipril 2,5 mg 0-0-1, clopidogrel 75 mg 0-1-0, levetiracetam 500 mg/12h, L-arginina 3 g c/8h, Coenzima Q10 100-100-50mg, Becozyme C Forte 1 c/8h, L-carnitina 150 mg c/8h.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente con sospecha de Síndrome de MELAS que ingresa por hemianopsia del campo temporal del ojo izquierdo y advierte de dificultad para alcanzar objetos con el miembro superior izquierdo (MSI) y torpeza en el miembro inferior izquierdo (MII).

### PRIMER DÍA DE INGRESO

Ante clínica del paciente y resultados de imagen, se decide iniciar tratamiento con una dosis de carga de 15 g de arginina intravenosa, seguida de perfusión continua de 15 g de arginina c/24h durante 3 días, indicado en fase aguda de episodios Stroke Like en Síndrome de MELAS.

Se indica monitorización de tensión arterial, iones y glucemia.

### SEGUNDO DÍA DE INGRESO

El paciente se encuentra estable. Se objetiva mejoría de los movimientos involuntarios de mano izquierda. Respecto a la torpeza del MSI se mantiene sin cambios.

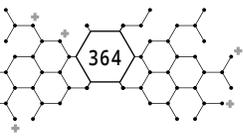
Exploración neurológica: prueba dedo izquierdo-nariz revela dismetría, prueba talón-rodilla izquierda parece mostrar cierta mejora.

Plan: continuar infusión de L-arginina.

### TERCER DÍA DE INGRESO

El paciente continúa estable, sin empeoramiento de la clínica. Buena coordinación con MII y con MSI. Aunque la evolución es lenta impresiona de menos dismetría. Buena tolerancia a la perfusión de arginina IV.

Los controles analíticos (bioquímica y hemograma) son normales.



## CUARTO DÍA DE INGRESO

Finaliza la perfusión de arginina y se pauta tratamiento de arginina oral.

## SÉPTIMO DÍA DE INGRESO

Durante su estancia en la planta el paciente muestra mejoría parcial de su déficit neurológico. Se solicita estudio genético de Síndrome de MELAS y se da de alta al paciente.

## ÚLTIMA REVISIÓN

El paciente acude a consulta de neurología, presentando mejoría progresiva de las alteraciones visuales y de la inestabilidad.

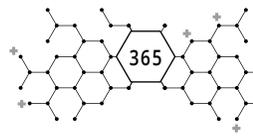
Se recibe resultado analítico de curva de lactato, alterado significativamente, lo que orienta a confirmación de diagnóstico de Síndrome de MELAS.

## DISCUSIÓN

El síndrome de MELAS, acrónimo que proviene del inglés "Mitochondrial Encephalomyopathy" (encefalomiopatía mitocondrial), "Lactic Acidosis" (acidosis láctica) y "Stroke-like episodes" (episodios similares a un accidente cerebrovascular), es una enfermedad mitocondrial que afecta principalmente al sistema nervioso y a los músculos. En España se estima que la prevalencia de esta patología es de 5,7 por cada 100.000 personas mayores de 14 años (1). Se presenta en niños o adultos jóvenes como episodios recurrentes de encefalopatía, miopatía, dolor de cabeza y déficits neurológicos focales. Los síntomas distintivos de este síndrome son la aparición de episodios similares a derrames cerebrales que resultan en hemiparesia, hemianopsia o ceguera cortical. Otras características comunes incluyen convulsiones focales o generalizadas, dolores de cabeza recurrentes tipo migraña, vómitos, baja estatura, pérdida auditiva y debilidad muscular (2). Es una enfermedad progresiva e incurable, lo que resulta en un deterioro neurológico en la adolescencia o en la edad adulta temprana (3).

## EVALUACIÓN

Suelen encontrarse lesiones de tipo infarto multifocal en diferentes etapas de evolución isquémica en áreas corticales. Las lesiones iniciales a menudo ocu-



rran en los lóbulos occipitales o parietales con eventual afectación del cerebelo, la corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo.

Respecto a las mediciones de laboratorio, se recomienda analizar iones, función renal, hemograma y gasometría venosa con determinación de ácido láctico. El lactato a menudo está elevado en suero y líquido cefalorraquídeo. La espectroscopía de resonancia magnética puede mostrar un pico de lactato elevado en las áreas cerebrales afectadas e incluso no afectadas. Esto es debido a alteraciones mitocondriales que deterioran la utilización del piruvato y pueden generar acidosis láctica (4). Muchos defectos hereditarios en el ADN mitocondrial causan un espectro de trastornos que se agrupan como la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y síndrome de episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS) (5).

La biopsia muscular muestra fibras rojas irregulares. Sin embargo, la evaluación genética debe hacerse primero, lo que elimina la necesidad de una biopsia muscular en la mayoría de los casos.

El diagnóstico puede ser molecular o clínico, evidenciándose:

1. Episodios similares a derrames cerebrales antes de los 40 años.
2. Encefalopatía con convulsiones o demencia.
3. Acidosis láctica en sangre o fibras rojas irregulares en la biopsia muscular

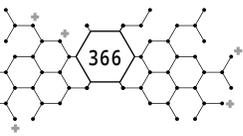
## TRATAMIENTO

No hay tratamiento para detener la progresión de la enfermedad.

Las convulsiones se tratan de forma sintomática con medicamentos antiepilépticos. Se han notificado varios casos de agravamiento de la epilepsia en el síndrome de MELAS con el uso de ácido valproico, aunque su etiología no es totalmente conocida.

Se cree que las vitaminas como la coenzima Q10 o la L-carnitina ayudan a aumentar la producción de energía por las mitocondrias y pueden retrasar los efectos de la enfermedad.

Se ha demostrado que la L-arginina atenúa la gravedad de los síntomas cuando se usa en ataques agudos y disminuye la frecuencia de los episodios. También se cree que la L-citrulina es beneficiosa en la reducción del riesgo de volver a tener un accidente cerebrovascular. Tanto la L-arginina como la citruli-

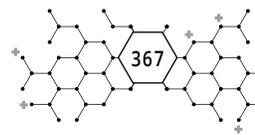


na son precursoras del óxido nítrico, que media la vasodilatación (6). Además, la L-arginina también puede tener un efecto positivo sobre la capacidad aeróbica y el metabolismo muscular (7). La suplementación con arginina se ha utilizado como una estrategia para tratar a pacientes con MELAS, tanto como una infusión en la fase aguda de los episodios similares a derrames cerebrales como para una terapia oral diaria.

Durante la infusión inicial de L-arginina se recomienda monitorizar la tensión arterial cada 15 minutos como efecto adverso probable. También se recomienda medir glucemias cada 30 minutos y monitorizar iones cada 24 horas por el riesgo de hiponatremia (8, 9).

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Revisión de bibliografía sobre tratamiento indicado en episodios stroke-like en Síndrome de MELAS: búsqueda bibliográfica y colaboración con otros servicios de farmacia para conseguir protocolo de tratamiento del episodio stroke-like. Validación posterior del protocolo.
- Obtención de las dos presentaciones necesarias de arginina: viales para administración intravenosa de arginina de 10 mL 20% (fórmula magistral no incluida en guía farmacoterapéutica de nuestro hospital y sin vigencia) y sobres de arginina oral para continuación de tratamiento tras la perfusión.
- Colaboración con facultativo especialista: recomendaciones para realizar correctamente la prescripción electrónica (programa MIRA) de las perfusiones de arginina, al ser un tratamiento excepcional sin protocolo informático ni disponer de presentación creada en base de datos.
- Comunicación al facultativo de pruebas analíticas a solicitar.
- Formación al personal de enfermería sobre la administración el fármaco, así como precauciones a tener en cuenta y signos vitales a monitorizar del paciente.
- Revisión y evaluación de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento del paciente.
- Validación de tratamiento y revisión de interacciones durante la estancia hospitalaria y al alta.



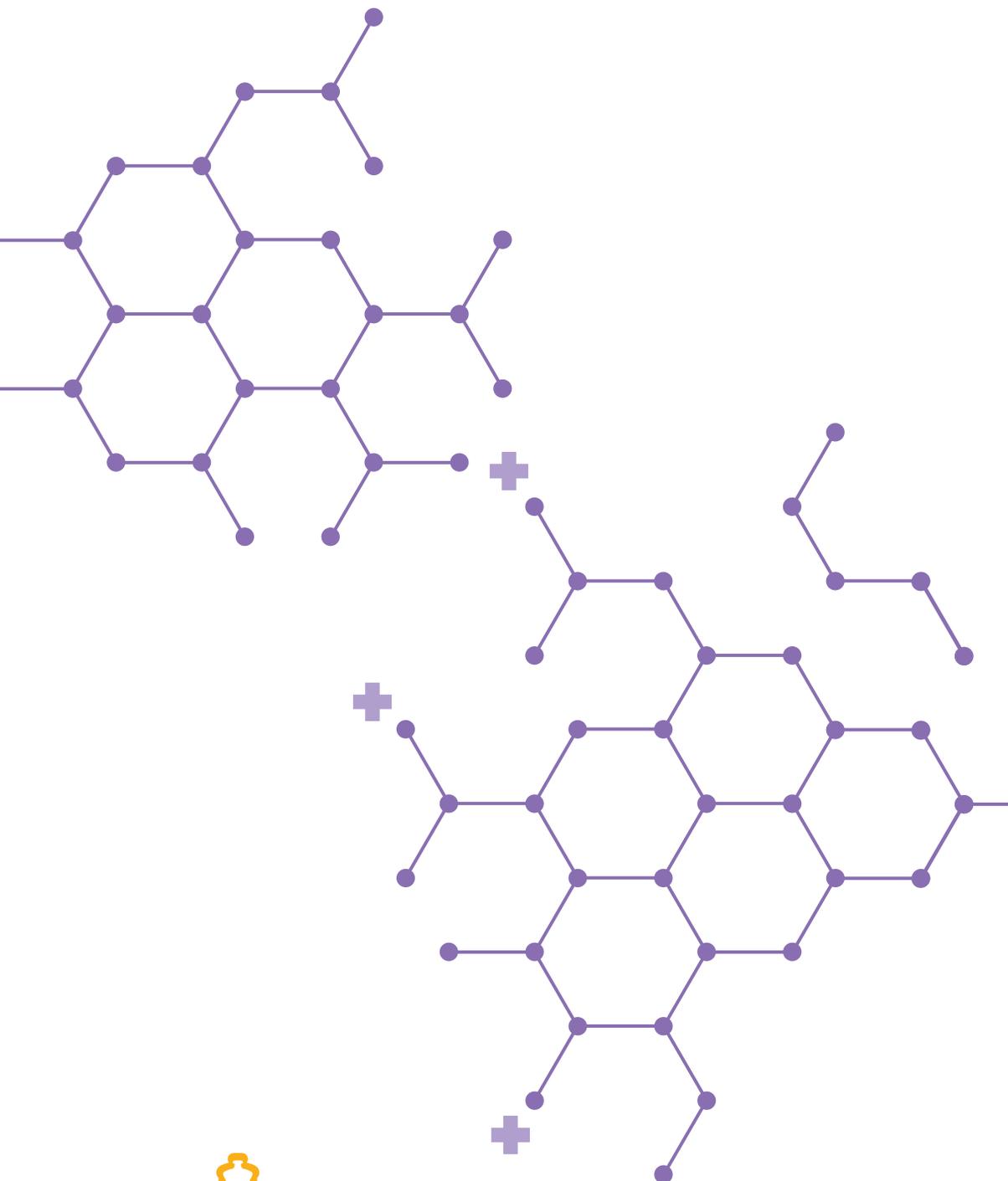
— Consenso de dosis a administrar al realizar la transición a vía oral, para tratamiento hospitalario y al alta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arpa J, Cruz-Martínez A, Campos Y, et al. Prevalence and progression of mitochondrial diseases: a study of 50 patients. *Muscle Nerve* 2003; 28:690.
2. Lee HN, Eom S, Kim SH, et al. Epilepsy Characteristics and Clinical Outcome in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS). *Pediatr Neurol* 2016; 64:59.
3. Pia S, Lui F. Melas Syndrome. [Updated 2019 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
4. Stacpoole PW. Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. *Metabolism* 1997; 46:306.
5. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy* 2010; 30:1179.
6. O'Ferrall, E. Mitochondrial myopathies: Clinical features and diagnosis. Shefner JM, Hahn, S, ed UpToDate. Dashe JF, 2020: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on May 1, 2020)
7. Rodan LH, Wells GD, Banks L, et al. L-Arginine Affects Aerobic Capacity and Muscle Metabolism in MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes) Syndrome. *PLoS One* 2015; 10:e0127066.
8. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64:710.
9. El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. *Mol Genet Metab* 2016; 117:407.







**SOMUFARH**

SOCIEDAD MURCIANA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ISBN 978-84-09-22006-9



9 788409 220069