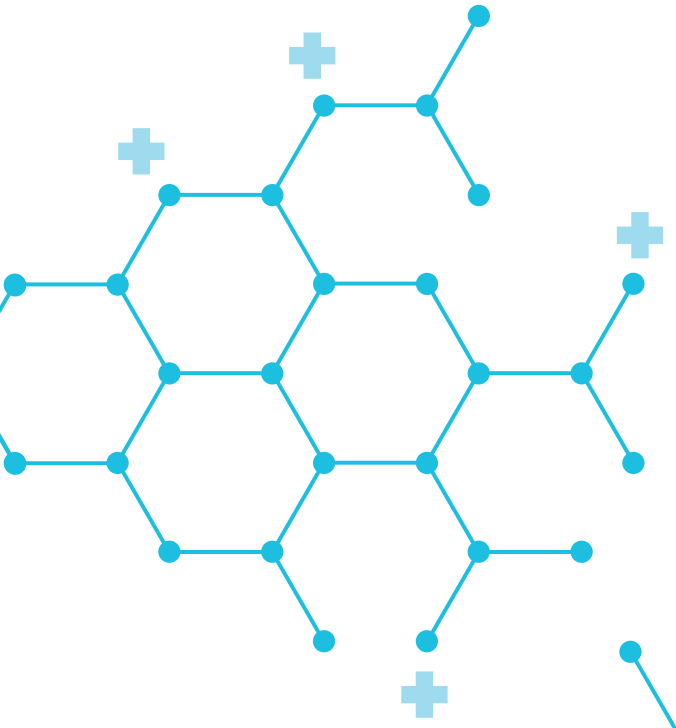
CASOS CLÍNICOS

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA

REGIÓN DE MURCIA



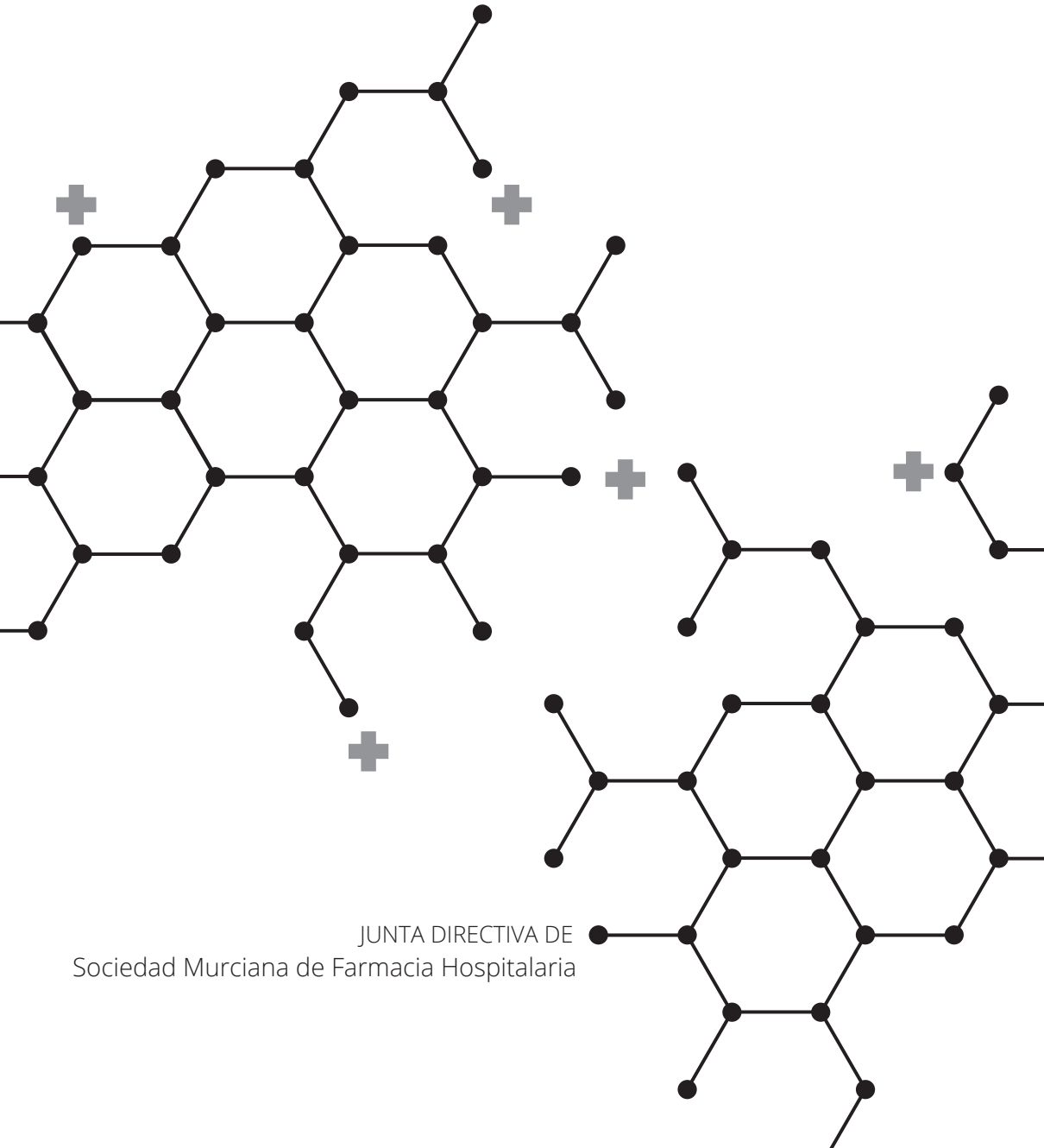
JUNTA DIRECTIVA DE

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

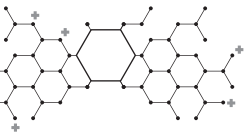
CASOS CLÍNICOS

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

Josefa León Villar
Francisco Valiente Borrego
Ana Aranda García
Montserrat Llopis Fernández
Consuelo García Motos
Juan José Fernández Ávila
Abel Trujillano Ruiz

Fecha de Edición:
Mayo de 2016

ISBN:
978-84-608-7724-0
D.L.:
MU 815-2016

Introducción

Es un motivo de satisfacción para la Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria (SOMUFARH) presentar una segunda edición del libro "Casos Clínicos. Residentes de Farmacia Hospitalaria. Región de Murcia." que recopila los casos clínicos expuestos por nuestros Farmacéuticos Residentes de la Región de Murcia a lo largo de sesiones docentes, promovidas por la vocalía residentes de esta Sociedad, y celebradas en distintos hospitales de esta comunidad autónoma.

La idea de editarlo surgió por iniciativa conjunta de los Farmacéuticos Residentes de Farmacia Hospitalaria de la Región de Murcia y de la Junta Directiva de la SOMUFARH, utilizando la metodología de aprendizaje basada en el modelo de "caso clínico" como herramienta actualmente acreditada para la formación de nuestros residentes.

Mantener viva esta iniciativa de formación, tras conseguir que se hiciera realidad de forma exitosa un proyecto de formación llevado a cabo con la ilusión y el trabajo de muchas personas, muestran aún más si cabe el éxito del proyecto.

Igual que en la anterior ocasión, agradecemos el esfuerzo y la dedicación del equipo interdisciplinar de profesionales que han participado en la elaboración y discusión de los casos, en calidad de autores o de coordinadores, así como a los vocales de residentes por su especial dedicación y entusiasmo, ya que, gracias a todos ellos, es posible realizar esta publicación.

El Comité Editorial
Junta Directiva de la SOMUFARH

Prólogo

En el momento actual de cambio del programa formativo de nuestra especialidad, formación por competencias y evaluación de nuestros residentes por diferentes métodos para cada competencia que se nos pide desde la Dirección General de Ordenación Profesional del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad, la formación centrada en casos clínicos tiene una especial importancia por varias razones: en primer lugar por facilitar el avance en competencias clínicas que facilitan al farmacéutico de hospital centrarse en el paciente y no solo en el medicamento y en segundo lugar por permitir la aplicación de conocimientos de diferentes áreas terapéuticas aplicados en una selección de casos clínicos que se aportan en esta obra.

Tanto en el Plan Estratégico de la American Society Health-System Pharmacy (ASHP) como en los 44 statements de la European Association of Hospital Pharmacy (EAHP), nos destacan la importancia de centrarnos en los resultados en salud de los medicamentos en el paciente y la implicación del farmacéutico de hospital en los mismos.

En el Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para el período 2015-2019 se promueve que el farmacéutico de hospital esté centrado en los pacientes y que mejoremos nuestras competencias clínicas en diferentes áreas en las que debemos mejorar nuestra formación continuada y convertirnos en expertos, en este sentido, esta obra permite avanzar en el cumplimiento de nuestro plan estratégico al facilitarlo.

Quiero mostrar en estas líneas mi apoyo a esta iniciativa y mi agradecimiento a los compañeros de la Región de Murcia que, con su trabajo, metodología y saber compartir su experiencia, aportan la segunda edición de esta publicación que tanto éxito ha tenido en la edición anterior y que tanto ayudará a los compañeros de otras regiones y países diferentes.

Miguel Ángel Calleja Hernández
Presidente de la SEFH

Prólogo

Hace años que trabajo en un servicio de farmacia acreditado para la formación de residentes y agradezco cada día el estímulo y la ilusión que esta actividad me proporciona, del mismo modo pertenezco a la Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria (SOMUFARH) desde su fundación y actualmente como presidenta me corresponde presentar el segundo volumen del libro Casos Clínicos Residentes de Farmacia Hospitalaria de la Región de Murcia. Este proyecto ha sido promocionado y apoyado por SOMUFARH convencidos de que todos los esfuerzos invertidos en la formación de nuestros residentes son en sí mismos una inversión de futuro. La publicación de los casos clínicos recopilados y reunidos en un libro es el punto final de un proyecto que se planteó con el objetivo de promocionar el caso clínico como herramienta docente en la formación de nuestra especialidad y sobre todo desarrollar la cooperación entre los residentes de Farmacia Hospitalaria de la Región de Murcia compartiendo sus propias experiencias de aprendizaje dado que cada uno de estos casos ha sido expuesto y debatido en varias sesiones formativas previas organizadas y realizadas íntegramente por residentes.

Formarse para ser buen farmacéutico hospitalario (en breve farmacéutico hospitalario y de atención primaria) es en esencia formarse para conseguir que nuestro paciente obtenga los mejores resultados de los medicamentos prescritos para su problema de salud. Este objetivo fácil de formular es, sin embargo, dificilísimo de alcanzar y requiere un esfuerzo permanente de adquisición de conocimientos, habilidades y capacidades que, a su vez, deben ser transmitidos a los nuevos farmacéuticos en formación.

En la construcción ordenada de los saberes farmacéuticos es seguro que no existe un único método perfecto y requiere por tanto la confluencia de distintas metodologías y el apoyo de las nuevas tecnologías de formación/información. Del mismo modo para ser un profesional generador de nuevos conocimientos se requiere necesariamente la capacidad de formular preguntas e investigar para obtener las respuestas.

La metodología de aprendizaje a partir del caso clínico en el proceso de asistencia farmacoterapéutica enfrenta al residente de farmacia hospitalaria a situaciones reales y le permite construir conocimiento a partir de ellas, facilita así mismo, tomar conciencia de las propias limitaciones metodológicas y teóricas y es habitual que en respuesta a la experiencia del caso clínico y ante las preguntas no resueltas surjan nuevas necesidades de formación que deberán ser superadas estudiando los conceptos y las teorías o adquiriendo las herramientas necesarias para que en las sucesivas situaciones y ante casos clínicos semejantes poder proporcionar mejores respuestas, aplicar las nuevas habilidades adquiridas y movilizar los conocimientos consolidados construyendo poco a poco nuevos saberes y nuevo conocimiento operativo.

Dado que el conocimiento si no se transmite se pierde este libro promovido y editado íntegramente por SOMUFARH, recopila para su difusión nuestra experiencia de aprendizaje convencido de que puede ser útil para otros farmacéuticos en formación a los que animo a leer caso a caso con todo el rigor crítico y constructivo del que sean capaces.

Josefa León Villar
Presidenta de la Somufarh

ÍNDICE

ONCO-HEMATOLOGÍA

Caso Clínico 1

BORTEZOMIB, LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA, UN TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN PROMETEDOR PARA EL MIELOMA MÚLTIPLE

Autor: Elena Ferris Villanueva
Revisores: Mónica Martínez Penella
Ignacio Español Morales
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

15

Caso Clínico 2

COMPLEJIDAD EN LA FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Autores: Pablo Selvi Sabater,
Ángela María Rizo Cerdá,
Revisor: Alberto Espuny Miró.
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

25

Caso Clínico 3

LINFOMA EXTRANODAL CELULAR NK/T, TIPO NASAL

Autores: Noemí Manresa Ramón
Iria Sánchez Martínez
Revisor: José Carlos Titos Arcos
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

39

Caso Clínico 4
DESENSIBILIZACIÓN A DOCETAXEL EN PACIENTE ONCOLÓGICO: A PROPÓSITO DE UN CASO
Autores: Rocío Guerrero Bautista
Elena Ferris Villanueva
Revisor: Amelia Chica Marchal
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena
47

INFECCIOSAS-ANTIBIOTERAPIA

Caso Clínico 5
PACIENTE CON FASCITIS NECROTIZANTE TRATADA CON DAPTOMICINA
Autores: Ángela María Rizo Cerdá
Pablo Selvi Sabater
Iria Sánchez Martínez
Revisor: Montserrat Llopis Fernández.
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia
Hospital Virgen del Castillo. Yecla
57

Caso Clínico 6
TRIPLE TERAPIA PARA HEPATITIS C EN PACIENTE COINFECTADO
Autores: Jaime Mateo Carmona
Cristina Ramírez Roig
Revisor: Laura Menéndez Naranjo
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia
67

Caso Clínico 7
ABSCESO CEREBRAL POR LISTERIA MONOCYTOGENES EN PACIENTE CON HEPATITIS C EN TRATAMIENTO CON TRIPLE TERAPIA
Autores: Raquel Olmos Jiménez
Javier Velasco Costa
Cristina Ramírez Roig
Revisor: Laura Menéndez Naranjo
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia
77

Caso Clínico 8

SHOCK SÉPTICO SECUNDARIO A PERITONITIS FECALOIDEA

Autores: María Rocío Gutiérrez Cívicos
María Henar García Lagunar
Revisor: María Sergia García Simón
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

91

Caso Clínico 9

NEUMONÍA EN PACIENTE PEDÍATRICO CON ENCEFALOPÁTIA CONNATAL

Autores: Cristina Ramírez Roig
Jaime Mateo Carmona
Miguel Almanchel Rivadeneyra
Revisor: Beatriz Garrido Corro
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

103

Caso Clínico 10

PACIENTE CON TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE

Autores: Iria Sánchez Martínez
Noemí Manresa Ramón
Revisor: María Dolores Nájera Pérez
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

115

Caso Clínico 11

MONITORIZACIÓN DE NIVELES DE DIGOXINA Y VANCOMICINA

Autores: Javier Velasco Costa
Raquel Olmos Jiménez
Cristina Ramírez Roig
Revisor: Ana Pareja Rodríguez de Vera
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

131

OTROS

Caso Clínico 12
POMADA DE SIROLIMUS EN PACIENTE CON ESCLEROSIS TUBEROSA
Autores: Abel Trujillano Ruiz
Alicia López Gómez
Revisores: Carles Iniesta Navalón
Antonio Ramírez Andreo
Servicio de Farmacia y Dermatología
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia
145

Caso Clínico 13
NEONATO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA
Autores: María Henar García Lagunar
María Rocío Gutiérrez Cívicos.
Revisor: Diana Lacruz Guzmán
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena
153

Caso Clínico 14
MANEJO DE LA RECTORRAGIA POR NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO) EN PACIENTE OBESO
Autor: Blanca Arribas Díaz
Revisor: Consuelo García Motos
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia
163

1 CASO CLÍNICO

BORTEZOMIB, LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA, UN TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN PROMETEDOR PARA EL MIELOMA MÚLTIPLE

Autor: Elena Ferris Villanueva

Revisores: Mónica Martínez Penella
Ignacio Español Morales

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

1 CASO CLÍNICO

BORTEZOMIB, LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA, UN TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN PROMETEDOR PARA EL MIELOMA MÚLTIPLE

Autor: Elena Ferris Villanueva
Revisores: Mónica Martínez Penella
Ignacio Español Morales
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

ANTECEDENTES

— Mujer de 48 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas.
— Fumadora de 12 cigarrillos al día.
— Hipertensión arterial de aproximadamente 10 años de evolución, con adecuado control mediante uso de fármacos antihipertensivos (bisoprolol, valsartán e hidroclorotiazida).
— Menometrorragias en seguimiento por el Servicio de Ginecología, tratado con dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU MIRENA®).
— Anemia ferropénica secundaria a pérdidas ginecológicas. Antecedentes familiares: Madre fallecida de cáncer hepático.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

La paciente refiere desde hace 2 años (diciembre 2012) episodios intermitentes de fiebre de hasta 38º, sin escalofríos, por los que acude en varias ocasiones al Servicio de Urgencias donde es diagnosticada de bronquitis y de procesos virales.

En abril de 2013, acude de nuevo al Servicio de Urgencias por presentar fiebre de varios días de duración de hasta 39º, con escalofríos y dolor abdominal, sin náuseas, vómitos ni diarreas. Se solicita analítica completa donde se observa trombopenia y empeoramiento de anemia, y ecografía abdominal que muestra masa abdominal y adenopatías intraabdominales. Ante esta situación, la paciente ingresa en el Servicio de Medicina Interna para estudio diagnóstico y tratamiento.

— Exploración física: Consciente y orientada. Bien hidratado con buena coloración de piel y mucosas. Eupneica en reposo, sin soplos y con murmullo vesicular conservado. Abdomen blando y depresible, sin visceromegalias ni focos dolorosos y con ruidos peristálticos conservados. Sin adenopatías periféricas palpables.

— Datos analíticos de interés:

Hemograma: Hemoglobina 7,7 g/dL, Volumen Corpuscular Medio (VMC) 79 fl, Leucocitos 2,62 x 10^9 cél/L, Plaquetas 81 x 10^9 cel. /L, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) 121 (resto valores normales).

Morfología sangre periférica: Rouleaux, anisocitosis

Bioquímica: Calcio 8,3 mg/dL, LDH 156, Ferritina 155, Creatinina 0.95 mg/dL, Urea 34 mg/dL, β2-microglobulina 9,6 mg/L.

Proteinograma: Proteínas totales 11 g/L, IgG 69 g/L, Componente monoclonal 5,22 g/dL (cadenas Kappa 7,2 g/dL y cadenas Lambda 0,5 g/dL).

Proteinuria de Bence-Jones: Positiva

Marcadores tumorales: Negativos

— PET/TAC:

1. Gran conglomerado adenopático localizado en la raíz del mesenterio de aproximadamente 7,08 x 7,6 cm. que engloba la cabeza del páncreas.
2. Depósito focal en adenopatía paraaórtica izquierda - paraesofágica derecha menor de 1 cm.
3. Ligero incremento metabólico difuso en médula ósea en esqueleto axial.
4. Lesiones blásticas en huesos iliacos, en cuerpos vertebrales y osteolítica en hueso iliaco derecho.

— Estudio médula ósea: Serie granulocítica y roja sin signos displásicos. Se observa un 29% de células plasmáticas con frecuentes atipias (núcleos grandes y binuclearidad). De este 29%, el 99,1% representan células plasmáticas mono-

clonales, con ADN diploide normal. Estudio FISH de médula ósea detecta monosomía 15 en un 57% de los núcleos de estas células plasmáticas compatible con mieloma múltiple.

— Biopsia masa abdominal: se observa una infiltración por células de pequeño tamaño, con citoplasma escaso y núcleo excéntrico. Las células adoptan un patrón difuso y se entremezclan con fragmentos de colágeno. Las células son positivas para CD 138 y monoclonalidad para cadenas Kappa (Lambda negativo). Compatible con plasmocitoma.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Diagnóstico principal:

— MIELOMA MÚLTIPLE (Inmunoglobulina G kappa, monosomía 15). Estadio IIIA (según sistema de estadificación Dire Salmon) y III (según índice pronóstico internacional).

Diagnósticos secundarios:

— PLASMOCITOMA PERIPANCREATICO.
— HIPERTENSION ARTERIAL.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Ante el diagnóstico de mieloma múltiple por estudio medular y confirmación mediante biopsia de masa abdominal de la presencia de plasmocitoma peripancreático en Junio de 2013, la estrategia terapéutica de inducción en nuestro hospital en esa fecha era el esquema PAD (bortezomib, doxorrubicina y dexametasona).

Previo al inicio del primer ciclo de quimioterapia y debido a la anemia que presenta la paciente, se decide realizar una trasfusión de dos concentrados de hematíes e iniciar eritropoyetina (EPO).

La paciente inicia el primer ciclo de quimioterapia con esquema PAD con dosis de bortezomib de 1,3 mg/m^2 s.c. (días 1, 4, 8 y 11 cada 21 días), dexametasona 40 mg i.v. (días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12) y doxorrubicina 1 gr. i.v. (días 1 y 8).

Tras tres ciclos del esquema PAD se detecta en la analítica una estabilización del componente monoclonal (componente monoclonal = 4,81 g/dL), que

tan solo se había reducido en 0,03 g/dL respecto a su valor en el momento del diagnóstico (componente monoclonal al diagnóstico = 5,22 mg/dL) desde el diagnóstico además se observaba la persistencia del conglomerado adenopático retroperitoneal sin cambios de tamaño, por lo que se decide cambiar de tratamiento de inducción valorando el esquema VRD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona) como posible opción terapéutica, para realizar posteriormente un autotransplante de progenitores hematopoyéticos.

Debido a que la asociación de bortezomib, lenalidomida y dexametasona no está aprobada por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios como tratamiento de inducción en mieloma múltiple, se solicita la autorización de uso de este esquema en esta indicación a la Dirección Médica de nuestro hospital para su autorización,. El esquema presentado fue: bortezomib 1,3 mg/m^2 (días 1, 4, 8 y 11), lenalidomida 25 mg. v.o. (días 1-14) y dexametasona 40 mg (días 1, 8 y 15).

Tras reunión conjunta de los Servicios de Hematología y Farmacia junto con la Dirección Médica se decide autorizar la utilización de este tratamiento aprobar el esquema y valorar la respuesta de la paciente tras dos ciclos de tratamiento.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras la valoración de la respuesta de la paciente tras 2 ciclos de tratamiento se observa una buena respuesta al mismo, por lo que se decide continuar hasta completar 7 ciclos, presentando al completarlos una reducción del componente monocítico del 89% respecto al diagnóstico y una diminución del plasmocitoma peripancreático.

Al presentar buena respuesta, se continua con el tratamiento hasta completar 7 ciclos, presentando previo al trasplante una casi muy buena respuesta parcial (componente monocítico M: 0,6 g/dl., reducción del 89%), con disminución del plasmocitoma peri pancreático.

Posteriormente se movilizan los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) y se realiza un trasplante autólogo de dichos progenitores.

En la última revisión la paciente se encuentra en remisión completa y no se observan signos de tejido tumoral viable abdominal.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas, cuya etiología es desconocida, y que pertenece a la categoría de las gammapatías monoclonales malignas. Esta enfermedad representa aproximadamente el 10-15% de todas las neoplasias hematológicas, siendo su mediana de edad al diagnóstico de 65-70 años[1,2]. El MM se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal (proteína M) en suero y/o orina acompañado de una infiltración plasmática monoclonal de la médula ósea superior al 10%[1,2]. Las manifestaciones clínicas del MM incluyen: dolor óseo, fracturas patológicas, insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones osteolíticas y anemia[1,2].

Actualmente existen varios tipos de abordajes terapéuticos en el MM en función de la edad y la presencia de comorbilidades, se consideran pacientes jóvenes a los susceptibles de tratamiento de intensificación con autotransplante de progenitores hematopoyéticos, siendo generalmente menores de 65-70 años y sin graves comorbilidades[1,2].

Por tanto, en pacientes jóvenes se utilizan tratamientos más agresivos con intenciones curativas utilizando nuevos fármacos (talidomida, bortezomib, lenalidomida) seguidos de autotransplante de progenitores hematopoyéticos, como es el caso de nuestra paciente.

El plasmocitoma es una lesión solitaria secundaria a mieloma. Analíticamente pueden presentarse sin alteraciones analíticas o ir asociado a un mieloma múltiple[1,2]. Se suele localizar en columna o pelvis aunque debido a la ubicuidad de las células plasmáticas, pueden localizarse en cualquier órgano, incluso con localización extraósea o extramedular en un 3-5% de los casos como nuestra paciente.

El bortezomib es un inhibidor selectivo y reversible del proteosoma 26S[3]. La lenalidomida es un inmunomodulador, análogo estructural de la talidomida, con similar perfil farmacológico pero de mayor actividad biológica[4].

Según ficha técnica, bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La lenalidomida ha demostrado mayor potencia en el tratamiento del plasmocitoma, es por ello que en ocasiones se utiliza combinada con bortezomib y

dexametasona en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos a pesar de que esta indicación no ha sido aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Es por la mayor potencia de la lenalidomida, junto con la eficacia del bortezomib en el tratamiento del plasmocitoma por lo que se decide pautar su uso conjuntamente y asociado a dexametasona a pesar de ser considerado 'fuera de ficha técnica'.

En nuestro caso, a pesar de no haber resultado efectivo el uso previo de bortezomib, se propuso mantenerlo asociado a lenalidomida y dexametasona para favorecer su sinergia y por ser un tratamiento eficaz frente al plasmocitoma. De esta forma, se asocian los dos fármacos antimieloma más eficaces autorizados hasta la fecha.

El coste de cada ciclo de VRD es de 1077,57 euros.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

El artículo 13 del Real Decreto 1015/2009, del 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, especifica que el uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas se limitará a situaciones en las que se carezca de "alternativas terapéuticas autorizadas" para un determinado paciente, lo que permite limitar el uso en casos en los que se proponga un uso inadecuado de los medicamentos en condiciones no autorizadas; pero hacer una lectura que permita el uso de medicamentos en condiciones no contempladas en la ficha técnica, si se dispone de datos de una mayor eficacia, una menor toxicidad o mayor eficiencia que alguna otra alternativa autorizada, es más sutil y está sujeto a interpretación[5].

Además, el artículo 15 de este Real Decreto, establece las obligaciones del médico responsable del tratamiento, pero no se definen las del centro o institución donde este médico ejerce. Pero, en una medicina del siglo XXI, ninguna práctica es realizada de manera individual, sino a través del trabajo multidisciplinar y en colaboración[5].

Otro aspecto de alta importancia en el Real Decreto es el consentimiento del paciente. Se indica en la introducción que en todos los casos de uso de medica-

mentos en condiciones especiales se debe respetar la autonomía del paciente, incluyendo el derecho de éste a disponer de la información adecuada, y en consecuencia, a decidir libremente[5].

Desde el punto de vista asistencial, lo primero es el beneficio del paciente, así que, si hay una alternativa terapéutica fuera de ficha técnica que es mejor en eficacia y/o seguridad, está claro que debe ser de elección. Y, si la eficacia y seguridad es equivalente, hay que priorizar la eficiencia. Se trata de los criterios básicos de la selección y posicionamiento terapéutico de los medicamentos, que ya definió la OMS hace muchos años, y son los que aplicamos habitualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gozzetti A, Musto P, Defina M, et al. Efficacy of bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) in secondary plasma cell leukaemia. Br J Haematol 157: 497-498, 2012.
2. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al: Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 116:679-686, 2010.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Velcade®. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Revlimid®. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
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. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Farm Hosp. 2009; 33: 237–239.

2 CASO CLÍNICO

COMPLEJIDAD EN LA FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Autores: Pablo Selvi Sabater
Ángela María Rizo Cerdá

Revisor: Alberto Espuny Miró

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

2 CASO CLÍNICO

COMPLEJIDAD EN LA FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Autores: Pablo Selvi Sabater
Ángela María Rizo Cerdá
Revisor: Alberto Espuny Miró
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

ANTECENDES

Mujer de 16 años de raza blanca diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda (LAL) B con alteración del 11q (MLL+) e infiltración cutánea. La anatomía patológica y el medulograma confirman el diagnóstico compatible con LAL-L2 (Franco-Americo-Británica), Leucemia Aguda Pre-B (EGIL B-III [Grupo Europeo Inmunotipificación Leucemias]), LAL de precursores B (OMS) con mas de 95% blastos.

Inicia tratamiento quimioterápico de inducción según esquema PETHEMA-RE-2008 (riesgo intermedio). En el día +14 (05/11/08) el medulograma objetiva la persistencia de elementos blásticos entre el 18-20% (fenotipo 18% blastos); se observa respuesta por lo que se cambia a protocolo PETHEMA-AR-03 (riesgo alto) con el que alcanza remisión completa en el día +39. Posteriormente recibie 4 bloques de consolidación, seguido de tratamiento de mantenimiento con esquema 6-MP, Metotrexate.

Con estos datos, la paciente se somete a trasplante alogénico de donante no emparentado con régimen de acondicionamiento convencional (ciclofosfamida e irradiación corporal total) y e infusión de progenitores hematopoyeticos (HLA idéntico y ABO compatible, con RH dispar).

Tras la infusión, la paciente presenta una enfermedad injerto contra huésped (EICH). Dado la complejidad de la paciente se solicita colaboración al Servicio de

Farmacia para que se evalúen los tratamientos oportunos y las interacciones dado el elevado número de fármacos utilizados.

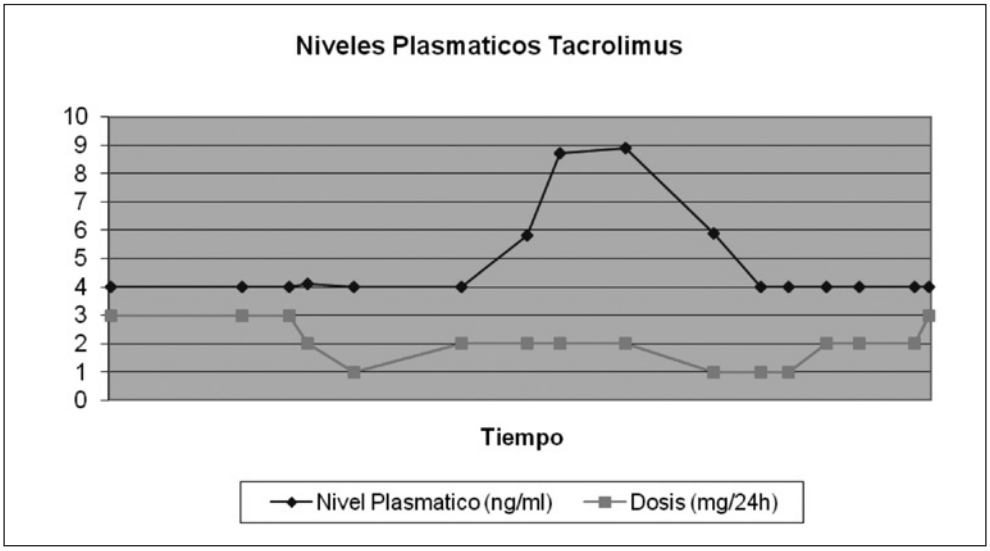
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

1. NIVELES INMUNOSUPRESORES

En los siguientes cuadros se observan diferentes niveles para los fármacos inmunosupresores durante distintos periodos de tiempo en los que sucedieron los eventos más destacables:

Rechazo Hiperagudo y PTT		
Fármaco	Día	Nivel (Cmin)
Ciclosporina	Día +8	109 ng/ml
Ciclosporina	Día +17	239 ng/ml
Ciclosporina	Día +39	389 ng/ml
Tacrolimus	Dia +47	4 ng/ml

Tratamiento con Tacrolimus		
Fármaco	Día	Nivel (Cmin)
Tacrolimus	Día +678	4,1 ng/ml
Tacrolimus	Día +688	4 ng/ml
Tacrolimus	Día +728	5,8 ng/ml
Tacrolimus	Dia +735	8,7 ng/ml
Tacrolimus	Dia +748	8,9 ng/ml
Tacrolimus	Dia +767	5,9 ng/ml
Tacrolimus	Dia +778	4 ng/ml



2. ANALITICA (BIOQUÍMICA + HEMOGRAMA)

PTT		
Día	Parámetros analítico	Valor
Día +17	LDH	630 UI/L
	Plaquetas	$112x10^9$/L
	Hemoglobina	106 g/L
Día +30	LDH	852 UI/L
	Plaquetas	$196x10^9$/L
	Hemoglobina	109 g/L
Día +34	LDH	852 UI/L
	Plaquetas	$71x10^9$/L
	Hemoglobina	91 g/L
Día + 39	LDH	1368 UI/L
	Plaquetas	$30x10^9$/L
	Hemoglobina	75 g/L
	Haptoglobina	0,01 g/L

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Diagnostico principal: LAL

Diagnósticos secundarios:

Enfermedad injerto contra huésped aguda

Enfermedad injerto contra huésped crónica

Púrpura trombótica trombocitopénica causada por Ciclosporina.

Posible trastorno psiquiátrico

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS AL INGRESO

QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia de inducción	
Daunorrubicina	30mg/m^2 (41 mg). Días +1 y +8
Vincristina	1,2mg/m^2 (2mg). Días +1 y +8
Prednisona	60mg/m^2 (80mg). Días 1 al 14

Quimioterapia de reinducción	
Mitoxantrona	12mg/m^2 (16 mg). Días +1 al +3
Vincristina	2mg. Días +1 y +8
Citarabina	2000mg/m^2 (2500 mg) /12h. Días +4 y +5

Quimioterapia de consolidación	
Metotrexato	3000mg/m^2 (4300 mg). Día +1
Vincristina	2mg. Días +1 y +8
Citarabina	2000mg/m^2 (2500 mg) /12h. Días +5
Asparraginasa	25000 UI/m^2 (36000 mg). Día +5

Quimioterapia de consolidación	
Metotrexato	3000mg/m^2 (4300 mg). Día +1
Vincristina	2mg. Días +1 y +8
Citarabina	2000mg/m^2 (2500 mg) /12h. Días +5
Asparraginasa	25000 UI/m^2 (36000 mg). Día +5

Quimioterapia de consolidación	
Etoposido	100mg/m^2 (145 mg). Día +3 al +5
Citarabina	2000mg/m^2 (2500 mg) /12h. Días +1 y +2
Asparraginasa	25000 UI/m^2 (36000 mg). Día +5

TRATAMIENTO CRÓNICO

En la siguiente tabla se muestra el tratamiento crónico desde la aparición del a enfermedad injerto contra huésped crónica, hasta la mejoría de la misma (1 año aproximadamente)

	Mes 1-2	Mes 3-4	Mes 5-6	Mes 7-8	Mes 9-10
Calcium Sandoz Forte D 500/400 /24h	X	X			
Calcium Sandoz Forte D 500/400 /12h			X	X	X
Tacrolimus 3mg/dia	X			X*	
Tacrolimus 2mg/dia		X	X	X	
Tacrolimus 1mg/da		X	X*		
Aciclovir 400mgx5		X			
Beclometasona 2mgx4		X	X	X	X
Tacrolimus 0,1% Orabase 1/12h		X	X	X	X
Imatinib			X	X	
Pravastatina 10mg	X	X	X	X	X
Magnogene 1c/8h	X	X	X	X	X
Estradiol (Meriestra) 2mg/24		X			
Estradiol (Meriestra) 1mg/24		X	X	X	X
Progesterna (Utrogestran)			X		
Amlodipino 5mg			X	X	X
Acitetrina (Neotigason)			X		
Pentamidina 300mg/ mensual	X	X	X	X	X

X*: Aumento de los niveles de tacrólimus posiblemente relacionados con la administración concomitante de imatinib.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente presenta un EICH hiperagudo global clasificado como grado II según criterios de Seattle en el que presenta un exantema maculopapular del 50% de la superficie corporal y afectación gastrointestinal. Se decide añadir metilprednisolona 2 mg/Kg/día al tratamiento de base (Ciclosporina) consiguiendo respuesta a los dos días.(Se decide tratar con Metilprednisolona 2mg/kg/día más la Ciclosporina que llevaba de base, y consigue respuesta a los 2 días)

La paciente comienza el día +30 con datos que objetivan hemólisis con una LDH aumentada que llegó a niveles de 1368 UI/L, disminución del recuento de plaquetas llegando a niveles de $30x10^9$/L, disminución de hemoglobina que llego a niveles de 75 g/L (Rango normal mujeres 120 – 150), disminución de haptoglobina llegando a niveles de 0,01 g/L y aparición de esquistocitos en frotis sanguíneo.

La paciente comienza el día +30 con datos que objetivan hemólisis: LDH aumentada hasta niveles de 1368 UI/L, disminución del recuento de plaquetas ($30x10^9$/L), de hemoglobina (75g/L), haptoglobina (0,01 g/L) y aparición de esquistocitos en frotis sanguíneo.

Con estos datos se llega al diagnostico de PTT que lleva a suspender la ciclosporina el día +41 e iniciar tratamiento con tacrolimus (1,5mg/12h). Tras realizar el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores para relacionar la aparición de los síntomas con la ciclosporina, se obtiene una puntuación de 6 (Probable), esperando una mejoría o reducción de los síntomas tras su suspensión.

Después de un año, la paciente presenta un probable EICH crónico de novo con afetación cutánea estadio 4 (esclerodermiforme grave) localizado principalmente en miembros inferiores (MMII) (piel clara con cambios hiperpigmentados claros y graves desde la raíz del miembro inferior hasta la rodilla y una pérdida de elastacididad con retracción y afectación esclerodermiforme en la cara lateral del muslo que se extiende a cara interna) y probable raíz de miembros superiores.

Tras un año la paciente presenta una probable enfermedad injerto contra huésped crónica de novo con afectación cutánea estadio 4 (esclerodermiforme grave) con afección de miembros inferiores y probable raíz de miembros superiores.

Piel con clara pérdida de elasticidad en piernas, con retracción y afectación esclerodermiforme en cara lateral de muslos extendiéndose a cara interna. Cambios

hiperpigmentados claros y graves desde raíz de miembro inferior hasta rodillas. Ante la nueva situación se decide iniciar tratamiento con tacrolimus 1,5mg/12h, prednisona y fisioterapia

Además, la paciente refiere dolor en mucosa oral inferior derecha muy intenso que no le permite comer ni casi abrir la boca. También presenta prurito en el cuero cabelludo con aparición de ¨pupas¨ y sensación de hinchazón persistente.. Para el alivio de los síntomas se pauta la olución de mucositis preparada por el Servicio de Farmacia compuesta por nistatina, gentamicina, mepivacaina e hidrocortisona.

Tres meses después, el EICH cutáneo empieza a progresar hacia abdomen a pesar de tratamiento con Tacrolimus y corticoides y se decide pautar vitamina D por su implicación en la diferenciación celular y su acción inmunorreguladora.

Ante la persistencia de la clínica digestiva (náuseas, anorexia sin diarrea, dolor abdominal agudo muy intenso) sin signos exploratorios ni radiológicos de obstrucción intestinal y con endoscopia normal, se decide consultar al farmacéutico para iniciar el tratamiento más adecuado, proponiendo la solución de dipropionato de beclometasona 2mg/4ml elaborada por el Servicio Farmacia manteniéndose de forma indefinida.

Persiste la clínica digestiva con endoscopia normal, que cursa en forma de náuseas y anorexia sin diarrea. Además, la paciente presenta dolor abdominal agudo muy intenso sin signos exploratorios ni radiológicos de obstrucción intestinal.

Tras consultar con el farmacéutico responsable de farmacotecnia se pauta Dipropionato de Beclometasona solución preparada por el servicio de farmacia que contiene 2mg/4ml, que se mantendrá de forma indefinida.

A pesar del tratamiento, las lesiones siguen progresando ascendiendo desde cresta ilíaca antero-superior hasta abdomen en forma de cinturón. Presenta datos de NO respuesta y/o progresión del EICH cutáneo en las siguientes semanas de tratamiento. La paciente muestra clara alteración del ánimo y el comportamiento debido posiblemente a los corticoides, por lo que se decide añadir imatinib al tratamiento y suspender de forma más o menos rápida la prednisona y disminuir la dosis tacrolimus.

Unos meses despues, la paciente presenta úlceras orales que sugieren infección por VHS, por lo que se decide tratar con aciclovir 400mg 5 veces al día (respetando el sueño) durante 10 días reduciendo la dosis de tacrolimus (1mg/24h) para evitar toxicidad por interacción (nefrotoxicidad).

Desde endocrinología se le comunica un fallo ovárico secundario probablemente irreversible, cuya causa más probable es la radiación recibida durante el acondicionamiento y el tratamiento quimioterápico. Se pauta estradiol (Meriestra®) 2mg/24h como terapia de sustitución hormonal.

La paciente, pasadas dos horas de la administración del estradiol, comienza con mareos e inestabilidad sin pérdida del conocimiento, sin cefaleas ni fiebre, con visión borrosa al inicio que va desapareciendo,.. Se decide suspender el fármaco por sospecha y se reinicia a las 48h volviendo los síntomas, por lo que se disminuye la dosis a 1mg/24h.

Tras 5 semanas de tratamiento con imatinib y sin clara respuesta, con mejoría en zonas como MMII y empeorando en abdomen, se aumenta en principio la dosis de Imatinib a 200mg/24h hasta llegar a 300mg/24h diminuyendo la dosis de prednisona de manera concomitante. Tras 15 semanas de tratamiento con imatinib acaba por suspenderse debido a la falta de respuesta y se pauta Ciclofosfamida 1g mensual durante 6 dosis. Tras recibir 4 dosis con una clara mejoría, la paciente se niega a recibir más, afirmando tener convulsiones, náuseas y vómitos tras su administración.

DISCUSIÓN

Se trata de una paciente de suma complejidad farmacoterapéutica dado el gran número de fármacos utilizados en su tratamiento, y las comorbilidades asociadas a su patología.

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) fue descrita por primera vez por Moschowitz en 1925 como una nueva enfermedad que se caracteriza por los hallazgos patológicos únicos de trombos hialinos en diversos órganos. La PTT es un síndrome agudo con anormalidades en múltiples órganos y curso con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

La presencia de PTT se debe sospechar cuando un paciente presenta un conjunto de hallazgos clínicos y de laboratorio sin otra etiología clínicamente aparente, de los que algunos se comentaran más adelante y entre los que se incluye: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia (que suele presentar purpuras, pero rara vez sangrados graves), insuficiencia renal aguda, alteraciones neurológicas y en algunos casos fiebre. Hoy en día es raro que un paciente presente estos 5 hallazgos clínicos; pero anteriormente, cuando no existía un

tratamiento efectivo y los pacientes morían ha causa de la enfermedad, se observaba el curso clínico completo, presentando todos los hallazgos previamente mencionados.

La anemia hemolítica microangiopática es, junto con la trombocitopenia, uno de los hallazgos más comunes, y de mayor peso para el diagnostico de la enfermedad. Se define como la hemólisis no inmune, con fragmentación de eritrocitos (esquistocitos) observada en el frotis de sangre periférica (que superen el 1% del total de células sanguíneas de la serie roja). Los pacientes tienen los hallazgos típicos de hemólisis, incluyendo la elevación de la concentración de bilirrubina indirecta suero y la reducción en la concentración de haptoglobina sérica. El nivel de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) es normalmente muy alto, lo que refleja tanto la hemólisis como el daño tisular debido a la isquemia sistémica[1]. Por lo tanto, la concentración de LDH es un parámetro útil para el diagnóstico.

La trombocitopenia es el otro criterio de diagnóstico importante para estos trastornos, y puede ser importante. En una serie de 135 pacientes, el recuento de plaquetas media fue de 25.300/μL[2]

Descartando otras causas, los medicamentos suponen un 12% de las PTT, de los cuales la mitad son producidos por la quinina. El resto están producidas por diversos fármacos, entre ellos diversos quimioterapicos (mitomicina, gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, etc...), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y ticlopidina) y fármacos inmunosupresores como la ciclosporina.

La ciclosporina puede producir microangiopatía trombótica renal, con manifestaciones clínicas de la PTT (reacción descrita en ficha técnica como rara: ≥1/10.000, <1/1.000), pueden ser inducidos por la terapia de Ciclosporina[3,4]. Aunque la lesión endotelial directa probablemente juegue un papel importante[3]. Ciclosporina también puede aumentar la agregación plaquetaria[5]. Esta forma de PTT es a menudo, pero no siempre, reversible con la interrupción de la ciclosporina.

En este caso, ciclosporina se ha considerado responsable, obteniéndose la puntuación de "Probable" según el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colaboradores y existe una relación temporal desde el uso del fármaco y la aparición de los síntomas. Se observan datos de laboratorio que sugieren hemólisis, entre los que se encuentran: LDH aumentada, sobrepasando en 3 o 4 veces su nivel habitual, disminución del número de

plaquetas, de hemoglobina, haptoglobina, y aparición de esquistocitos en sangre periférica.

Imatinib es un inhibidor de la tirosin-quinasa usado en el tratamiento de las leucemias BRC-ABL positivas refractarias o en recaída, como monoterapia. En algunos estudios se ha observado una inhibición del factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-β) implicado en múltiples procesos de fibrosis, y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el cual juega un papel importante en dichos procesos. Es por ello que Imatinib puede resultar útil en determinadas patologías que cursan con fibrosis, especialmente de carácter esclerodermiforme[6,7].

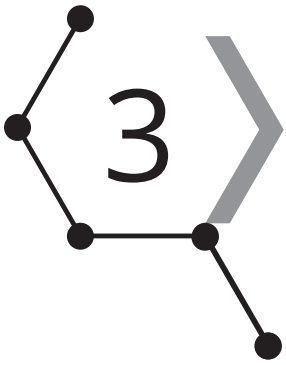
A pesar de que no se ha estudiado la interacción entre tacrolimus e imatinib, cabe esperar que, al ser tacrolimus un sustrato del CYP3A4 y el imatinib un inhibidor de dicho encima, los niveles de tacrolimus puedan aumentar. Estos estudios si han sido realizados con otros fármacos sustratos del CYP3A4 como la simvastatina[8], Como puede verse, en este caso, se producen unos aumentos de los niveles de tacrolimus tras iniciar el tratamiento con imatinib, que vuelven a los niveles previos una vez suspendido el fármaco.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

— Se proporcionó información detallada tanto oral como escrita sobre la posología, forma de administración y conservación de los medicamentos así como de los posibles efectos adversos y los consejos sobre medidas para paliarlos.
— Se revisaron las posibles interacciones farmacológicas. Prestando especial atención a la interacción entre imatinib y tacrolimus
— Se realizó el seguimiento detectando posibles reacciones adversas medicamentosas. Especial mención a la PTT por ciclosporina y a trastornos de la conducta por corticoides.
— Se recomendaron pautas de tratamiento opcionales tras reacciones adversas a fármacos y se colaboró en la elección de los tratamientos farmacológicos.
— Se tramitó y aconsejó sobre el tratamiento con imatinib.
— Se elaboraron diversas formulas magistrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eli Moschocowitz, Md An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease.*Arch interMed*, *36*(1), 89-93..
2. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Aga thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura . Kidney Int. 2001; 60(3):831-4
3. G. Rock, John G. Kelton, Kenneth H. Shumak, Noel A. Buskard, et al. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. Brit J Haematology, 1998; 103, 1031–1036
4. Levy Gg, Nichols Wc, Lian Ec, Foroud T, Mcclintick Jn, Mcgee Bm, et al. Mutations in a member of the adamts gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature. 2001; 413(6855):488-94
5. Ficha técnica del fármaco. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/56799/FT_56799.pdf [citado a 2 feb 2012]
6. Ganta CC, Chatterjee S, Pohlman B, Hojjati M. Chronic graft-versus-host disease presenting as eosinophilic fasciitis: therapeutic challenges and an additional case. J Clin Rheumatol. 2015 ;21(2):86-94
7. Vittal R, Zhang H, Han MK, Moore BB, Horowitz JC, Thannickal VJ. Effects of the protein kinase inhibitor, imatinib mesylate, on epithelial/mesenchymal phenotypes: implications for treatment of fibrotic diseases. 2007; 321(1):35-44
8. Ficha técnica del fármaco. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf [citado a 2 feb 2012]



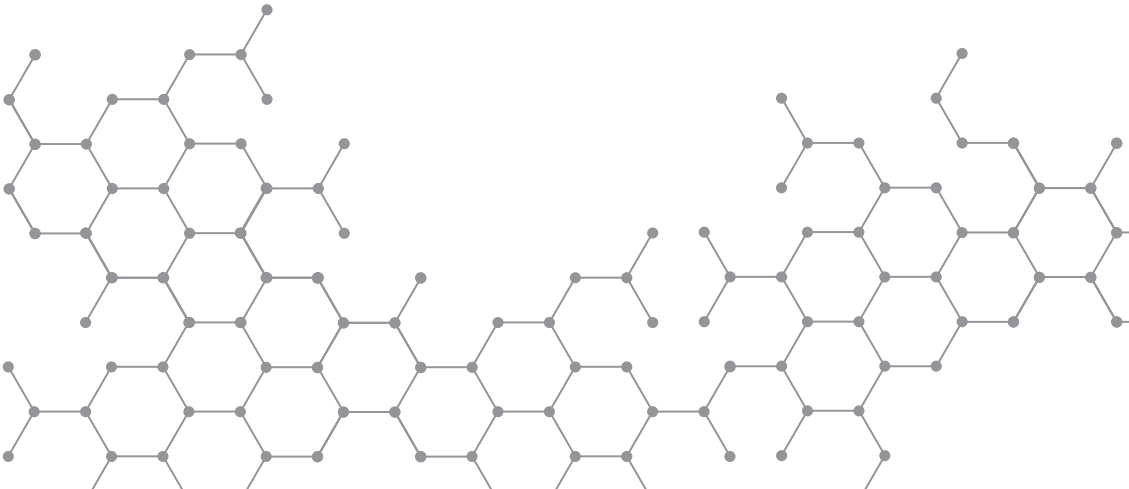
CASO CLÍNICO

LINFOMA EXTRANODAL CELULAR NK/T, TIPO NASAL

Autores: Noemí Manresa Ramón
Iria Sánchez Martínez

Revisor: José Carlos Titos Arcos

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia



3 CASO CLÍNICO

LINFOMA EXTRANODAL CELULAR NK/T, TIPO NASAL

Autores: Noemí Manresa Ramón
Iria Sánchez Martínez
Revisor: José Carlos Titos Arcos
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

ANTECEDENTES

Varón de 22 años**.** Peso 59 kg y talla 178 cm. SC=1.74 m^2. No HTA, no DM, no DLP. Infecciones respiratorias y tos de repetición. ECOG 0.

Hábitos tóxicos: Fumador.

Antecedentes epidemiológicos: Guinea. Situación ilegal.

Se diagnóstica de ***linfoma no hodgkin NK/T tipo nasal (LNH NK/T Nasal)***:

Exploración física: candidiasis oral. Voz nasal. Obstrucción total del flujo aérea. Adenopatías cervicales en ambas cadenas espinales y laterocervicales bilaterales de tamaño 1 a2.5 cmy ligeramente dolorosas; pequeña adenopatía supraclavicular e inguinales bilaterales elásticas e indoloras.

Laboratorio: Hemograma: lactato deshidrogenasa 474, beta-2-microglobulina 3.68. Resto normal.

Biopsia de adenopatía cervical: linfoma de células T/NK tipo nasal.

TAC de cuello: masa en rinofaringe que se extiende a orofaringey fosas nasales. Se aprecian adenopatías cervicales.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

INGRESO 1 (19/12/2014): hipofibrinogenemia

Subjetivo
Asintomático.

Objetivo
Fibrinógeno bajo se relaciona con L-asparraginasa (L-ASA).

INGRESO 2 (19/01/2015): progresión de la enfermedad

Subjetivo
Dolor periumbilical constante y empeora con deglución.

Objetivo
ECOG 2. Aparición de adenopatíalaterocervical izquierda.

- **Analítica:** Amilasa: 1160 UI/L y lipasa:47 UI/L.
- **TAC toracoabdominal**
  - Páncreas normal.
  - Aparición de un tejido hipodenso en la pared medial gástrica e hilio esplénico y crecimiento de adenopatías en mesenterio.
  - Engrosamiento gástrico.
  - Opacidad pulmonar.
- **Niveles de MTX**

Tras la confirmación de progresión, se inicia metotrexate y L-ASA. La monitorización de MTX:

- 19/02/2015 (24h):49 micromol/L.
- 20/02/2015 (48h):0.03 micromol/L.

Si el nivel residual de MTX es >0,5 µmol/l, podría ser necesaria una intensificación del régimen de rescate[1]. Dado que el paciente había presentado niveles bajos de fibrinógeno, se realizan controles rutinarios al inicio y final de L-ASA.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Principal:

1. LNH T/NK nasal.

Secundario:

1. Otitis Media serosa.
2. Muguet oral.
3. Pancreatitis secundaria a L-ASA.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

INGRESO 1 (19/12/2014): LNH NK/T NASAL

La combinación de RT con QT es la elección más eficaz, ya que mejora significativamente la supervivencia global comparado con QT sola (57% vs 30%)[2,3].

NCCN recomiendan[4]:

— Alternativa/recaída: **AspaMetDex**[5] (L-ASA 600 mg/m^{2}2,4,6 y 8, metotrexato 3g/m^2 día 1 y dexametasona 40 mg 1-4).

— Primera elección: **SMILE**[6] (dexametasona 40mg/m^2 días 2,3,4, metotrexate 2 g/m^2 día 1, ifosfamida 1500 mg/m^2 días 2,3,4, L-ASA 600mg/m^2 días 8,10,12,14,16,18 y 20 y etopósido 100mg/m^2 días 2,3,4).

— Para pacientes recién diagnosticados: "sándwich" (L-ASA-RT-L-ASA)[7,8]: **Vincristina (1.4 mg/m^2) (1), L-ASA (6000 UI/m^2) (1-5) y prednisona 100 mg (1-5).**

Se inicia terapia profiláctica de lisis tumoral con alopurinol e hidratación y muguet, nistatina y clorhexidinaresolviéndose.

Tras 2 ciclos con QT, se solicita RT y tras dos ciclos de RT hay progresión abdominal.

Terapia con fibrinógeno

L-ASA puede causar hipofibrinogenemia y los tratamientos son plasma fresco, crioprecipitado, antitrombina III y fibrinógeno, sin que exista una recomendación general. El paciente inició fibrinógeno intravenoso.

INGRESO 2 (19/01/2015)

19-20/01/2015: Hidratación, pantoprazol intravenoso 1/24h, metamizol 2g/8h, meropenem 1g/8h, septrin forte 1 comprimido/12h y nutrición parenteral periférica (NPP).

La prescripción fue correcta excepto NPP, que se debería haber comenzado con nutrición oral o sonda nasogástrica (Tolerancia oral, Albúmina 36 g/L, IMC=18,55 kg/m^2).

21-24/01/2015: Dieta líquida. Añaden metilprenisolona 60 mg/24h intravenoso y lorazepam.

25/01/2015: Añaden alopurinol 300 mg/12h y disminuyen metilprednisolona40mg.

15/02/2015: Dieta semiblanda.

16/02/2015: Aumentan sueroterapia por MTX.

18/02/2015: Clorpromazina intravenoso por hipo constante.

Metilprednisolona provoca hipo → suspende.

19/02/2015: inician MTX.

Esquema de rescate

- **L-Asparraginasa 6.000 unidades/m^2 (días 2, 4, 6 y 8) vía intramuscular + MTX 3g/m^2 (día 1) + dexametasona oral 40 mg (días 1-4).**

Hidratación, alcalización con bicarbonato y leucovorin debido a la administración de MTX. Respecto a la profilaxis antiemética: aprepitant 125 mg (día 1) y 80mg (día 2 y 3), dexametasona 12 mg y ondansetrón 16 mg debido al elevado potencial emetógeno.

20/02/2015: Si el fibrinógeno <1,0g/L se debe trasfundir crioprecipitado.

21/02/2015: Se inicia enoxaparina 60 mg/12h y teicoplaninapor trombosis y mucositis.

22/02/2015: Mucositis grado 4 se inicia NPP.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

INGRESO 2 (19/01/2015)

Dolor abdominal diagnosticándose pancreatitis por L-ASA. Tras TAC, se observa páncreas es normal y una progresión. El paciente desarrolla trombo y posible infección. Presenta niveles muy bajos de albúmina y alto grado de mucositis.

DISCUSIÓN

Quimioterapias adecuadas.

No adecuada la indicación de la NPP en el ingreso de la pancreatitis.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACEÚTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Adecuación del esquema.
- Validación farmacoterapéutica.
- Protocolo de MTX: hidratación, alcalinización de la orina y rescates con ácido fólico.
- Monitorización.
- Seguimiento de las toxicidades y correcta administración de profilaxis antiemética.
- Nutrición.
- Farmacovigilancia.
- Tramitación vía extranjeros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de metotrexato. AEMPS.http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76356/FT_76356.pdf
2. Li Y-X, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primarytreatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T celllymphoma. J Clin Oncol 2006; 24: 181-189.
3. Au W-Y, Weisenburger DD, Intragumtomchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T cell lymphoma: a study of 136 cases from the international peripheral T cell lymphina project. Blood. 2009; 113: 3931-3937.
4. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, et al. Frequent expression of p-glycoprotein/MCR 1 by nasal T-cell lymphma cells. Cancer 1995;76:2351-2356.
5. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-Asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMeDex regimen) in patients with refracto-

ry or relapsing extranodal NK/T cell lymphoma, a phase 2 study. Blood 2011; 117: 1834-1839.

6. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WX, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for nexly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T. J ClinOncol 2011; 29:4410-16.
7. Yong W, Zhen W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. Ann Hematol 2009: 88: 647-652.
8. Jiang M, Zhang H, Jiang Y, et al. Phase 2 trial of "sandwich" L-asparaginase, vincristine, and prednisone chemothrapy with radiotherapy in newly diagnosed, stade IE and IIE, nasal type, extranodal natural killer/T cell lymphoma. Cancer 2012; 118:3294-3301.

4 CASO CLÍNICO

DESENSIBILIZACIÓN A DOCETAXEL EN PACIENTE ONCOLÓGICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Rocío Guerrero Bautista
Elena Ferris Villanueva

Revisor: Amelia Chica Marchal

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

4 CASO CLÍNICO

DESENSIBILIZACIÓN A DOCETAXEL EN PACIENTE ONCOLÓGICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Rocío Guerrero Bautista
Elena Ferris Villanueva
Revisor: Amelia Chica Marchal
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

ANTECEDENTES

Mujer de 27 años sin intolerancias ni alergias conocidas. No hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia ni hiperuricemia. Fumadora de dos/tres cigarrillos/día desde los veinte años. Niega etilismo. Ligadura de trompas.

Menarquía a los 7 años. Primer embarazo a los 16 años. Cinco gestaciones (tres cesáreas y dos abortos). Lactancia natural de dos a cuatro años cada uno. Uso de anticonceptivos orales durante tres años.

Madre fallecida por cáncer de pulmón con 57 años.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

SUBJETIVO:

Consciente y orientada. Hidratada, buena coloración de piel y mucosas. Eupneica en reposo.

Edema cutáneo que engloba a toda la mama derecha sin poder delimitar tumoración. Dolor intenso y molestia en mama derecha, zona costal y submama-

ria que impide el sueño y descanso. Refiere supuración maloliente por el pezón. ECOG 2.

OBJETIVO:

- Se realizaron pruebas para determinar estadiaje de la neoplasia.
  - — Exploración física: mama derecha globalmente aumentada por proceso inflamatorio, con piel tensa y vesiculosa. Aureola y pezón retraídos, adenopatías axilares derecha e izquierda dolorosas a la palpación. Mastitis.
  - — Datos analíticos: Glucosa: 109mg/dL (RN:74-106 mg/dL), LDH: 547UI/L (RN:120-246 UI/L), colesterol: 115mg/dL (RN:<200 mg/dL), Fe: 26µg/dL (RN:50-170 µg/dL), ferritina: 284ng/mL (RN:10-291 ng/mL), transferina: 213mg/dL (RN:250-380 mg/dL), IST: 9% (RN:25-50 %), Ca 15 3: 92,2UI/mL (RN:< 32,4 UI/mL). Hemograma normal.
  - — Biopsia: PAAF (punción aspiración con aguja fina): negativo; BAG (biopsia con aguja gruesa) que evidencia un carcinoma ductal infiltrante G2 (moderadamente diferenciado) con invasión vascular linfática; Punch cutáneo con infiltración dérmica por carcinoma y presencia de invasión de vasos linfáticos dérmicos. Receptores estrógenos (RE) y progesterona (RP) negativos y Hercep Test ®: positivo (HER 2+).
  - — Ecocardio: monitorización de la función cardíaca porque puede verse afectada por trastuzumab y pertuzumab. FEVI 63,9% normal.
  - — RMN: para descartar metástasis cerebrales por ser un criterio de exclusión del beneficio de pertuzumab.
- Para comprobar si había extensión de la enfermedad se llevó a cabo:
  - — PET-TAC: presencia de tejido tumoral variable en múltiples lesiones a nivel de mama derecha, en adenopatías axilares derechas e izquierda, adenopatía en cadena mamaria interna derecha, en estructuras óseas (D2-D5,L1,L3-L5, ala sacra derecha, cresta ilíaca izquierda e ilíaca derecha) y en el segmento inferior (VI) del lóbulo derecho hepático.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Carcinoma ductal infiltrante G2 cT4d cN1 M1 (óseas, ganglionares y hepáticas). Estadio IV. Síndrome de dolor mamario y ferropenia secundarios a su enfermedad principal. Presentó alergia a docetaxel tras primera administración, precisando pauta de desensibilización para la administración del medicamento.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Como terapia de elección se propuso pertuzumab, para el tratamiento del cáncer de mama HER2 + metastásico o localmente recurrente no resecable, en combinación con trastuzumab y docetaxel, ya que la paciente no había recibido tratamiento anti-HER 2 ó quimioterapia (QT) previa para su enfermedad metastásica[1]. Se trata por tanto, de una paciente naive al tratamiento oncológico con la que se plantea posible beneficio con esta terapia.

El esquema planteado fue: pertuzumab 840mg (inicio)/420mg (mantenimiento), trastuzumab 8mg/kg (inicio)/6mg/kg (mantenimiento), docetaxel 75mg/m^2, cada 21 días[2]. Las dosis fueron calculadas según peso (88kg) y superficie corporal (1,95m^2).

Con el análisis previo normal, recibió el primer ciclo el día 17 de diciembre de 2013. Las dosis y pautas de administración correspondientes fueron: pertuzumab 840 mg/250mL SF (60 min), trastuzumab 704 mg/250mL SF (90min), docetaxel 146 mg/500mL (60 min) SF[3].

El tratamiento domiciliario pautado fue: ondansetrón un comprimido 8mg/12h y dexametasona 4 mg/12h durante tres días a partir del día siguiente de la infusión del ciclo. Metoclopramida 10 mg/6-8 h si náuseas y vómitos. Nistatina si molestias en la boca, un enjuague cada 4-6h respetando el sueño y si persistencia de molestias, solución de mucositis proporcionada por Servicio de Farmacia. Loperamida si diarrea franca, dos cápsulas juntas en la primera deposición y una tras cada episodio diarreico, máximo ocho al día. Inicialmente, dieta absoluta y, posteriormente, blanda hasta llegar gradualmente a dieta normal. En caso de no cesar la diarrea tras 48h, aparición de sangre en heces o pico febril, acudir a urgencias del hospital.

El resto de medicación pautada fue: Omeprazol 20 mg/24h durante siete días. Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 h durante cuatro días debido a la mastitis. Fentanilo 25 µg parches transdérmicos cada 72h, si persistencia de dolor paracetamol 1 g repetible cada 8h. Hierro oral un comprimido al día en ayunas con zumo de naranja o similar.

El día 20 de diciembre se administró docetaxel según pauta de desensibilización pautada por el Servicio de Alergia (Tabla 1)[4] y (Tabla 2)[4]. Esta desensibili-

zación rápida del fármaco es un procedimiento que permite la tolerancia clínica temporal del fármaco, mediante la administración de pequeñas dosis crecientes hasta completar la dosis terapéutica total de fármacos alérgenos[5].

Se utilizaron tres soluciones del medicamento A, B, C (cada una de 250 mL SF) y se administraron en doce pasos consecutivos, con aumento de la velocidad de infusión. La solución A era una dilución 100 veces de la concentración objetivo final (pasos 1-4), la solución B una dilución de 10 veces de la concentración objetivo final (pasos 5-8). De la solución C (150 mg/250 mL) se administró la dosis restante, que se calculó restando la dosis acumulada a la dosis total a administrar a la paciente. Pasos del 1 al 11, se administraron en 15 minutos cada una (la dosis se incrementó 2 - 2,5 veces con cada paso) y el paso 12 se prolongó para completar la dosis objetivo. El tiempo total de desensibilización fue de 5,8 horas.

DOSIS TOTAL	150 MG	CONCENTRACIÓN (MG/ML)	DOSIS EN CADA SOLUCIÓN
SOLUCIÓN A	250 ML	0,006	1,5
SOLUCIÓN B	250 ML	0,06	15
SOLUCIÓN C	250 ML	0,6	150

Tabla 1.

FASE	SOLUCIÓN	mL/h	TIEMPO (MINUTOS)	DOSIS ADMINISTRADA (MG)	DOSIS ACUMULADA (MG)
1	A	2	15	0,003	0,003
2	A	5	15	0,0075	0,0105
3	A	10	15	0,015	0,025
4	A	20	15	0,03	0,0555
5	B	5	15	0,075	0,1305
6	B	10	15	0,15	0,2805
7	B	20	15	0,3	0,5805
8	B	40	15	0,6	1,1805
9	C	10	15	1,5	2,6805
10	C	20	15	3,0	5,6805
11	C	40	15	6,0	11,6805
12	C	75	184,4	138,32	150,0005

Tabla 2. Tiempo total infusión 5,8 h

El 14 de enero de 2014 recibió el segundo ciclo de QT con las siguientes dosis: pertuzumab 420mg, trastuzumab 528mg y docetaxel 150mg administrado según pauta de desensibilización.

El 10 de febrero de 2014 se administró tercer ciclo con las siguientes dosis: pertuzumab 420 mg, trastuzumab 528 mg y docetaxel con dosis reducida, según nueva pauta de desensibilización debido a diarrea moderada.

Ha recibido hasta el momento nueve ciclos con las dosis de mantenimiento correspondientes a cada citostático.

El servicio de alergia estableció la administración de prednisona trece, siete y una hora antes de la administración de docetaxel, además de ranitidina y dexclorfeniramina media hora antes del inicio de la infusión del fármaco para asegurar evitar hipersensibilidad.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Se inició el tratamiento en diciembre de 2013, que fue interrumpido por reacción inmediata sistémica a la infusión de docetaxel, con presencia de disnea y mareos que precisó paracetamol, hidrocortisona, lorazepam. Posteriormente, se realizó valoración por parte del Servicio de Alergia, que pautó un protocolo de desensibilización para la administración de docetaxel. Al día siguiente, la paciente ingresó en UCI para la administración del fármaco, que duró 5,8 horas. Al alta y tras este primer ciclo, presentó náuseas y vómitos de cuatro días de evolución que precisó asistencia en urgencias.

En enero de 2014 se valoró a la paciente en UCI para recibir el segundo ciclo. A la exploración física, presentó dos lesiones de características quísticas en la calota y evidente mejoría de la mama afectada, con disminución de volumen y sin el aspecto de necrosis previo. Mantiene síntomas inflamatorios y a la palpación, sensación de masa global, con posible impetigización, refiriendo mama pruriginosa. Se consideró respuesta parcial tras primer ciclo y paciente con ECOG 1.

En febrero se administró tercer ciclo con una semana de retraso por fiebre que precisó de antibioterapia. Además, se redujo dosis de docetaxel por persistencia de diarrea moderada.

A la exploración física tras el cuarto ciclo presentó escaso edema en la mama derecha, piel de naranja y pezón invertido con mejoría global de la mama. Tras

el quinto ciclo no mostró adenopatías axilares y con estado de la mama casi normal. Sin embargo, presentó alopecia G1 y toxicidad ungueal G1 en los pies, que perduró en los ciclos sucesivos. Se realizó un PET-TAC tras el sexto ciclo que no mostró ninguna actividad metabólica en la mama derecha, ni en adenopatías axilares, ni a nivel óseo ni hepático. Por lo tanto, presentó muy buena respuesta metabólica y funcional al tratamiento.

Actualmente recibe el noveno ciclo con estabilidad de la enfermedad sin progresión.

DISCUSIÓN

Durante los últimos años ha aumentado de forma progresiva la utilización de medicamentos extranjeros, y de forma especial, en el campo de la onco-hematología. Esto conlleva una importante carga asistencial para el farmacéutico responsable de la terapia oncológica[6]. El Servicio de Farmacia tiene la obligación legal de ser estructura soporte del uso racional del medicamento en el hospital, sea cual sea su modo de utilización[7]. En la práctica diaria, el farmacéutico hospitalario está implicado en la tramitación de los medicamentos en esta modalidad y, en áreas de conocimiento concretas, como la oncología y la hematología, suponen una actividad importante en la provisión de atención farmacéutica a este tipo de pacientes.

El papel del farmacéutico en la utilización de medicamentos ayuda a identificar aquellas prescripciones que no se ajustan a las condiciones de uso aprobadas en España, a informar a facultativos y pacientes, proporcionando evidencias de calidad en la indicación solicitada. Además, establece un circuito ágil y rápido de solicitud, asesora a la dirección médica del hospital en la evaluación de la solicitud mediante informe farmacoterapéutico que la avale o no, y de un informe farmacoeconómico así como realizar un seguimiento terapéutico del paciente, centrado principalmente en los aspectos de farmacovigilancia.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

Para garantizar que la paciente pudiera recibir el esquema de tratamiento de QT completo se informó al Servicio de Oncología que pertuzumab no se encontraba

comercializado en España y que se debía conseguir como medicamento extranjero a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales del Ministerio de Sanidad. Se elaboró un informe favorable, en base al informe de posicionamiento de este fármaco del grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)[8], ya que la paciente cumplía los criterios de uso. Éstos fueron: ECOG 0-1, HER2+, candidata a docetaxel y trastuzumab, sin enfermedad cardíaca o FEVI>/=50%, sin tratamiento previo anti-HER2 o QT para su enfermedad metastásica, que hayan transcurridos más de 12 meses desde el diagnóstico de enfermedad metastásica y la finalización de un tratamiento adyuvante con anti-HER2 (según criterios de inclusión), sin metástasis cerebrales, con enfermedad visceral.

Aunque la paciente presentó un ECOG 2 al inicio, esto se debió al dolor no controlado por falta de ajuste del tratamiento y que, en cuanto se controló dicho dolor, pasó a tener ECOG 1.

El informe fue presentado a dirección médica del hospital como medicamento de alto coste y fue autorizado. A partir de este momento, se revisaron las dosis de tratamiento y la estabilidad de las mezclas intravenosas que fueron elaboradas en condiciones asépticas y según las normas de correcta elaboración.

Una vez que apareció la reacción de hipersensibilidad a docetaxel, la pauta de desensibilización prescrita por el Servicio de Alergia fue revisada y elaborada para su administración. Ante las dudas del personal sanitario en UCI, se explicó con claridad cómo proceder y administrar según dicho protocolo.

Antes de la administración del tercer ciclo, durante la revisión de la pauta de desensibilización antes de su elaboración, se detectó errores de cálculo, por lo que se comentó con el alergólogo y fue resuelto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Applications for New human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. November 2012. Disponible en:

   http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134732.pdf (Diciembre 2012)

2. J. Baselga et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer.

   N Engl J Med 2012; 366:109-119.

3. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponibles en: www.agemed.es
4. M. Zirbs*, F. Seifert, A. Zink, J. Ring, K. Brockow. A shortened docetaxel desensitization protocol for use in special cases. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2011 March Volume 26, Issue 3.
5. M. Castells, M.C. Sancho Serra, M. Simarro. Hypersensitivity to antineoplasic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitazion.Cancer Inmunol Immunother (2012) 61: 1575-1584.
6. Documento de consenso para la prevención para la utilización de medicamentos en la modalidad de uso compasivo en la terapéutica onco/hematológica. http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/Web_Doc_con_Compasivo.pdf
7. Ley del medicamanto La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Arts 21-9, estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hopitales.
8. Grupo GENESIS. Cáncer de Mama metastásico o localmente recurrente no resecable. Fecha final del informe: 06/05/2013. Disponible en : http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/pertuzumab

5 CASO CLÍNICO

PACIENTE CON FASCITIS NECROTIZANTE TRATADA CON DAPTOMICINA

Autores: Ángela María Rizo Cerdá
Pablo Selvi Sabater
Iria Sánchez Martínez

Revisor: Montserrat Llopis Fernández

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia
Hospital Virgen del Castillo. Yecla

5 CASO CLÍNICO

PACIENTE CON FASCITIS NECROTIZANTE TRATADA CON DAPTOMICINA

Autores: Ángela María Rizo Cerdá
Pablo Selvi Sabater
Iria Sánchez Martínez
Revisor: Montserrat Llopis Fernández
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia
Hospital Virgen del Castillo. Yecla

1. ANTECEDENTES

Paciente mujer de 52 años hipertensa con tendencia a la hipotensión desde cirugía bariátrica hace un año y abandono voluntario del antihipertensivo hace un mes. Dislipemia sin tratamiento farmacológico. No diabetes mellitus. Exfumadora de 2-3 cigarrillos/día desde hace 1 año. No refiere hábito enólico.

No cardiopatía conocida. Asma bronquial extrínseco actualmente sin tratamiento por abandono voluntario. Antecedentes de poliomielitis. Hemorroide externa diagnosticada en mayo del 2011 en tratamiento actual con Synalar® (fluocinolona acetónido) y AINEs.

Intervenida de bypass gástrico laparoscópico más colecistectomía en febrero 2010 (anastomosis gastroyeyunal en Y de Roux), precisando dos dilataciones neumáticas por estenosis de la anastomosis (agosto del 2010 y febrero del 2011). Hipoalbuminemia secundaria severa (última albúmina (24/04/2011): 24 g/l) con edemas en miembros inferiores y ligera ascitis. El 6 de marzo de 2011 intervenida de perforación de úlcera postestenótica con peritonitis secundaria difusa fibrinopurulenta y mala situación clínica; se realiza resección de la anastomosis y nueva anastomosis.

2. PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

30-05-11:

Biopsia de miembro inferior izquierdo (MII)

— Cultivo positivo para *Aeromonas hydrophila* con el siguiente perfil de resistencias

Antibiótico	*Aeromonas hydrophila*
Amoxicilina/Clavulánico	R
Piperacilina/Tazobactam	S
Cefazolina	R
Cefuroxima	R
Cefotaxima	S
Cefepime	S
Aztreonam	S
Imipenem	R
Gentamicina	S
Ertapenem	R
Ciprofloxacino	S
Cotrimoxazol	S

30-05-11:

Líquido biológico ascítico (muestra 1)

— Se aísla *Staphylococcus coagulasa negativo* que se interpreta como posible contaminante por lo que se informa sin antibiograma.

30-05-11:

Líquido biológico ascítico (muestra 2)

— Cultivo positivo para *Aeromonas hydrophila* con el siguiente perfil de resistencias.

Antibiótico	*Aeromonas hydrophila*
Amoxicilina/Clavulánico	R
Piperacilina/Tazobactam	S
Cefazolina	R
Cefuroxima	R
Cefotaxima	S
Cefepime	S
Aztreonam	S
Imipenem	R
Gentamicina	S
Ertapenem	R
Ciprofloxacino	S
Cotrimoxazol	S

3. DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

1. Fascitis necrotizante de MII y peritonitis primaria por *Aeromonas hydrophila*
2. Shock séptico
3. Fracaso multiorgánico: hemodinámico, respiratorio, hematológico y neurológico.

DIAGNÓSTICO SECUNDARIO:

1. Bypass gástrico en febrero de 2010. Postoperatorio reciente (< 2 meses) de perforación intestinal de úlcera en boca anastomótica gastroyeyunal
2. Hipertensión arterial
3. Dislipemia
4. Asma bronquial
5. Poliomielitis previa.

4. HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Desde el día +1 hasta el día +2: Tratamiento antibiótico empírico:

- Piperacilina-tazobactam 4/0,5g IV cada 6 horas

Desde el día +2 hasta el día +6: Adecuación del tratamiento antibiótico empírico, tras shock séptico:

- Clindamicina 600mg IV cada 12 horas
- Caspofungina 70mg IV cada 24 horas (dosis de carga), seguido de 50mg cada 24 horas de mantenimiento.
- Daptomicina 500mg IV cada 24 horas
- Piperacilina-tazobactam 4/0,5g IV cada 6 horas

Día +7 en adelante: Se modifica terapia antibiótica tras el aislamiento de *Aeromonas hydrophila* sensible a cefalosporinas de tercera generación.

- Ceftriaxona 2g IV cada 24 horas hasta día +22
- Clindamicina 600mg IV cada 12 horas se mantiene hasta día +9
- Daptomicina 500mg IV cada 24 horas se mantiene hasta día +13

5. EVOLUCIÓN CLÍNICA

Mujer de 52 años que consulta por rubefacción del MII. Presenta una lesión eritematosa de 1 cm de diámetro no pruriginosa ni dolorosa, en zona de talón de Aquiles de MII con progresión en menos de 24 horas por toda la pierna hasta la rodilla y aparición de nueva placa de 10x15 cm en miembro inferior derecho (MID). Refiere que desde esta mañana han ido progresando las lesiones eritematosas, con aumento de la temperatura local, rubefacción y edema intenso. También presenta dolor abdominal de tipo pinchazo, de 24 horas de evolución, que se exacerba con los movimientos y no se agudiza con la ingesta. El dolor se localiza en la zona epigástrica y se irradia a todo el abdomen. No presenta síndrome miccional, náuseas ni vómitos. La última deposición fue ayer y de características normales. Presenta fiebre de 39ºC.

Bajo el diagnóstico de celulitis en MII y dolor abdominal inespecífico, la paciente ingresa a cargo de medicina interna, donde inicia terapia antibiótica empírica con piperacilina/tazobactam 4/0,5g intravenoso cada 6 horas. 24 horas después, sufre

un shock séptico por el que es trasladada a la UCI. A su ingreso, la paciente se encuentra en situación de shock profundo que precisa tratamiento con fluidoterapia abundante y perfusión de noradrenalina, así como modificación de tratamiento empírico al que se añade, además de la piperacilina-tazobactam, daptomicina 500mg intravenosos cada 24 horas, clindamicina 600mg intravenosos cada 12 horas y caspofungina 70mg intravenosos cada 24 horas de dosis de carga, seguido de 50mg cada 24 horas como dosis de mantenimiento. Filiado el origen de la sepsis en la lesión necrotizante del MII, la paciente es sometida a desbridamiento quirúrgico de la misma, retirándose el tejido necrótico desvitalizado. Persistiendo horas después la mala situación hemodinámica, y ante la clínica abdominal asociada a la obtención de líquido ascítico de características inflamatorias durante la paracentesis, se decide intervención quirúrgica urgente. Se realiza una laparotomía media supra-infraumbilical, objetivándose ascitis (más de 2 litros) de aspecto más turbio a nivel de hipocondrio izquierdo sin otros hallazgos macroscópicos. Se realiza entonces, lavado con suero y se deja drenaje de J. Pratt a nivel de hipocondrio izquierdo. La enferma regresa a UCI en situación de fracaso multiorgánico.

La terapia antibiótica se mantiene y se inicia nutrición mixta (enteral y parenteral) por hipoalbuminemia severa (albúmina 1,6 g/dl). Ante la mala evolución a pesar de las medidas adoptadas se decide intervenir al día siguiente el MID por su aspecto inflamatorio. Comienza entonces una mejoría de forma global, siendo posible descender progresivamente la dosis de noradrenalina y manteniendo buena situación respiratoria y renal. Se informa entonces del crecimiento de *Aeromonas hydrophila* tanto en líquido ascítico como en el exudado de ambas piernas. Dados los resultados del antibiograma, se ajusta el esquema de tratamiento, suspendiendo clindamicina (y una semana más tarde daptomicina) y sustituyendo de forma inmediata piperacilina-tazobactam por ceftriaxona intravenoso de 2g cada 24 horas. Buena evolución los días posteriores que permite retirar la sedación y la ventilación mecánica de la paciente.

Dada la buena tolerancia enteral se decide suspender la nutrición parenteral y añadir dieta oral. Desde el punto de vista quirúrgico las heridas de MII presentan buen aspecto, y se retira drenaje abdominal, al ser su débito de aspecto transparente y no complicado. Ante la buena situación clínica es trasladada a planta, donde permanece estable en monoterapia antibiótica con ceftriaxona hasta completar 15 días de tratamiento, momento en el que se procede a su retirada por no precisar más desbridamiento y presentar buena cicatrización en las heridas de miembros inferiores.

6. DISCUSIÓN

La fascitis necrotizante (FN), es una infección de los tejidos blandos que se inicia en fascia muscular y afecta secundariamente a la piel confiriéndole un aspecto marrón-grisáceo y culminando en necrosis. Esta infección se caracteriza clínicamente por la destrucción fulminante tejido, signos sistémicos de toxicidad y una elevada mortalidad.[1] El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado incluyen la intervención quirúrgica temprana, el tratamiento antibiótico y el soporte hemodinámico[2].

En función del agente etiológico, se pueden definir dos entidades diagnósticas[3]:

- FN tipo I (polimicrobiana). Es una infección habitualmente polimicrobiana, causada en dos de cada tres casos por al menos un germen anaerobio (bacteroides, clostridium, peptoestreptococos) y uno o más anaerobios facultativos (estreptococos no A) y enterobacterias, cuya actuación sinérgica origina la infección[3].
- FN tipo II (estreptocócica). Suele tratarse de una infección monomicrobiana, producida fundamentalmente por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A (en menor medida C y G), y menos frecuentemente por otras especies, como *Staphylococcus aureus* [3].

Aeromonas hydrophila se ha asociado con lesiones traumáticas en el agua dulce, y puede causar fascitis necrotizante en asociación con lesiones de agua de mar (costa del Golfo y costa del Atlántico Sur) o en los pacientes con cirrosis que ingieren las ostras crudas. Estreptococos del grupo A u otros estreptococos beta-hemolíticos se aíslan solos o en combinación con otras especies, más comúnmente *S. aureus.* En las comunidades con relativamente alta prevalencia de la infección adquirida en la comunidad resistente a la meticilina *Staphylococcus aureus* (SARM-AC), también es una causa potencial de infección necrotizante monomicrobiana[4].

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta FN son la inmunosupresión, la diabetes mellitus, la arteriopatía periférica y las cirugías recientes, condiciones cada vez más prevalentes en el mundo occidental[3].

Los síntomas que se presentan son fiebre, eritema, edemas que superan el área eritematosa, lesiones ampollosas y dolor desproporcionado de la zona afectada.

Sin embargo, el diagnóstico de FN, se realiza en el quirófano, con la visualización de la fascia afectada durante el desbridamiento quirúrgico [5].

El tratamiento se basa principalmente en el desbridamiento quirúrgico del área necrosada hasta que se alcanza el tejido sano y la terapia antibiótica empírica de amplio espectro a la espera de los resultados de los cultivos. Los regímenes de tratamiento han de incluir actividad frente a gram positivos, gram negativos y anaerobios. Un régimen aceptable, es un carbapenem o beta lactámico asociado a inhibidor de beta lactamasas más clindamicina 600-900mg cada 8h, más un agente con actividad meticilin resistente frente a Stafilococos auresus como (vancomicina, linezolid o daptomicina)[6].

Aunque la duración del tratamiento antibiótico no está establecida, ésta se continúa hasta que no sean necesarios más desbridamientos y el paciente esté hemodinámicamente estable[6].

7. RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

— Validación de tratamiento y revisión de interacciones.
— Seguimiento de la CPK por posibilidad de incremento asociado al uso de daptomicina.
— Seguimiento de la función renal y de fármacos susceptibles de ajuste posológico.
— Revisión de posibles RAM.
— Valoración de suspensión de tratamiento con daptomicina tras salida de antibiograma.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. J. Gil Cebrián,R. Díaz-Alersi Rosety , Mª. Jesús Coma, D. Gil Bello, "Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos "."Capítulo 8. 5. Infecciones de la piel y partes blandas.
2. Cheung JP1, Fung B, Tang WM, Ip WY. A review of necrotising fasciitis in the extremities. Hong Kong Med J. 2009 Feb;15(1):44-52.
3. Pedro Parra Caballero, Silvia Pérez Esteban, María Ester Patiño Ruiz, Santos Castañeda Sanz, Jesús Alberto García Vadillo. Actualización en fascitis necrotizante. Semin Fund Esp Reumatol. 2012 Vol. 13 (2): 41-8.

4. Dennis L Stevens, MD, PhDLarry M Baddour, MD, FIDSA. Necrotizing soft tissue infections. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2005 [acceso 13 de abril de 2016]. Disponible en: http://www.uptodate.com
5. Taro Shimizu, Yasuharu Tokuda. Necrotizing fasciitis. Intern Med 2010 15;49(12):1051-7.
6. Dennis L, Stevens, Larry M Baddour. Necrotizing soft tissue infections. [Monografía en internet] Elinor L Baron: UpToDate; 2007 [acceso 5 septiembre 2012]. Disponible en http://www.uptodate.com/

6 CASO CLÍNICO

TRIPLE TERAPIA PARA HEPATITIS C EN PACIENTE COINFECTADO

Autores: Jaime Mateo Carmona
Cristina Ramírez Roig

Revisor: Laura Menéndez Naranjo

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

6 CASO CLÍNICO

TRIPLE TERAPIA PARA HEPATITIS C EN PACIENTE COINFECTADO

Autores: Jaime Mateo Carmona
Cristina Ramírez Roig
Revisor: Laura Menéndez Naranjo
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

ANTECEDENTES

Paciente varón diagnosticado de hepatitis crónica por virus C en 2002. Tratado en 2005 con doble terapia de peg-interferón (pegIFN) y ribavirina con respuesta nula. Previo al inicio del tratamiento con triple terapia muestra una carga viral de 992.343 UI/mL y fibrosis hepática en estado F3 de Metavir. El genotipo del virus es de tipo 1a.

El paciente presenta además infección por VIH, en estadío A3, en tratamiento desde 2006. Actualmente estable con carga viral (CV) menor de 20 copias/ml y población de linfocitos T CD4 con 348/mm3 (21%).

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Se comenzó el tratamiento con pegIFN, ribavirina y telaprevir. En la 2ª semana de tratamiento el paciente presentó erupción y prurito en diferentes zonas del cuerpo. También aparecieron síntomas anorrectales, que fueron leves. En la analítica se observó una disminución de plaquetas pero sin consecuencias clínicas y con una cifra de hemoglobina y neutrófilos en rango (Ver tabla 1).

En la semana 4 se realizó una analítica al paciente para determinar la carga viral, con resultado de indetectable. Por otro lado, mostró una disminución de los niveles de hemoglobina aunque sin sintomatología.

Tabla 1. Evolución de los valores analíticos durante el tratamiento				
	Inicio	Semana 2	Semana 4	Semana 6
ClCr	90,3 mL/min	64,2 mL/min	49,3 mL/min	-
GOT	95 U/L	-	68 U/L	-
GPT	88 U/L	-	62 U/L	-
Hemoglobina	16,6 g/dL	15,2 g/dL	12,4 g/dL	7,5 g/dL
Plaquetas	144.000/mcL	62.000/mcL	82.000/mcL	34.000/mcL
Neutrófilos	5.220/mcL	5.630/mcL	2.300/mcL	1.250/mcL
RNA VHC	992.343 copias	-	Indetectable	-

En la semana 6 el paciente acudió a urgencias debido a anemia grave, con una cifra de hemoglobina de 9,8 g/dL y acompañado de sintomatología. Además, presentó trombocitopenia, con una cifra de plaquetas por debajo de 50.000/mcL, pero sin signos de sangrado ni epistaxis.

En la semana 8 el paciente requirió de hospitalización por otro episodio de anemia grave. Se realizó un nuevo control de carga viral, resultando en nivel indetectable, y de valores hematológicos (Ver tabla 2).

Tabla 2. Evolución de los valores de hematimetría						
	Inicio	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 9	Semana 12
Hemoglobina	16,6 g/dL	12,9 g/dL	7,5 g/dL	7,7 g/dL	10,3 g/dL	10,2 g/dL
Plaquetas	144.000/mcL	82.000/mcL	34.000/mcL	39.000/mcL	70.000/mcL	68.000/mcL
Neutrófilos	5.220/mcL	2.300/mcL	1.250/mcL	1.507/mcL	3.200/mcL	2.820/mcL
RNA VHC	992.343 copias	Indetectable	-	Indetectable	-	Indetectable

Progresivamente se recuperaron las cifras de hemoglobina y se mantuvo la estabilidad clínica, indicándose el alta del paciente. Se completaron las 12 semanas de tratamiento con telaprevir manteniendo la carga viral en niveles indetectables y con una adecuada tolerancia. Además, la carga de VIH fue menor a 20 copias /mL durante todo el proceso.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

El diagnostico principal fue de anemia grave secundaria a triple terapia contra el virus de la hepatitis C. El paciente además presentó otros efectos secundarios a la terapia como exantema grado 2 y prurito anal.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Se inició la triple terapia con pegIFN, ribavirina y telaprevir junto al tratamiento antirretroviral para el VIH. (Ver tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento farmacológico al inicio	
Fármaco	Posología
Interferón pegilado alfa 2a jeringa 180mcg	180 mcg semanal
Ribavirina comprimidos 200mg	2 comprimidos cada 12 h
Telaprevir comprimidos 375mg	3 comprimidos cada 12 h
Emtricitabina/tenofovir 200/245mg	1 comprimido cada 24 h
Etravirina comprimidos 100mg	2 comprimidos cada 12 h

En la 2ª semana el paciente presentó erupción y prurito que fue tratado con antihistamínicos sistémicos y corticoides tópicos (ver tabla 4). Además, manifestó síntomas anorrectales, que fueron leves. Se recomendó evitar alimentos y bebidas excitantes, medidas higiénicas y se reforzó la importancia de tomar telaprevir tras ingerir alimentos con contenido graso.

Tabla 4. Tratamiento del exantema	
Fármaco	Posología
Hidroxizina comprimidos 25mg	1 comprimido cada 8 horas hasta control de los síntomas
Betametasona crema 1 mg / g	1 aplicación tópica 2 veces al día

Durante la semana 6, el paciente presentó anemia grave realizándose una transfusión sanguínea. Se decidió disminuir la dosis de ribavirina.y añadir al tra-

tamiento epoetina alfa (Ver tabla 5). Además presentó trombictopenia sin signos de sangrado ni epistaxis, por lo que se concluyó mantener la dosis de pegIFN.

En la semana 8 se produjo un nuevo episodio de anemia, con lo que se efectuó una nueva transfusión sanguínea y se mantuvo el tratamiento con epoetina alfa. Tras la realización de un nuevo control de la carga viral, que indicó como resultado nivel indetectable, se decidió continuar la triple terapia y mantener al paciente en observación.

Tabla 5. Tratamiento farmacológico en semana 6	
Fármaco	Posología
Interferón pegilado alfa 2a jeringa 180mcg	180 mcg semanal
Ribavirina comprimidos 200mg	1 comprimidos cada 12 h
Telaprevir comprimidos 375mg	3 comprimidos cada 12 h
Emtricitabina/tenofovir 200/245mg	1 comprimido cada 24 h
Etravirina comprimidos 100mg	2 comprimidos cada 12 h
Epoetina alfa jeringa 20.000UI	20.000UI lunes y jueves

Finalmente el paciente completó 12 semanas de tratamiento con telaprevir con carga viral indetectable. Asimismo, continuó con pegIFN y ribavirina hasta la semana 24[1].

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Se comenzó la triple terapia con pegIFN, ribavirina y telaprevir junto al tratamiento antirretroviral para el VIH. Como se debe utilizar un tratamiento antirretroviral que no interaccione con telaprevir[2], se revisó el mismo no observándose ninguna contraindicación a emtricitabina, tenofovir y etravirina (ver tabla 3).

En la 2ª semana de tratamiento el paciente presentó erupción y prurito. Nos comentó que llevaba tomando por su cuenta varias dosis de metilprednisolona 40mg vía oral que disponía en su domicilio. Fue diagnosticado como exantema grado 2. Se recomendó la suspensión del corticoide y fue tratado con antihistamínicos sistémicos y corticoides tópicos. Mostró también síntomas anorrectales debidos al tratamiento, que fueron leves, por lo que se recomendó medidas dietéticas e higiénicas, y se reforzó la importancia de tomar telaprevir tras ingerir alimentos con contenido graso.

En la semana 4 se realizó una analítica al paciente para determinar la carga viral, con resultado de indetectable. Además, mostró una disminución de los niveles de hemoglobina aunque sin sintomatología.

En la semana 6 el paciente acudió a urgencias debido a una anemia grave, con una cifra de hemoglobina de 9,8 g/dL y acompañado de sintomatología, con palidez cutánea, debilidad e hipotensión ortostática. Se realizó una transfusión sanguínea de urgencia y se decidió un ajuste del tratamiento farmacológico. Presentó trombocitopenia por una disminución de las cifras de plaquetas por debajo de 50.000/mcL, pero sin signos de sangrado ni epistaxis.

Se requirió hospitalización por nuevo episodio de anemia grave y nueva transfusión sanguínea. Los niveles de hemoglobina fueron normalizándose y los síntomas de anemia mejoraron. Ante la persistencia de carga viral indetectable se decidió prolongar el tratamiento con triple terapia.

El paciente continuó con dicha terapia hasta la semana 12. Se encontró asintomático y con buena tolerancia, aunque mantuvo cifras de hemoglobina en torno a 11 g/dL y síntomas leves como cansancio y debilidad. Finalizó el tratamiento con pegIFN y ribavirina asintomático.

DISCUSIÓN

La infección por VHC es un problema de salud grave en el mundo occidental donde la prevalencia de infección crónica por VHC varía entre el 1,5 y el 3 % de la población[3]. 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.

En 2011 aparecen telaprevir y boceprevir, los primeros anti-VHC inhibidores de la proteasa. Con ellos se crea, junto a pegIFN y ribavirina, la triple terapia, en donde se logra una mayor respuesta frente a la biterapia clásica[4,5]. Por otro lado, este tratamiento presenta una complejidad mayor, ocasiona generalmente más efectos adversos y es necesaria una evaluación más minuciosa y un seguimiento más frecuente.

Los pacientes co-infectados candidatos a triple terapia han de cumplir una serie de criterios antes de iniciar el tratamiento[6]. En este caso el paciente presentaba todos los criterios antes de empezar la terapia (Ver tabla 6).

Tabla 6. Criterios del paciente					
Criterios dependientes del VHC				Criterios dependientes del VIH	
VHC genotipo 1	Fibrosis F3	Child-Pugh grado A	Hemoglobina de 16,6 g/dL	21% linfocitos CD4	Carga viral menor a 20 copias/ml

Uno de los efectos adversos que presenta telaprevir es la toxicidad cutánea. Según el grado de extensión, inflamación y afectación sistémica, se clasifica en diferentes grados de exantema.

El paciente nos preguntó en la consulta de pacientes externos sobre la erupción y el prurito que manifestaba. Además nos informó que llevaba tomando por su cuenta varias dosis de metilprednisolona 40mg vía oral, que disponía en su domicilio. Se comentó el caso con su médico, ya que, debido a la posible inmunodepresión del corticoide sistémico, se podrían producir elevaciones de las concentraciones de la carga viral. Se recomendó la suspensión del corticoide y el uso de un antihistamínico oral. La erupción no llegó a sobrepasar el 50% de la superficie corporal, y no hubo aparición de fiebre ni artralgia, por lo que se diagnosticó como exantema grado 2. Se mantuvo el tratamiento inicial ya que no se considera necesario interrumpirlo en aquellos pacientes que presentan un exantema grado 1 ó grado 2, salvo que exista progresión[6].

El paciente presentó también síntomas anorrectales, que fueron leves. Habitualmente estos síntomas no conllevan interrupción del tratamiento y se resuelven tras completar el tratamiento con telaprevir, por lo que se recomendó al paciente medidas dietéticas, medidas higiénicas y de adherencia al tratamiento.

Se deben realizar evaluaciones periódicas para detectar posibles efectos secundarios hematológicos, como neutropenia, anemia y trombocitopenia, en las semanas 1, 2 y 4 del inicio del tratamiento y a intervalos de 4 a 8 semanas a partir de entonces. Si se produce anemia significativa con hemoglobina menor a 10 g / dL, la dosis de ribavirina debe ser disminuida[7]. Por otro lado, los factores de crecimiento son ampliamente utilizados si se mantiene la anemia a pesar de la disminución de la dosis de ribavirina. La eritropoyetina recombinante puede administrarse cuando el nivel de hemoglobina cae por debajo de 10 g / dL, hasta mantener la hemoglobina en niveles entre 10 y 12 g / dL[1].

El paciente presentó disminución de las cifras de hemoglobina a lo largo de 4 semanas de tratamiento, hasta que en la semana 6 reveló una cifra de 9,8 g/

dL, acompañado de sintomatología de anemia. Siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de ribavirina[7], se decidió la disminución de la dosis y el uso de eritropoyetina para recuperar los niveles de hemoglobina. Ante la persistencia de carga viral indetectable, se decidió continuar la triple terapia, insistiendo en la adherencia y detección de efectos adversos. Progresivamente se controlaron los niveles de hemoglobina y los síntomas de anemia por lo que se pudo continuar el tratamiento hasta completar las 12 semanas con telaprevir.

En los pacientes recidivantes sin cirrosis, como es el caso, y con ARN del virus indetectable en las semanas 4 y 12 (ver tabla 2), el tratamiento con PegIFN y ribavirina puede ser suspendido en la semana 24[1]. En este caso, el paciente continuó con pegIFN y ribavirina hasta la semana 24 y en todo momento con carga viral en niveles indetectables. A los 6 meses tras completar todo el tratamiento, mantuvo carga viral indetectable, por lo que se consideró al paciente con respuesta viral sostenida.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Consulta y revisión de las fichas técnicas de los medicamentos empleados.
- Atención farmacéutica individualizada al paciente, con objeto de garantizar la adherencia domiciliaria al tratamiento.
- Monitorización de los niveles de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas como seguimiento de posibles efectos adversos e identificación de la necesidad de introducir tratamientos correctores
- Seguimiento del paciente durante su ingreso hospitalario, valorando los tratamientos establecidos y sus valores analíticos.
- Cumplimentación de la Tarjeta Amarilla y envío al servicio de Farmacovigilancia de la región de Murcia.

BIBLIOGRAFÍA

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Feb;60(2):392-420.

2. Ficha técnica de Incivo. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107–115.
4. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH,et al; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011; 364:2405-16.
5. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011;364:2417.
6. Berenguer y cols. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica. 26/07/2012.
7. Ficha técnica de Copegus. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65096/FT_65096.pdf

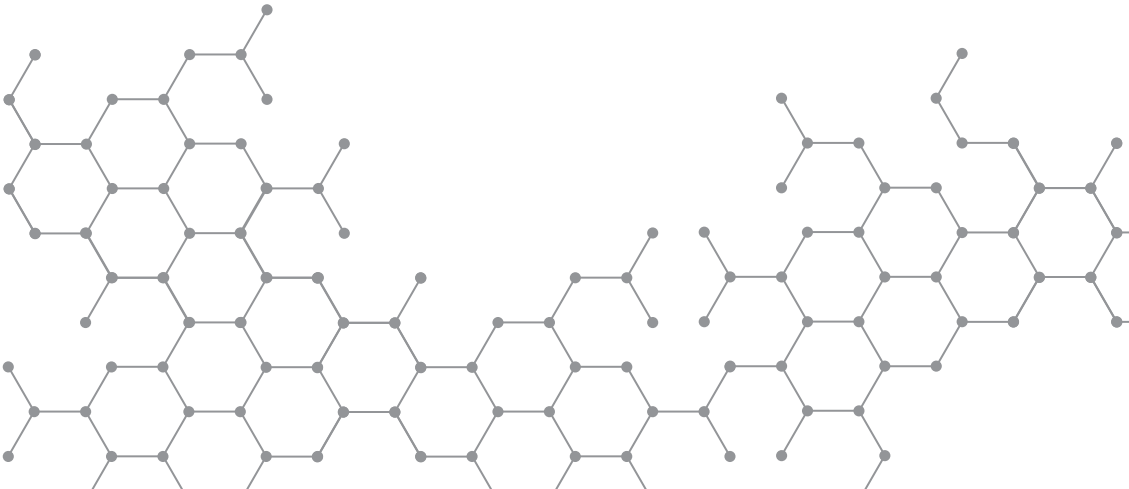
7 CASO CLÍNICO

ABSCESO CEREBRAL POR LISTERIA MONOCYTOGENES EN PACIENTE CON HEPATITIS C EN TRATAMIENTO CON TRIPLE TERAPIA

Autores: Raquel Olmos Jiménez
Javier Velasco Costa
Cristina Ramírez Roig

Revisor: Laura Menéndez Naranjo

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



7 CASO CLÍNICO

ABSCESO CEREBRAL POR LISTERIA MONOCYTOGENES EN PACIENTE CON HEPATITIS C EN TRATAMIENTO CON TRIPLE TERAPIA

Autores: Raquel Olmos Jiménez
Javier Velasco Costa
Cristina Ramírez Roig
Revisor: Laura Menéndez Naranjo
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

ANTECEDENTES

Mujer de de 63 años infectada por el virus de la hepatitis C (VHC)

- Hipertensión arterial en tratamiento con valsartan 80 mg al día.
- Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina 850 mg en desayuno y cena.
- Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 75 mcg al día.
- Artritis reumatoide diagnosticada hace 10 años, refiere último brote hace 15 días con dolor bilateral de manos que cede con paracetamol.
- Fibrosis hepática grado F3 por VHC con genotipo 1b con polimorfismo CC de IL28B, en tratamiento con triple terapia antiviral: Peginterferon-alfa (Peg-INF) 180 mcg semanal, ribavirina (RBV) 1200 mg/día y telaprevir 750 mg/8 horas.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETICA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Tras 5 semanas de tratamiento con triple terapia antiviral la paciente acude urgencias con un cuadro de fiebre de 39ºC de tres días de evolución con disminución del estado de consciencia concomitante.

A la exploración física la paciente presenta:

- Temperatura: 38ºC; Tensión Arterial: 115/66; Frecuencia Cardiaca: 75 Saturación Oxígeno: 97%
- Bradipsiquia.
- Sin signos meníngeos ni focalidad neurológica.
- ORL normal
- En la auscultación se observan crepitantes secos bibasales.
- Abdomen normal a la palpación
- EEII normales.
- No se observan adenopatías a ningún nivel.

Las pruebas de laboratorio que se realizaron a la paciente a su llegada al servicio de urgencias se describen a continuación:

- Hemograma: hemoglobina: 8.3 g/dL, hematíes: 2,98 x 10^6/mcL, plaquetas: 64 x 10^3/µL, leucocitos: 3.73 x 10^3/µL, neutrófilos: 2.38 x 10^3/µL, linfocitos: 0.93 x 10^3/µL.
- Se realizó la determinación de antígeno de legionella y neumococo en orina, que resultó negativo.
- Se llevo a cabo una radiografía de tórax, que resultó normal.
- Hemocultivos: se extrajeron 2 hemocultivos en los que se aisló *Listeria monocytogenes.*

Ante la evidencia de *Listeria monocytogenes* en el hemocultivo, y dado el cuadro de pérdida de conciencia de la paciente, se realizó una resonancia magnética (RM) cerebral con y sin contraste (gadolinio) evidenciándose una lesión heterogénea en la comisura anterior izquierda, con realce en anillo tras el contraste. Relacionándolo con la clínica y el aislamiento de *Listeria monocytogenes* en sangre se diagnostica a la paciente de un absceso cerebral por *Listeria monocytogenes*.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Absceso cerebral por *Listeria monocytogenes*.
- VHC en tratamiento con triple terapia antiviral.
- Pancitopenia secundaria a la triple terapia antiviral.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Las medidas farmacológicas y no farmacológicas más relevantes, que se llevaron a cabo durante el ingreso hospitalario se muestran en la Tabla 1.

TRATAMIENTO	COMENTARIO
Día 1: Ingreso en Servicio de Medicina Digestiva	
- Ribavirina oral 800 mg/día	- La paciente presenta a su llegada al servicio de urgencias un valor de hemoglobina (Hb) menor de 8.5 g/dL, ante ese hallazgo se decide disminuir la dosis de RBV a 800 mg/día, se realiza la transfusión de 2 concentrados de hematíes y se inicia tratamiento con epoetina-alfa 10.000 UI subcutáneo semanal.
- Telaprevir 750 mg cada 8 horas.	
- Peginterferon-alfa 180 mcg subcutáneo semanal.	
-Trasfusión de 2 concentrados de hematíes	
Día 2: Inicio tratamiento antibiótico.	
- Ampicilina 500 mg cada 6 horas IV.	- Se aísla *Listeria monocytogenes* en hemocultivo.
- Gentamicina 40 mg cada 8 horas IV.	
Día 7: Disminución dosis de peg-interferón.	
- Peginterferon-alfa 135 mcg subcutáneo semanal.	- Se disminuye dosis de peg-interferon por persistencia de trombocitopenia
Día 8: Modificación de dosis de antibióticos	
- Ampicilina 1 g cada 6 horas IV.	- Se ajusta dosis gentamicina según monitorización farmacocinética. - Se aumenta dosis de ampicilina.
- Gentamicina 120 mg cada 12 horas IV.	
Día 16: Modificación de dosis de antibióticos	
- Ampicilina 2 g cada 4 horas IV.	- Se objetiva en resonancia magnética absceso cerebral por *Lysteria monocytogenes.*
- Gentamicina 400 mg cada 24 horas IV.	
Día 17: Alta hospitalaria	
-Linezolid 600 mg/12 horas oral.	- Se pauta tratamiento antibiótico con linezolid oral para el tratamiento de *Lysteria monocytogenes.*

Tabla 1: Historia farmacoterapéutica y medidas no farmacológicas

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente presentó al ingreso hospitalario y durante el transcurso del mismo, valores hematológicos por debajo del rango de la normalidad, como consecuencia del tratamiento con la triple terapia antiviral, tal y como aparece en la Tabla 2.

Datos laboratorio (rango normal)	Dia +1	Día +2	Día + 3	Día + 9	Día + 16
Hematíes (4,0 – 5,2 x 10^6/uL)	2,98	3,24	3,17	3,1	3,5
Hemoglobina (12 – 16 g/dL)	8,3	9	9	9,1	10,6
Plaquetas (150 – 350 x10^3/uL)	64	53	50	68	91
Leucocitos (4,5 – 11 x 10^3/uL)	3,73	2,78	2,65	2,09	2,72
Neutrófilos (1,8 – 7,7 x 10^3/uL)	2,38	1,56	1,91	1,08	1,48
Linfocitos (1 – 4 x 10^3/mcL)	0,93	0,97	0,56	0,7	0,9

Tabla 2. Datos de laboratorio hematológicos de la paciente

Ante la presencia al ingreso de valores de Hb de 8 g/dL, se decidió, antes de suspender la ribavirina, tratar esta anemia con la transfusión de dos concentrados de hematíes y tratar a la paciente con epoetina-alfa 10.000 UI semanales. Con estas medidas, se consiguió aumentar la Hb a 9 g/dL, se recomendó realizar una reducción de dosis de ribavirina de 200 mg, y si no mejoraba la anemia, reducir entonces a 600 mg/día. Con la reducción de dosis de ribavirina de 200 mg y el tratamiento con epoetina-alfa, los valores de Hb aumentaron hasta 10,6 g/dL en la fecha de alta. También se decidió disminuir la dosis de peg-IFN a 135 mcg semanales, debido a la persistencia durante todo el ingreso de neutropenia y trombopenia.

Al ingreso hospitalario, se le realizaron 2 hemocultivos, aislándose *Listeria Monocytogenes*, se inicio tratamiento con ampicilina 500 mg cada 6 horas IV y gentamicina 80 mg cada 8 horas IV. Se llevó a cabo monitorización farmacocinética de la gentamicina, la primera determinación plasmática de gentamicina se realizó tras 5 días (14 dosis) de tratamiento antibiótico obteniéndose un nivel

predosis de 1,1 mcg/ml. Con este nivel, se estimó una concentración máxima de 2,8 mcg/ml y una concentración mínima de 0,9 mcg/ml; encontrándose por tanto la paciente infradosificada. Se propuso una dosis de gentamicina 120 mg/12 horas, la propuesta fue aceptada por el médico responsable de la paciente; se realizó otra determinación plasmática de gentamicina predosis a los 4 días (7 dosis) de haberse instaurado la nueva pauta. El nivel de gentamicina obtenido fue de 1,6 mcg/ml, estimándose una concentración máxima de 7,2 mcg/ml y una concentración mínima de 1,3 mcg/ml; por lo que se recomendó continuar con la misma dosis de gentamicina. Se muestra un resumen de los niveles plasmáticos, la estimación PKS® y la dosis propuestas en la Tabla 3.

Día	Hora	Dosis	Nivel predosis	ClCr	ESTIMACIÓN FARMACOCINÉTICA				Dosis propuesta
					$T_{1/2}$	Vd	Cmax	Cmin	
+ 2	16: 00 h	40 mg c/8h		48,7 ml/ min					
+ 7	07: 30 h		1,1 mcg/ml	51,3 ml/ min	4,5 h	0,3 L	2,8 mcg/ mL	0,9 mcg/ mL	120 mg c/ 12 h
+ 8	21: 00 h	120 mg c/12h							
+ 11	07: 15 h		1,6 mcg/ml	48,18 ml/min	4,4 h	0,3 L	7,2 mcg/ mL	1,3 mcg/ mL	120 mg c/ 12 h

ABREVIATURAS: ClCr= aclaramento creatinina; Cmax: Concentración máxima; Cmin: Concentración mínima; h = horas; min= minutos; $T_{1/2}$ = vida media plasmática; Vd= volumen distribución.

Tabla 3: Resumen monitorización farmacocinética gemtamicina.

En cuanto a la dosis de ampicilina, se observó que la paciente estaba infradosificada, de acuerdo a las guías clínicas, recomendándose un aumento de dosis a la recomendada (1 – 2 g/4 – 6 horas). La dosis se aumentó a 1 gramo cada 6 horas.

Al evidenciarse en la RM cerebral, la presencia de un absceso cerebral por Listeria se aumentó la dosis de ampicilina a 2 g cada 4 horas y la de gentamicina a 400 mg cada 24 horas; estas dosis se mantuvieron solo un día, ya que, al encontrarse la paciente afebril y sin clínica neurológica, se decidió darle el alta hospitalaria para completar las 6 semanas de tratamiento antibiótico de forma ambulatoria. Se optó para el tratamiento ambulatorio de *Listeria momocytoge-*

nes, utilizar linezolid 600 mg/12 horas junto con rifampicina. Debido a que rifampicina interacciona con telaprevir, reduciendo la concentración plasmática de telaprevir y por tanto, disminuyendo su eficacia antiviral, se recomendó utilizar linezolid en monoterapia.

Así, en el día + 17 de ingreso hospitalario la pacientes es dada de alta en tratamiento con linezolid 600 mg cada 12 horas, telaprevir 750 mg/8 horas, peginterferon-alfa 135 mcg semanal y epoetina alfa 10.000 UI subcutáneo semanal; y con recuperación parcial de los parámetros hematológicos (Hb: 10,6 g/dL; recuento de plaquetas: 91.000/uL; y recuento absoluto de neutrofilos: 1.480/uL) gracias a las medidas terapéuticas implantadas y a la reducción de la dosis de ribavirina y peg-IFN.

A los 6 días de tratamiento con linezolid, los valores hematólogicos seguían estables (Hb: 10,3 g/dL; recuento de plaquetas: 104.000/uL; y recuento absoluto de neutrofilos: 1.340/uL). Sin embargo, tras 3 semanas de tratamiento con linezolid se observó una disminución grave de los valores de Hb (8,4 g/dl) y plaquetas (1.780/uL). Debido a la trombocitopenia severa, la mala tolerancia de la triple terapia antiviral y la existencia de un cuadro infeccioso grave, se suspendió la triple terapia y se continuó el tratamiento antibiótico con linezolid. Una semana tras la suspensión de la triple terapia, los valores hematológicos no habían mejorado, si no que seguían empeorando (Hb: 7,4 g/dL; recuento de plaquetas: 7.000/uL; y recuento absoluto de neutrofilos: 710/uL), por ello, se recomendó la suspensión de linezolid y el ingreso hospitalario para continuar el tratamiento del absceso cerebral por *Listeria monocytogenes* con terapia antibiótica intravenosa: ampicilina IV a altas dosis hasta completar 6 semanas de tratamiento antibiótico.

En cuanto a la evolución de la carga viral, se muestra en la Tabla 4, la paciente no presentó carga viral indetectable a las 42 semanas del inicio del tratamiento con triple terapia.

Tiempo de tratamiento con triple terapia	Antes de iniciar el tratamiento	4 semanas de tratamiento	11 semanas de tratamiento	21 semanas desde el inicio del tratamiento	42 semanas desde el inicio del tratamiento
ARN-VHC	1.273.417 UI/mL	No se detecta	No se detecta	No se detecta	50.746 UI/mL

Tabla 4: Carga viral en plasma (ARN-VHC) durante el tratamiento con triple terapia.

DISCUSIÓN

El VHC es un problema importante de salud pública en el mundo occidental con una elevada tasa de mortalidad por cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, y una tasa de infectados crónicos que oscila en la mayoría de los países entre el 1,5 y el 3 %[1].

El tratamiento estándar clásico de la hepatitis crónica C se realiza con peg-IFN combinado con ribavirina. Este tratamiento consigue curar alrededor del 50% de los casos de los enfermos infectados por el genotipo 1, que es la forma más común (75 % de los infectados)[1].

Los primeros fármacos inhibidores de la proteasa del VHC comercializados, fueron en 2013, boceprevir y telaprevir. Con su comercialización, se introdujo el concepto de triple terapia que incluye, además de peg-IFN y ribavirina , telaprevir o boceprevir. Esto supuso un aumento de la tasa de curación; pero también un aumento de los efectos adversos, tales como exantema cutáneo, prurito anal, proctitis, disgeusia, sincope, anemia, trombocitopenia, leucopenia, entre otros[1;2].

La agencia española de medicamentos y productos sanitarios, publicó un documento con criterios y recomendaciones para el tratamiento con triple terapia, en el que se recomendaba el tratamiento con triple terapia en pacientes monoinfectados naive con fibrosis grado F3, tal y como es el caso de nuestra paciente. En los pacientes con estas características, si se elegía el tratamiento con telaprevir, la pauta posológica indicada consistía en 12 semanas de tratamiento con triple terapia, en el caso de presentar carga viral indetectable en la semana 4 y 12 de tratamiento, como nuestra paciente, el paciente debe recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento sólo con peg-IFN y ribavirina[1;3] (Figura 1).

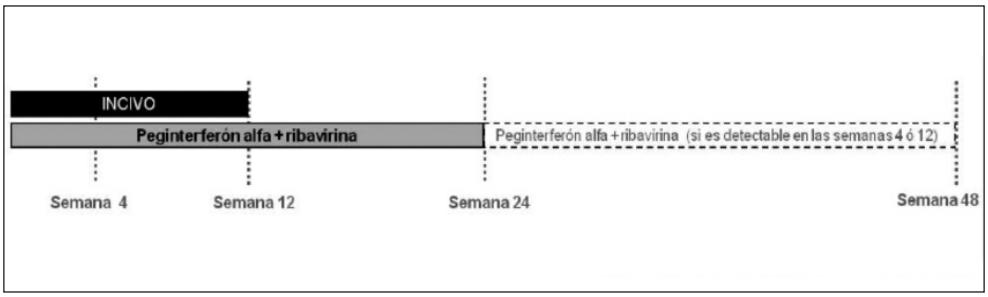


Figura 1: Duración del tratamiento en pacientes previamente no tratados**.**

En el caso que nos ocupa, la paciente presentó pancitopenia severa debido a la triple terapia. Existen recomendaciones sobre cómo actuar en caso de presentar toxicidad hematológica debida a la triple terapia[2], tal y como se muestra en la Tabla 5.

Recomendación	Reducir RBV a 600 mg	Suspender RBV	Reducir peg-IFN a 135/90/45 microgramos	Suspender peg-IFN	Suspender el tratamiento combinado
Recuento absoluto de neutrófilos			< 75 x 10^3/uL	< 75 x 10^3/uL	
Recuento de plaquetas			< 50 x 10^3/uL >25 x 10^3/uL		< 25 x 10^3/Ul
Hemoglobina	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL			

Tabla 5: Ajustes de dosis de ribavirina y peg-IFN en caso de reacción adversa hematológica.

Nuestra paciente presentaba criterios para suspender el tratamiento con la triple terapia, pero en lugar de suspender se decidió disminuir la dosis de ribavirina y peg-INF y establecer medidas correctoras de la anemia y la leucopenia.

Esta inmunosupresión, causó la aparición de una absceso cerebral por *Listeria monocytogenes*. *Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo facultativamente anaerobio, que puede causar infecciones graves, sobre todo en neonatos, ancianos, mujeres embarazadas e individuos inmunodeprimidos. Las principales manifestaciones clínicas de la infección por Listeria son invasión del sistema nervioso central (SNC) y bacteriemia, aunque también puede producir: artritis, osteomielitis, endocarditis, entre otras[4]. El tratamiento de elección es ampicilina 1–2 g/4–6 horas IV sola o asociada a gentamicina 5–7 mg/kg/día IV en caso de infección del SNC, endocarditis o existencia de inmunosupresión. Se recomienda en caso afectación del SNC de 4 a 6 semanas de tratamiento[5;6].

La monitorización farmacocinética de gentamicina, al tratarse de un aminoglucósido con intervalo terapéutico estrecho, es muy útil. Para la monitorización farmacocinética, los aminoglucósidos deben haber alcanzado el estado estacionario, debido a la corta semivida de eliminación plasmática de los aminoglucósidos (2 -3 horas), dicho estado estacionario se alcanza en las 12 – 24 horas posteriores al inicio del tratamiento[7]. Es importante a la hora de realizar

la monitorización farmacocinética, tener en cuenta que existen dos métodos de dosificación:

- Método de dosificación múltiple diaria (DMD): es el método tradicional de administración, se utilizará un intervalo terapéutico de 8 – 12 horas.
- Método de dosificación con ampliación de intervalo (DAI): se administrará el antibiótico cada 24 horas. Se utiliza por que permite conseguir concentración plasmáticas máximas más elevadas que con el método DMD, presentando mayor actividad bactericida y menor nefrotoxicidad.

Las concentraciones plasmáticas máxima (Cmax) y mínima (Cmin) objetivo varía en función del método y la gravedad de la infección (Tabla 6).

Gravedad de la infección	Tipo de infección	C max (mg/l)		C min (mg/l)	
		DMD	DAI	DMD	DAI
Graves	**Neumonía G(-), shock séptico, CMI altas**	8 -10	20 -24	1 -2	< 1
Moderadas	**Intraabdominal, pélvica, heridas, osteomielitis, pielonefritis.**	6 -8	16 -20	0,5 -1	< 1

Tabla 6: Concentraciones objetivo de gentamicina según gravedad de la infección y método de dosificación.

La monitorización farmacocinética, y por tanto, la individualización posológica la realizamos utilizando el programa informático PKS®. Este programa nos permite estimar los parámetros farmacocinéticos individuales a través de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, mediante métodos de estimación bayesiana, a partir de las concentraciones sanguíneas del fármaco, y determinar el nuevo régimen terapéutico óptimo para conseguir la máxima eficacia con el mínimo de toxicidad.

Nuestra paciente presentaba concentraciones por debajo del intervalo terapéutico, y fue gracias a la monitorización farmacocinética que se alcanzaron niveles objetivo.

Como alternativas al tratamiento de Listeria con gentamicina y ampicilina, se puede utilizar: cotrimoxazol (trimetoprim 20 mg/kg/día en 3-4 dosis) sólo o asociado a ampicilina o rifampicina en caso de infección del SNC. También se han mostrado activos frente a *Listeria monocytogenes*, aunque existe experiencia

clínica escasa: rifampicina, moxifloxacino, levofloxacino, meropenem y linezolid. En caso de absceso cerebral, puede utilizarse la asociación de linezolid 600 mg/12 horas con rifampicina 600 mg/día[5;6].

En nuestra paciente, y dado que otra de las limitaciones del uso de telaprevir es la presencia de múltiples interacciones farmacológicas, no se pudo asociar rifampicina a linezolid. Esta interacción se produce debido a que telaprevir es metabolizado por el CYP3A4 y la administración concomitante con rifampicina disminuye la concentración y el AUC de telaprevir, con el riesgo asociado de una menor respuesta viral[8].

La eficacia de la terapia triple antiviral se mide mediante la presencia de respuesta viral sostenida (RVS): carga viral indetectable a las 24 semanas de finalizar el tratamiento[1]. En nuestra paciente, no se produjo esta RVS, y por tanto el tratamiento no fue eficaz.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

La contribución del farmacéutico a cada uno de los problemas farmacoterapéuticos presentados por la paciente se encuentra resumida en la Tabla 7.

PROBLEMA	CONTRIBUCIÓN POTENCIAL	CONTRIBUCIÓN REAL	RESULTADO
Pancitopenia secundaria a la triple terapia VHC.	Valoración de la continuación del tratamiento con triple terapia y valoración de ajuste de dosis.	Se recomendó disminuir la dosis de ribavirina 200 mg/día.	Se disminuyó la dosis de ribavirina 200 mg mejorando la anemia de la paciente.
Tratamiento con gentamicina.	Antibiótico de estrecho margen terapéutico, susceptible de monitorización farmacocinética.	Monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos.	La dosis de gentamicina se ajustó a nuestras recomendaciones. Se recomendó una aumento de dosis de gentamicina a 120 mg/12 horas.

PROBLEMA	CONTRIBUCIÓN POTENCIAL	CONTRIBUCIÓN REAL	RESULTADO
Dosis insuficiente de ampicilina.	Validación farmacéutica de la dosis de antibióticos prescrita.	Se recomendó aumentar la dosis de ampicilina a la recomendada por las guías clínicas.	La recomendación fue aceptada, aumentando la dosis de ampicilina a 1 g/6 horas.
Interacción farmacológica entre rifampicina y telaprevir.	Análisis de las interacciones entre telaprevir y el resto del tratamiento de la paciente.	Se recomendó no iniciar tratamiento antibiótico con rifampicina, ya que disminuye la concentración plasmática de telaprevir	No se inició tratamiento con rifampicina. Se prescribió linezolid en monoterapia.
Mielosupresión por efecto combinado de la triple terapia y linezolid.	Valoración y seguimiento del estado hematológico de la paciente.	Recomendación de la suspensión de linezolid.	Suspensión de linezolid e inicio de ampicilina intravenosa a altas dosis.

Tabla 7: Contribución del farmacéutico al caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes monoinfectados. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014 [cited 2014 Dec 27];Available from: URL: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-criterios-VHC-monoinfectados.pdf
2. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Aliment Pharmacol Ther 2012 Mar;35(6):647-62.
3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
4. Harrison. Principios de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas. 17 ed. 2008.

5. Treatment, prognosis, and prevention of Listeria monocytogenes infection. UptoDate 2014 [cited 2014 Dec 27]; Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-prevention-of-listeria-monocytogenes-infection?source=search_result&search=listeria&selectedTitle=2%7E125
6. J.Mensa. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 22 ed. Barcelona: 2013.
7. Michael E.Winter. Farmacocinética clínica básica. 2 ed. Madrid: 1994.
8. Drug Interactions. Micromedex Solutions 2015 [cited 2014 Dec 27];Available from: URL: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults

8 CASO CLÍNICO

SHOCK SÉPTICO SECUNDARIO A PERITONITIS FECALOIDEA

Autores: María Rocío Gutiérrez Cívicos
María Henar García Lagunar

Revisor: María Sergia García Simón

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

8 CASO CLÍNICO

SHOCK SÉPTICO SECUNDARIO A PERITONITIS FECALOIDEA

Autores: María Rocío Gutiérrez Cívicos
María Henar García Lagunar
Revisor: María Sergia García Simón
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

ANTECEDENTES

Mujer de 68 años, sin alergias conocidas. Hipertensión arterial (HTA). Dislipemias. Insuficiencia venosa periférica. Exfumadora. Situación basal adecuada para su edad. Independiente. Tratamiento crónico: valsartán 160mg/24h, hidroclorotiazida 12,5mg/24h, bromazepam 1,5mg/24h, furosemida 20mg de forma intermitente.

El mes previo a la complicación, ingresó por cuadro de dolor en flanco derecho de 15 días de evolución. En la tomografía axial computarizada (TAC) se informó de un plastrón apendicular, siendo intervenida por laparotomía urgente, observándose in situ un plastrón en fosa ilíaca derecha con absceso y perforación en polo cecal e ileon terminal. Se le realizó colectomía con anastomosis. A la semana, requiere reintervención por evisceración, siendo alta al día siguiente. En el domicilio progresa en la dieta y se moviliza con cierta normalidad, sin presentar complicaciones a nivel de la herida, dolor ni fiebre.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

La noche previa al ingreso, la familia la encuentra muy apagada, con tendencia al sueño y objetivan la aparición de un bultoma en el flanco derecho. Ante esta situación, acuden a urgencias. A su llegada a urgencias, la paciente se encuentra hipotensa, con alcalosis mixta severa (Gasometría: pH=7,51; pCO_2=75mmHg, $pHCO_3$=60,1mmHg, lactato=1,7mmol/L). Se le realiza un estudio diagnóstico (exploración física, analítica, TAC y pruebas complementarias), se inicia tratamiento y se traslada a la Unidad de Cuidado Intensivos (UCI).

— **Exploración física**: Coma anestésico. Pupilas normales. Sequedad de mucosas.

Tensión arterial (TA): 73/41mmHg.

Frecuencia cardiaca: 105lpm.

Temperatura: 36ºC.

Auscultación cardiaca: rítmica sin soplos.

Auscultación pulmonar: murmullo conservado.

Abdomen: blando, depresible, apósitos quirúrgicos, ileostomía.

Extremidades: sin edemas, pulsos normales.

— **Datos analíticos fuera de rango al ingreso**: sodio=147mmol/L, potasio=3mmol/L, cloruro=88mmol/L, glucosa=109mmol/L, urea=86mg/dL, creatinina=1,19mg/dL, PCR=29mg/dL, hematíes=3,3x10^{12}/L, hemoglobina=9,7g/dL, hematocrito=32,5%, leucocitos=17,17x10^9/L, neutrófilos=14,23x10^9/L.

— **TAC abdominal**: dehiscencia de anastomosis ileocólica con formación de abscesos en el flanco derecho que fistuliza a pared abdominal anterior. No presenta neumoperitoneo ni líquido libre intraabdominal.

— **Pruebas complementarias**:

Electrocardiograma: ritmo sinusal a 105lpm. Extrasistólica auricular frecuente, sin alteraciones de la repolarización.

Radiografía de tórax: sin infiltrados, silueta cardiaca normal.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Peritonitis fecaloidea y absceso subcutáneo secundario a dehiscencia de anastomosis.
- Shock séptico.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

A su ingreso, se comenzó reposición de líquidos, se obtuvo muestra de hemocultivos y se inició piperacilina-tazobactam 4g-0,5g intravenoso (iv). Se realizó laparotomía urgente, mediante reapertura de laparotomía previa, aspirándose aproximadamente 2 litros de heces líquidas con lavado profuso de la cavidad con suero fisiológico (SSF), ileostomía terminal y colocación de drenaje Marti-Palanca®. Se administraron 4 litros de cristaloides y se inició noradrenalina a 0,1mcg/kg/min.

En UCI, se continuó monitorización invasiva y no invasiva. Se mantuvo bajo ventilación mecánica (VM) invasiva con tubo orotraqueal (TOT) y sedación con fentanilo 0,6mg en 100mL de SSF a 4mL/h y midazolam 150mg en 250mL suero glucosado 5% (SG5%) a 15mL/h. Precisó continuar con aporte de fluidos por tendencia a la hipotensión y datos de hipoperfusión tisular con SSF 1500mL a 63mL/h. Se cambió tratamiento empírico a meropenem 1g/6h (fue tratada con piperacilina-tazobactam en el antecedente de hospitalización previa reciente) y vancomicina 1g/12h iv.

Otras de las medidas utilizadas para contrarrestar la respuesta inflamatoria y hemostática fue la administración de hidrocortisona 100mg/8h iv (días+1,+2) así como el control estricto de la glucemia para evitar la hiperglucemia (>180mg/dL), hipoglucemia y oscilaciones amplias en los niveles[1].

Debido a la necesidad de VM invasiva, desde el Servicio de Farmacia se elaboró pasta orofaríngea (fórmula magistral) como medida preventiva frente al desarrollo de Neumonía Asociada a VM (NAVM).

La historia del tratamiento antibiótico iv durante su ingreso en UCI se resume en:

ANTIBIÓTICO	POSOLOGÍA	INICIO	DURACIÓN (días)	INDICACIÓN
Meropenem Vancomicina	1g/6h 1g/12h 500mg/12h	Día+1 Día+1 Día+2	5 2 (3 dosis) 4	Peritonitis fecaloidea.
Cefuroxima	200mg/12h	Día+6	5	Desescalado por cultivo (muestra abdominal intraoperatoria) positivo a *Escherichia coli* multisensible.
Piperacilina/ tazobactam	4g-0,5g/8h	Día+12	6	Infiltrados pulmonares bilaterales por episodio de broncoaspiración.
Imipenem Linezolid	1g/6h 600mg/12h	Día+22	5	Cocos Gram+ coagulasa negativos meticillin-resistentes en hemocultivo y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en secreciones bronquiales y leucocitosis.
Ceftriaxona	1g/24h	Día+27	5	Cultivo de exudado de herida por amputación positivo a *Escherichia coli.*
Piperacilina/ tazobactam (desecala a ampicilina) Aztreonam Fosfomicina	4g-0,5g/6h 2g/4h 2g/6h 4g/6h	Día+37 Día+40 Día+37 Día+37	4 5 10 10	Bacteriemia (cultivos de catéter, exudado de herida, secreciones bronquiales y hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; cultivo de exudado de herida y hemocutivo positivos para *Enterococcus faecalis*).

Nutricionalmente, se mantuvo en dieta absoluta los 2 primero días hasta el inicio de nutrición enteral con dieta normocalórica normoprotéica sin fibra (días+2 al +6). Posteriormente, se progresó a alimentación oral hasta la necesidad de reiniciar nutrición enteral con dieta hipercalórica hiperprotéica con fibra (día+10) intercalada con dieta normocalórica hiperprotéica ajustada en función de los requerimientos energéticos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

SHOCK SÉPTICO[1,2]

Se continuó la fluidoterapia con cristaloides (SSF) cambiándose a albúmina 20% iv 50mL/12h como expansora plasmática (días+2 al +10).

Además, se administraron simultáneamente concentrados de hematíes (favoreciendo secundariamente la expansión plasmática) motivado por la disminución del recuento y la necesidad de la amputación del miembro inferior izquierdo (MII) por falta de perfusión tisular a nivel distal y coloración del pie, tras el diagnóstico de isquemia arterial aguda por trombosis completa sin recanalización, haciéndolo inviable.

Dada la hipotensión que presentó al ingreso, se administró noradrenalina iv manteniendo el ajuste de dosis en función de la inestabilidad hemodinámica, llegando incluso a 0,89mcg/Kg/min.

Finalmente, se consiguió una estabilidad hemodinámica y reversibilidad de la hipotensión e hipoperfusión mediante las medidas generales de soporte.

La evolución de la presión venosa central (PVC), TA, diuresis y balance hídrico (BH) hasta la estabilización hemodinámica fue:

DÍA	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9
PVC	10	10							
TA	82/62	90/71	116/67	111/72	97/51	133/70	129/70	108/60	146/77
Diuresis	770	1570	2240	3320	5490	3880	2110	4030	2580
BH	+3721	+2315	-1739	-223	-1631	-1114	-494	-3398	-2019

PERITONITIS FECALOIDEA

El tratamiento empírico administrado, previo al resultado microbiológico, fue meropenem y vancomicina. Se inició vancomicina con dosis habitual de adulto (15-20mg/Kg/12h)[3]. Durante el tratamiento, se monitorizaron los niveles plasmáticos y, mediante el programa pKs®, se realizaron las estimaciones del comportamiento del fármaco, cuya interpretación permitió hacer recomendaciones posológicas en función de las características del paciente. En infecciones complicadas como la bacteriemia, el intervalo terapéutico objetivo para la concentración valle es 15-20mg/L[3].

Posteriormente, se desescaló a cefuroxima por cultivo positivo a *Escherichia coli* multisensible (hemocultivos negativos), completando 5 días de tratamiento.

OTRAS COMPLICACIONES

A lo largo de su estancia en UCI, desarrolló una serie de complicaciones que prolongaron el ingreso:

- Día+3: Isquemia arterial aguda del MII causada por una trombosis completa, que precisó de amputación por la inviabilidad, a pesar de la profilaxis con heparina.
- Día+12: Episodio de broncoaspiración con aparición de infiltrados bilaterales y leucocitosis, iniciándose piperacilina-tazobactam como tratamiento empírico de amplio espectro.
- Día+17: Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con HTA. Requirió perfusión de amiodarona por episodio de taquicardia ventricular y nitroglicerina por cifras de TA elevadas, condicionando ambas el cuadro de ICC.
- Día+22: Enfisema subcutáneo y neumotórax, reflejándose en una brusca desaturación (sO_2=60%) e hipotensión, precisando de traqueostomía.
- Día+37: Bacteriemia. Inició tratamiento antibiótico con aztreonam y fosfomicina por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en exudado de herida, secreciones bronquiales, punta de catéter y hemocultivo, y ampicilina por *Enterococcus faecalis* en exudado de herida y hemocultivo.
- De forma discontinua: *Delirium,* controlado con haloperidol y quetiapina.

Los parámetros analíticos que estuvieron fuera del rango normal se resumen en[4]:

- **Leucocitos y neutrófilos**: valores elevados indicadores de infección (coinciden con los procesos infecciosos descritos anteriormente).
- **Hematíes, hemoglobina y hematocrito**: valores bajos indicativos de anemia. Se trasfundieron 2 concentrados de hematíes previos a la amputación.
- **Plaquetas**: valores bajos indicativos de riesgo de hemorragia (posteriores a la intervención quirúrgica).
- **Creatinina y urea**: valores ligeramente elevados al ingreso que se normalizan sin llegar a desarrollar insuficiencia renal.

- **Albúmina**: ligeramente disminuida por probable desnutrición o proceso infeccioso/estrés.
- **Potasio, magnesio y fosforo**: presentó alteraciones iónicas que fueron corregidas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia).
- **Sodio**: valores elevados por situación de deshidratación o por administración de sales de sodio (SSF).
- **PCR**: valores elevados. Marcador inespecífico. Implicado con procesos inflamatorios/infecciosos/neoplásicos.
- **LDH, ALT/GPT, AST/GOT, fosfatasa alcalina y GGT**: valores elevados con posible relación a alteración hepatobiliar o fármacos (meropenem)

Finalmente, fue dada de alta a planta con buena evolución.

DISCUSIÓN

La peritonitis es una inflamación de la cavidad peritoneal debida a una infección, traumatismo o presencia de irritantes químicos como la bilis, el jugo pancreático o los jugos intestinales[5,7]. Es causa de ingreso en UCI quirúrgica en el 78% de los casos de Infección Intraabdominal (IIA) grave. Además, la IIA es el origen de casi el 30% de los casos de shock séptico de los pacientes ingresados en UCI[6].

La peritonitis se puede clasificar, dependiendo de su origen, en primaria, secundaria y terciaria, siendo la peritonitis fecaloidea por dehiscencia de sutura postoperatoria un tipo de peritonitis secundaria[5,7]. La mayoría suelen ser polimicrobianas y la etiología depende de la localización del foco primario de infección, del lugar de adquisición y de las posibles modificaciones de la flora condicionadas por la administración previa de antimicrobianos y comorbilidades del paciente[8].

El manejo terapéutico que debe seguirse tras el diagnóstico shock séptico asociado a peritonitis es[1,9,10]:

1. Medidas de resucitación con cristaloides y/o coloides durante las primeras 6 horas. Cuando no se consigue restaurar la TA ni la perfusión de órganos, deben emplearse fármacos vasopresores (noradrenalina o dopamina), además de aportar adecuada oxigenación y ventilación.
2. Tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro iniciado de forma precoz, tras la extracción de hemocultivos.

3. Tratamiento del foco de la infección mediante intervención quirúrgica o drenaje percutáneo.

El tratamiento antibiótico empírico en las IIA se puede clasificar en función de la gravedad del paciente, los microorganismos más probables causantes de la infección y el riesgo de evolución desfavorable[11]. Una de las causas del fracaso terapéutico es la inadecuación del tratamiento, entre las que destaca el incremento de enterobacterias productoras de β-lactamasas AmpC y de espectro extendido (BLEE). El uso continuado de los β-láctamicos de amplio espectro puede favorecer el desarrollo de resistencias y comprometer el pronóstico de los pacientes[6]. En aquellos pacientes diagnosticados de peritonitis secundaria de origen nosocomial, que no han recibido tratamiento previo y que no presentan comorbilidades, la pauta iv recomendada es piperacilina-tazobactam 4-0,5g/6h +/- amikacina 15mg/Kg/día. En peritonitis secundaria con criterios de sepsis grave o shock séptico, se recomienda una terapia antimicrobiana iv con imipenem o meropenem 1g/8h asociado a linezolid 600mg/12h, daptomicina 6-10mg/Kg/día o vancomicina 15-20mg/Kg/día[12]. También se puede considerar tratamiento con antifúngicos[1,9,10].

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

Una de las funciones más importantes del farmacéutico es fomentar el uso seguro y racional de los medicamentos. La contribución del farmacéutico se resume en:

— Optimización del tratamiento de soporte del shock séptico, control de la diuresis diaria, TA y BH. Ajuste de la fluidoterapia en base a las necesidades. Control estricto de la glucemia y aparición de signos o síntomas de hiperglucemia/hipoglucemia.

— Optimización del tratamiento antibiótico en la peritonitis fecaloidea y las complicaciones infecciosas desarrolladas, según la política antimicrobiana del hospital, las guías clínicas y el resultado de los cultivos/antibiogramas. Monitorizar la función renal y ajustar la dosis de antibióticos. Monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos de vancomicina. Seguimiento de los valores de leucocitos, PCR, procalcitonina y presencia de fiebre para evaluar la evolución

de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Dar instrucciones a enfermería sobre la administración de vancomicina (diluir en SSF o SG5% hasta una concentración máxima de 5mg/mL y administrar lentamente en un tiempo ≥1 hora para prevenir el "síndrome del cuello rojo")[13]. Monitorizar las posibles reacciones adversas debidas al tratamiento antibiótico (alteraciones hepatobiliares por meropenem, ototoxicidad/nefrotoxicidad por vancomicina, plaquetopenia por linezolid)

— Optimizar las medidas farmacológicas y la utilización de pasta orofaringea empleadas en la prevención de NAVM. Preparar y validar pasta orofaríngea como fórmula magistral; dar instrucciones al personal de enfermería sobre las normas correctas de administración e higiene. Seguimiento de los valores analíticos de leucocitos, pO_2/FiO_2, temperatura corporal, posibles cultivos y radiografía de tórax.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013;39(2):165-228.
2. Roca B. Sepsis y síndromes relacionados. Rev Med Univ Navarra. 2008;52(4):3-14.
3. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RCJ, Craig WA, Billeter M et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society Of Health-System Pharmacist, he Infectious Diseases Society of America and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2009;29(11):1275-1279.
4. Govantes Betes J, Lorenzo Velázquez P, Govantes Esteso C. Manual Normon. 8a ed. Madrid: Torreangulo Arte Gráfico, S.A; 2006.
5. Garau X, Gurguí M, Moreno A, Sitges-Serra A, Blames M. Peritonitis y otras infecciones intraabdominales. Capítulo IX. Protocolos clínicos SEIMC. Disponible en: http://www.seimc.org/documentoscientificos.php?mn_MP=3&mn_MS=109 (consultado el 06/02/2015)
6. Guirao X. Meropenem, experiencia en infección intraabdominal. Rev Esp Quimioter 2010;23(1):39-45.

7. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. J Chemother. 2009;21 Suppl 1:3-4.
8. García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(4):230–239.
9. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg. 2013;8(1):3.
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50(2):133-164.
11. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. Emergencias 2005;17:221-227.
12. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Editorial Antares; 2014. 605-608.
13. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. Cir Esp 2010;87(2):63-81.
14. Ficha técnica de vancomicina Combino Pharm 500mg iv. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima (consultado el 06/02/2015)

9 CASO CLÍNICO

NEUMONÍA EN PACIENTE PEDÍATRICO CON ENCEFALOPÁTIA CONNATAL

Autores: Cristina Ramírez Roig
Jaime Mateo Carmona
Miguel Almanchel Rivadeneyra

Revisor: Beatriz Garrido Corro

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

9 CASO CLÍNICO

NEUMONÍA EN PACIENTE PEDÍATRICO CON ENCEFALOPÁTIA CONNATAL

Autores: Cristina Ramírez Roig
Jaime Mateo Carmona
Miguel Almanchel Rivadeneyra
Revisor: Beatriz Garrido Corro
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

ANTECEDENTES

Varón de 7 años con sospecha de bronconeumonía de probable etiología vírica. Presenta encefalopatía connatal crónica grave con tetraparesia espástica en seguimiento por las siguientes consultas:

- Gastroenterología: reflujo gastroesofágico, intolerancia a fructosa, esofagitis eosinofílica.
- Neumología: displasia broncopulmonar y bronquitis de repetición.
- Alergología: alergia a leche, gluten y huevo.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Durante el ingreso el paciente fue sometido a diferentes pruebas tanto de valoración objetiva como subjetiva permitiendo con ello llegar a un diagnóstico acertado y pautar un tratamiento adecuado a las necesidades del paciente en cada momento. Los resultados de las pruebas fueron los siguientes:

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA

- Tª axilar: 36.9 ºC Tª ótica: 38.0ºC FC: 126 (l.p.m) FR: 24 (r.p.m) T.A.S:134 (mmHg) T.A.D:91 (mmHg). Peso: 16 kg Talla: 130 cm.
- Escasa ventilación bilateral. Abundantes roncus bilaterales y subcrepitantes simétricos.
- Distrés respiratorio a expensas de trabajo respiratorio leve-moderado.
- Día +1: Puntos Glasgow: 8 Evaluación Glasgow: Comatoso
- Día +1: Radiografía de torax: escasa ventilación bilateral, infiltrado bilateral parcheado de predominio parahiliar. No derrame. Saturación de Oxígeno (SO2): 36,8%.
- Día +8: Radiografía de torax: Patrón de afectación difusa pulmonar en niño con displasia broncopulmonar.
- Prick fuertemente positivo a leche, huevo y gluten.

Microbiología

- Día+ 1: Test rápido de virus respiratorios en aspirado nasofaríngeo:
  - VRS: positivo.
  - Influenza A/B: negativo.
- Día +1: Hemocultivos de sangre y punta de catéter pendientes.
- Día +2: PCR de aspirado nasofaríngeo.
  - VRS**:** positivo.
  - Influenza A/B: negativo.
- Día +6: Hemocultivos de sangre y punta de catéter pendientes. Negativos

Datos de laboratorio

	VALORES NORMALES	Día+1	Día+6	Día+9	Día+11
Urea (mg/dl)	[10 -50]	10	18	29	18
Creatinina (mg/dl)	[0.32 - 0.59]	0,34	0,24	0,35	0,2
Proteina C Reactiva (mg/dl)	[0 - 0.5]	3,9	13,6	8,2	5,9
Procalcitonina (ng/dl)	[0 - 0.5]	0,74	0,22	0,38	

	VALORES NORMALES	Día+1	Día+6	Día+9	Día+11
Plaquetas x10³/uL	[150 - 350]			297	519
Leucocitos x10³/uL	[4,5 - 13]			11,66	8,32
GOT (U/L)	[5 - 37]		37	43	38
GPT (U/L)	[5 - 41]		19	21	22
Proteinas totales (g/dL)	[6,4 - 8,3]			7	7
Albúmina (g/dL)	[3,8 - 5,4]			4	4
Bilirrubina (mg/dl)	[0,2 - 1,1]			0,2	0,2

NIVELES DE ÁCIDO VALPROICO. Rango (50-100mg/dL)		
Día +4	Día + 9	Día + 14
72 mg/dL	64 mg/dL	69 mg/dL

PRUEBAS DE VALORACIÓN SUBJETIVA

- Escalofríos y sudoración.
- Dificultad para respirar.
- Episodios de agitación que no impresionan de crisis acompañada de tos seca escasamente productiva.
- Disminución de la ingesta.
- Vómitos.
- Intolerancia digestiva.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Bronconeumonía de probable etiología vírica.
- Probable sobre infección bacteriana.
- Patología pulmonar crónica.
- Encefalopatía connatal con tetraplejía espástica.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS AL INGRESO

El tratamiento pautado al paciente durante el ingreso fue el siguiente:

Fármaco y posología	Patología tratada
Ranitidina IV 25 mg c/6h (1,5 mg/kg)	Reflujo gastroesofágico
Metilprednisolona IV 16 mg c/12h (1 mg/kg)	Insuficiencia respiratoria
Salbutamol NEB 0,5 ml c/4h	Insuficiencia respiratoria
Bromuro de ipratropio NEB 250 mcg c/8h	Insuficiencia respiratoria
Ceftriaxona IV 800 mg c/24H (50 mg/kg)	Bronconeumonía
Azitromicina VO 160 mg c/24h (10 mg/kg)	Bronconeumonía
Nolotil IV 320 mg SI FIEBRE c/8h (20 mg/kg)	Fiebre
Paracetamol IV 240 mg SI FIEBRE c/6h alterno con Nolotill (15 mg/kg)	Fiebre
Ácido valproico 175 mg por SNG c/12h (11 mg/kg)	Profilaxis de convulsiones asociada a la encefalopatía connatal
Sueroterapia estándar SG5% 500 ml (Na^+,K^+,Ca^{+2})	Bronconeumonía. Tratamiento de soporte.
Nutramigen®	Dieta hidrolizada. Esofagitis eosinofíca.
Oxigenoterapía	

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Escolar de 7 años trasladado de otro hospital por insuficiencia respiratoria y encefalopatía connatal que presentó un síndrome febril de 4 días de hasta 40ºC, vómitos e intolerancia digestiva. Se diagnosticó previamente de Otitis Media Aguda y fue tratado durante dos días con amoxicilina sin remisión. Presentó dificultad respiratoria moderada desde 48h previas con Sp02 90% en domicilio que precisó varias nebulizaciones de salbutamol domiciliario con escasa respuesta. Se consultó al Hospital de origen donde el análisis realizado presentó PCR 5.4 y hemograma con leucocitos 5130 (Neutrófilos 53%). No hubo altera-

ción de la ventilación en la gasometría. Se inició antibioterapia empírica con ceftriaxona y se trasladó a nuestro hospital con ventimask a 35%.

A su llegada presentó desaturación 88% con Ventimask que mejoró tras colocación de mascarilla reservorio con flujo a 10 lpm, alcanzando saturación 100%.

Presentó trabajo respiratorio moderado con escasa ventilación bilateral sin sibilancias evidentes y episodios de agitación que no impresionaron de crisis, acompañados de tos seca escasamente productiva. Se administraron 2 mg de Diazepam intravenoso previo aspirado de secreciones y colocación de SNG.

Presentó evolución tórpida con aumento del trabajo respiratorio (Saturación de oxígeno (Sat.O2): 70-80% con mascarilla con reservorio) que empeoró con la agitación, por lo que se decidió su traslado a la UCI-P, donde la evolución fue la siguiente:

A nivel respiratorio, el paciente presentó regular estado general con trabajo respiratorio, taquipnea y tiraje subcostal moderado. Se conectó a ventilación mecánica no invasiva: Bipap. PEEP:9. Soporte:7. FiO2: inicialmente al 100% que se logró bajar después al 70%, Sat.O2: 96%, con mejoría clínica y gasométrica del distrés respiratorio. Se mantuvo con FiO2 en torno a 60 – 65% hasta el día +10. Posteriormente, permitió descenso de FiO2 hasta retirar ventilación no invasiva el día +11, manteniéndose inicialmente con O2 en mascarilla reservorio para posteriormente pasar a gafas nasales a 2 lpm con las que al alta mantuvo saturación adecuada. Gasometrías normales en todo momento.

A nivel infeccioso: a su ingreso se inició tratamiento con Ceftriaxona y Azitromicina. Se suspendió Azitromicina a los 5 días y se mantuvo Ceftriaxona que se sustituyó al día +8 por meropenen pero, por recomendación de farmacia, como el paciente estaba en tratamiento con ácido valproico se sustituyó por Piperazilina – Tazobactam, que se mantuvo hasta el alta. Durante su ingreso presentó varios picos febriles con aumento de PCR hasta 13,6 mg/L el día + 6 con PCT de 0,74, motivo junto con empeoramiento radiológico por el que se decidió cambio de antibioterapia. Posteriormente hubo mejoría significativa que permitió la retirada de ventilación no invasiva, manteniéndose afebril posteriormente.

A nivel digestivo: presentó restos en posos de café con deposiciones melénicas por lo que se añadió Omeprazol vía oral al tratamiento cambiándose a Ranitidina por recomendación de farmacia debido a la intolerancia a la fructosa que presenta el paciente. Se elaboró una fórmula magistral de budesonida viscosa para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica aumentando el tiempo de contacto del

fármaco con las paredes de las mucosas ya que debido a la patología de base del paciente no se consigue instruir para el uso de la budesonida inhalada.

A nivel neurológico: presentó crisis, manteniéndose exploración neurológica similar a la basal.

DISCUSIÓN

Tras el diagnostico de neumonía, el tratamiento propuesto para el paciente fue el adecuado. La verdadera prevalencia en niños de los distintos agentes etiológicos en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es incierta. Es frecuente encontrar infecciones mixtas víricas y bacterianas siendo los patógenos más prevalentes en niños mayores de 5 años: Streptococcus pneumoniae, Mycomplasma. pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae.

Sin embargo la neumonía bacteriana nosocomial es generalmente causada por bacilos gran negativos (Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Escherichia Coli, Enterobacter), o Staphylococcus aureus. Se produce con frecuencia en UCI, donde la ventilación mecánica, catéteres permanentes, y la administración de antibióticos de amplio espectro son comunes. Además, durante la temporada de invierno viral respiratoria, todos los pacientes en un entorno de atención médica están en riesgo de neumonía nosocomial por VRS, parainfluenza y virus de la influenza[1].

El tratamiento del VRS consiste en medidas generales (evidencia A/B): Hidratación y nutrición, oxigenación, lavados nasales con SSF, elevación de la cabecera 30º y cabeza en ligera extensión. Los beta-2 agonista nebulizados tienen una recomendación dudosa (evidencia D)[2]. En nuestro caso no estaría recomendada la inmunoprofilaxis con palivizumab[3].

El tratamiento de la neumonía bacteriana incluye: analgésicos y antipiréticos, asistencia respiratoria, fluidoterapia y tratamiento antibiótico.

Respecto al tratamiento antibiótico empiríco, los niños que ingresan en UCI requieren para las infecciones graves cobertura empírica de amplio espectro que aborde la posibilidad de resistencia a beta-lactámicos y S.aureus meticilin resistente. En nuestro hospital, los pediatras siguen los "Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica"[4]. Según dicho protocolo el tratamiento para la NAC no clasificable grave es cefotaxima/ceftriaxona i.v. +

macrólido v.o, dado que la etiología neumocócica es de difícil diagnóstico y supone un riesgo a esta edad por su gravedad. Debido a la no mejoría del paciente y su ingreso en UCI se decidió cambiar a un antibiótico de amplio espectro como meropenem, pero dado que nuestro paciente presentaba una encefalopatía connatal con tetraparesía espástica, en tratamiento profiláctico de convulsiones con ácido valproico se decició pautar piperacilina-tazobactam hasta el alta.

La encefalopatía neonatal es un síndrome heterogéneo caracterizado por síntomas de disfunción del sistema nervioso central en recién nacidos a término o prematuros tardíos (≥ 36 semanas de gestación). Puede aparecer alteración de la conciencia, convulsiones, apnea, y dificultades en la alimentación[5].

Las convulsiones son más comunes en los pacientes con tetraparesia espástica y en la hemiplejia adquirida. Las crisis parciales secundariamente generalizadas son el tipo más común de epilepsia [6]. El tratamiento de elección es el ácido valpróico en moterapia[7]. El ácido valproico es un potente inhibidor enzimático pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos asociados. Hay que evitar la asociación con fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas ya que puede desplazar al fármaco en cuestión de su unión a proteínas plasmáticas aumentando el riesgo de toxicidad. Una interacción a destacar es la asociación con antibióticos carbapenémicos ya que producen reducción de niveles plasmáticos del ácido valproico con riesgo de aparición de convulsiones. El mecanismo de acción no está del todo establecido pero parece ser que hay una disminución del ciclo enterohepático disminuyendo así la hidrólisis entérica del glucuronato valproico y como consecuencia una disminución de la absorción intestinal.

Ante un caso tan complejo de neumonía en el contexto de una encefalopatía connatal con tetraparesia espástica y múltiples alergias, la aportación del farmacéutico es esencial, destacando principalmente su labor para:

- Asegurar que los niveles de ácido valproico estén dentro del rango terapéutico para evitar convulsiones.
- Revisar el tratamiento asociado para evitar posibles interacciones.
- Seguimiento de la función renal para ajuste de fármacos.
- Revisar todos los excipientes de los medicamentos pautados evitando la administración de: azúcar invertido, fructosa, gluten, almidón, harinas y otros derivados del trigo, avena de cebada o centeno, sacarosa y sorbitol.
- Revisar la dieta enteral según las alergias e intolerancias del paciente.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

PROBLEMA	CONTRIBUCIÓN POTENCIAL	CONTRIBUCIÓN REAL	RESULTADO
Cambio de tratamiento antibiótico empírico por empeoramiento del paciente	Interacción con amplia evidencia de merepenem con ácido valproico provocando una disminución de los niveles del antiepiléptico con el riesgo de aparición de convulsiones.	Se recomienda pautar antibiótico de amplio espectro piperazilina-tazobactam)para cubrir P.aeruginosa	Prescripción de piperazilina-tazobactam
Pauta de piperazilina-tazobactam infradosificada	Validación farmacéutica de la dosis de antibióticos prescrita.	Se recomendó aumentar la dosis de piperazilina-tazobactam a la recomendada por las guías clínicas.	Recomendación aceptada. Modificación a 300 mg/kg/día c/6h en vez de 300 mg/dosis
Niveles terapéuticos de ácido valproico	Posibles cambios en los niveles de antiepilépticos por cambios farmacodinámicos asociados a la patología y tratamiento concomitante	Niveles en rango en todo momento	Se mantiene la misma dosis
Paciente intolerante a la fructosa	Omeprazol Normon® contiene sacarosa contraindicado en este paciente	Se recomienda cambiar a Ranitidina por no presentar el excipiente X	Se pauta ranitidina
Paciente intolerante a la fructosa	Nexium 10mg® contiene sacarosa contraindicado en este paciente	Ranitidina Kern Pharma® comp 150 mg	Se pauta al alta Ranitidina Kern Pharma® comp 150 mg
Budesonida inhalada para tratamiento de esofagitis eosinofílica	No se consigue instruir al paciente para su uso en dicha patología	Se propone una fórmula magistral de budesonida viscosa que permite aumentar el tiempo de contacto entre el fármaco y las paredes de la mucosa esofágica	Se prescribe la fórmula magistral y se mantiene al alta

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Guerrero Fernández, J.A. Ruiz Domínguez, J.J Menéndez Suso, A.Barrios Tascón. Patología pulmonar obstructiva. Bronquiolitis. Asma. Enfermedad pulmonar crónica.

   En: Manual de Diagnóstico y Tepéutica en Pediatria 5º Ed. Madris;Publimed;2011. P.1209-1231. ISBN: 84-978-84-933345-8-1.

2. Synagis: Ficha técnica [internet]. [citado 14 de marzo de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf

3. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology [Internet] [citado 14 de marzo de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology

4. Neumonía adquirida en la comunidad. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Alergología e inmunología clínica. AEP [internet].[citado 14 de marzo de 2014] Recuperado a partir de: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/neumonia.pdf

5. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy[internet]. [citado 14 de marzo de 2014]. Recuperado a partir de:

   http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy

6. Clinical features of cerebral palsy [internet].[citado 14 de marzo de 2014] Recuperado a partir de:

   http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-cerebral

7. J. Guerrero Fernández, J.A. Ruiz Domínguez, J.J Menéndez Suso, A.Barrios Tascón.Epilepsia y Síndromesepilépticos. En: Manual de Diagnóstico y Tepéutica en Pediatria 5º Ed. Madris;Publimed;2011. P.1300-1312. ISBN: 84-978-84-933345-8-1.

10 CASO CLÍNICO

PACIENTE CON TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE

Autores: Iria Sánchez Martínez
Noemí Manresa Ramón

Revisor: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

10 CASO CLÍNICO

PACIENTE CON TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE

Autores: Iria Sánchez Martínez
Noemí Manresa Ramón
Revisor: María Dolores Nájera Pérez
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

ANTECEDENTES

Paciente varón de 50 años. No alergias a fármacos. Exfumador desde hace 2 meses. Exfumador de 10 cigarrillos de marihuana al día desde los 12 años y hasta hace 2 meses. Ha consumido cocaína fumada y esnifada hasta hace cinco meses. No ADVP. Hábito enólico severo, 2 litros de cerveza al día y 4 vasos de vino, actualmente lo niega. No hipertensión, diabetes ni dislipemias. No cardiopatía conocida. . No antecedentes quirúrgicos. Situación basal: Adecuada para su edad.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

9-10-11 Agosto 2014:

Hemocultivo

— Tinción de auramina: se observan bacilos acido alcohol resistente.

— Cultivo de micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis*

— ARN— VHC 2.059.792,43 UI/mL (log 6.31) genotipo 1.

— ADN de VHB negativo

Broncoaspirado (8/08/2014) Microbiología HMM		Cultivo de esputo (9/08/14) Instituto de Salud Carlos III	
SENSIBLE	**RESISTENTE**	**SENSIBLE**	**RESISTENTE**
— Amikacina — Linezolid	**— Estreptomicina — Rifampicina — Ofloxacina — Pirazinamida — Isoniacida (a 0,1 y 0,4 mcg/ml) — Eetambutol (5 y 7.5 mcg/ml)**	**— Kanamicina — Cicloserina — Etionamida — Amikacina — Capreomicina — Linezolid**	**— Isoniacida — Estreptomicina — Etambutol — Rifampicina — PAS — Pirazinamida -Ofloxacina**

1 Octubre 2014

Hemocultivo

— Tinción de auramina: Se observan: >50 bacilos ácido-alcohol resiste por campo.

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan >10 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

Se observan abundantes leucocitos PMN.

20 Octubre 2014

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan: >50 bacilos ácido-alcohol resiste por extensión.

4 Noviembre 2014

Hemocultivo

— Negativo tras 5 días de incubación.

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan >50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión

— Cultivo de micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis complex.*

20 Noviembre 2014

Hemocultivo

— Negativo tras 5 días de incubación

12 Diciembre 2014

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan >50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: Se observa crecimiento de colonias de *M. tuberculosis* en medio líquido y sólido.

12 Enero 2015 (Se envían muestras al instituto de Salud Carlos II para comprobar resistencias).

Las pruebas de resistencias determinan que la micobacteria sigue conservando sensibilidad a los fármacos de 2ª línea (aminoglucósidos y capreomicina, etionamida, cicloserina, linezolid).

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan 20-50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis complex.*

12 de Febrero 2015

Esputo

— Muestra contaminada.

19 Febrero 2015

— Lavado bronocoalveolar (el paciente no expectora): Se observan 10 bacilos ácido alcohol resistente por extensión.

Marzo 2015

Esputo

— Tinción de auramina: Negativo.

— Cultivo de micobacterias: Negativo tras 8 semanas de incubación

23 Abril 2015

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan más de 50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: Negativo tras 8 semanas de incubación

Hemocultivo

Negativo tras 5 días de incubación

19 Mayo 2015

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan más de 50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: Negativo tras 8 semanas de incubación

2 Junio 2015

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan más de 50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: Negativo tras 8 semanas de incubación

23 Junio 2015

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan 20— 50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: Negativo tras 8 semanas de incubación

21 Julio 2015

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan 20— 50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: Negativo tras 8 semanas de incubación

Marzo-Abril-Mayo 2015:

— Parámetros analíticos relevantes durante el tratamiento con Sirturo®

Datos laboratorio	12/3	27/3	06/4	20/4	24/4	30/4	05/5	08/5	14/5	19/5	20/5	28/5
Creatinina (0,5-0,9 mg/dl)	0,45	0,5	0,52		0,75	0,52		0,49		0,47		
Potasio (136-145 mg/dL)	3,8	3,9	4,2		3,7	4,3		4,3		4,2		
Calcio (8.6-10 mg/dL)		8,88		8,76		9,08		8,96				
Magnesio (1,5-2,5 mg/dL)		1,8		1,65		1,65						
Tirotropina (0,35-5,5 mUI/L)				7,78	5,87	8,78	6,036		3,069			1,76
T4 (0,89-1,7 ng/dL)				0,85	0,87	0,702	0.612					

— Datos Electrocardiogramas:

ECG	12/3	09/4	29/4	04/5	08/5	10/5	20/5	25/5	01/06
QTcB (msg)	471	470	534	487	470	458	≤500	520	476

— Función hepática

Datos laboratorio	12/3	27/3	06/4	27/5	10/6	29/6	30/6	16/7
Bilirrubina (0,29-1,2 mg/dl)	0,32	0,48	0,37	0,40	0,354		0,39	0,57
ALT (10,2-40,2 u.int/L)	22,8	22,8	52,2	28,2	33	51,6	37,8	48,6
AST (7,8-30 u.int/L)	63	72	76,2	61,8	81,6	10,4	75	139
FA (1,8-30 u.int/L)	317,4	314	363	385,2	151,2		309	459

2 Junio 2015

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan 50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: Negativo tras 8 semanas de incubación

23 Junio 2015

Esputo

— Tinción de auramina: Se observan 50 bacilos ácido-alcohol resistente por extensión.

— Cultivo de micobacterias: Negativo tras 8 semanas de incubación

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

Diagnóstico principal:

Agosto 2014: Tuberculosis multiresistente por *Mycobacterium tuberculosis complex* con bacteriemia.

Diagnósticos secundarios:

Agosto 2014: Infección crónica por VHC

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Agosto 2014: Tratamiento domiciliario al alta, que continúa tras el reingreso hasta la recepción de resultados de los test de sensibilidad.

— Rifater® (Isoniazida, Pirazinamida, Rifampicina) 5 comprimidos 1 hora antes del desayuno.

— Myambutol® (Etambutol) 400 mg 2 comprimidos 1 hora antes del desayuno.

— Benadon® (Piridoxina) 300 mg 1 comprimido cada 24 horas.

— Prednisona 30 mg 1 comprimido en el desayuno durante una semana días. Después disminuir 10 mg cada semana hasta suspender).

Octubre 2014: Tratamiento optimizado tras resultados de test de resistencias.

— Capreomicina 825 mg IV/24h

— Meropenem 1 g IV/12h

— Amoxicilina— ác. clavulánico 500/125 1c/12h

— Protionamida 250 mg 1c/8h

— Cicloserina 250 mg 1c/8h

— Linezolid 600 mg 1c/dia

— Moxifloxacino 400 mg 1c/dia. Se sustituye por Levofloxacino 1g/24h tras nuevo antibiograma en Noviembre 2014.

— Orfidal ½-0-1

Noviembre 2014:

Se añade al tratamiento

— Sertralina 100 mg 1/24h

— Olanzapina 5mg/24h

— Vitamina D

Febrero 2015

Se añade al tratamiento

— Hidroxil B6 B12 B1 1/24h

— Calcifediol 1 ampolla bebible/24h

Se suspende Sertralina

Marzo 2015

Se añade al tratamiento

— Sirturo® (Bedaquilina)

— Clofazimina 200 mg/24h

— Se reduce la dosis de Linezolid a la mitad, por toxicidad.

Abril 2015

Se añade al tratamiento:

— Levotiroxina 50 mcg.

Se retira:

— Clofazimina

— Sirturo® (Bedaquilina)

Mayo 2015

— Reinicio Sirturo® (Bedaquilina)

— Retirada definitiva de Sirturo® (Bedaquilina)

Junio 2015

— Reinicio Clofazimina 200 mg/24h

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente diagnosticado de tuberculosis diseminada en agosto 2014, observándose BAAR en tanto en las muestras respiratorias como en los hemocultivos. Se inició tratamiento antituberculoso con Rifater® y Myambutol® con buena tolerancia inicial, aunque persistió la fiebre, por lo que se asociaron corticoides. Tras 15 días de ingreso, el paciente se fue de alta y tenía prevista una revisión en Infecciosas, pero no acudió. En el mismo ingreso fue diagnosticado de hepatitis crónica por VHC, con carga viral 406.673,89 UI/ml (Log 5.61), pendiente genotipo, y tenía ac HBc y ac HBe postivos (HBs ag y HBS ac negativos), pendiente de carga viral.

El 30 de Septiembre vuelve a ingresar por aumento de tos y disnea progresiva. Con respecto al estudio previo, se observa un empeoramiento de los infiltrados pulmonares. El paciente refiere que solo ha tomado un comprimido diario de cada fármaco que se le pautó.

El día 2/10/2014, se reciben los informes definitivos de Microbiología de nuestro hospital y de la muestra procesada en el Instituto de Salud Carlos III, que informa de *M. tuberculosis* multirresistente (MDR-TB, pre XDR-TB (extremadamente resistente). Se comprobó que la cepa de *M. tuberculosis* aislada presenta resistencia primaria a todos los fármacos de primera línea de tratamiento (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomicina) y a algunos fármacos de segunda línea de tratamiento (Para-aminosalicilico, Ofloxacino, Moxifloxacino y Levofloxacino). La micobacteria sí que es sensible a algunos fármacos inyectables de segunda línea de tratamiento (Amikacina, Kanamicina y Capreomicina), y a Cicloserina, Etionamida y Linezolid.

Teniendo en cuenta todos estos datos, se inicia tratamiento con: **capreomicina, protionamida, cicloserina, linezolid, Amoxicilina-Clavulanico y moxifloxacino** (aunque es resistente a ofloxacino, se consulta por si sensibilidad moxifloxacino o levofloxacino. El resultado in Vitro llega el 11 de Noviembre y muestra sin actividad in vitro a moxifloxacino y actividad intermedia a levofloxacino. Se suspende moxifloxacino y se pauta levofloxacino 1g/día)**.** Se solicita protionamida, cicloserina y bedaquilina como medicación extranjera. Se solicita a enfermería la canalización de un PICC (catéter venoso central de acceso periférico).

Desde el ingreso el paciente está suficientemente informado del cuadro clínico que padece (tuberculosis pulmonar multirresistente) y de que se trata de una enfermedad transmisible y por tanto un problema de salud pública. Por tanto la indicación es de ingreso hospitalario en régimen de aislamiento aéreo hasta que los cultivos de esputo para micobacterias sean negativos.

Durante el primer mes y medio de ingreso el paciente presentó episodios de fiebre, en ocasiones varios días consecutivos, que no se acompañaron de deterioro del paciente, sin síntomas nuevos, Rx de tórax y análisis estables, con hemocultivos el 5,17 y 20 noviembre negativos por lo que probablemente eran debidos a la propia TBC. El paciente no ha presentado respuesta paradójica o flebitis por vía venosa periférica.

Desde el primer momento el paciente muestra intenciones de fuga, bajo estado de ánimo y ansiedad, con episodios de amenazas, en tratamiento con sertralina y olanzapina y seguimiento por parte de psiquiatria. Se dispone de una orden judicial para hospitalización terapéutica obligatoria al ser un problema de salud pública y precisar tratamiento parenteral y oral supervisado durante un tiempo prolongado, al menos hasta que los cultivos de esputo para micobacterias se hayan negativizado (tres muestras negativas consecutivas separadas 14 días). Debido a la evolución del paciente, se realizan los trámites pertinentes y Laboratorios Janssen® acepta la solicitud de Sirturo® (Bedaquilina) y cederá el fármaco a coste 0 en caso de ser necesario. También es aprobado por la AEMPS. Se trata del primer paciente tratado con este fármaco en nuestro país.

En febrero de 2015 el paciente comienza a notar debilidad en las manos, aunque no refiere ni parestesias ni disminución de la sensibilidad. Se le diagnostica de polineuropatía periférica (confirmada por EMG y consulta de Neurología) secundaria probablemente a linezolid (aunque también está descrita con etionamida). Dada la importancia de éste fármaco en el esquema terapéutico del paciente se decide continuar con él, reduciendo la dosis a 300 mg/día y se observa que no empeora el déficit neurológico. También comienza con diarrea 2-4 deposiciones/día que cesa tras unos días.

El paciente continua estable pero con muy mal estado de ánimo (5 meses aislamiento) que además puede estar influenciado por el tratamiento antituberculoso. La cicloserina está contraindicada en pacientes con depresión, psicosis o ansiedad. Levofloxacino se ha relacionado con brotes psicóticos. Ante la imposibilidad de cambio de tratamiento, se solicita seguimiento a psiquiatría.

A pesar de tratarse de un paciente con Hepatitis C, las enzimas hepáticas se mantienen estables durante el tratamiento, aunque se lleva un seguimiento estricto debido a que todos los fármacos pautados presentan potencial efecto hepatotóxico.

A los 6 meses de tratamiento el paciente continúa siendo bacilifero y los cultivos de micobacterias son positivos, aunque ya no presenta tos ni expectoración. Ante la situación, se decide comenzar el tratamiento con bedaquilina. Previo al inicio del tratamiento, se realiza un ECG y analítica completa con iones. El ECG y la analítica son correctos, con lipasa y transaminasas normales.

Comienza el tratamiento con bedaquilina en Marzo de 2015, primero 14 días a razón de 4 comprimidos (400 mg)/día. Durante las siguientes 22 semanas continuará con dosis de 2 comprimidos (200 mg)/día tres días a la semana. Se añade clofazimina pues, si definitivamente hay que retirar linezolid por la polineuropatia, añadir solo bedaquilina al tratamiento puede ponerlo en riesgo de desarrollar resistencias. Se informa al paciente diariamente de las modificaciones del tratamiento y de su situación clínica.

El paciente fue dado de alta tras tener cultivos negativos en dos muestras respiratorias consecutivas (febrero y marzo), pero acudió todos los días a la planta a recibir el tratamiento IV y a la misma vez se tomó el oral (tratamiento directamente observado). Se encontraba bien, no refería disnea de esfuerzo pero si debilidad en piernas y continuaron las parestesias en los pies, a pesar de lo ello, continuó con Linezolid 300 mg/día para intentar completar los 8 meses de tratamiento. Siguieron realizándose los controles pertinentes, incluido ECG (a finales de Abril el paciente sigue en ritmo sinusal con QtC prolongado pero < 500 ms.)

Diez días después del alta el paciente presenta fiebre de 40ºC y disnea de moderados esfuerzos, por lo que se queda ingresado en observación. Analítica PCR 74 y leucocitosis. Se confirma TSH elevada y T4 por debajo del límite inferior compatible con hipotiroidismo secundario a protionamida (Se añade Tiroxina 50 microgramos). Las baciloscopias de las muestras respiratorias vuelven a ser positivas, aunque los cultivos de las muestras de marzo fueron negativos. Se realiza un ECG de control y presenta QT alargado >/= 500 msg (Efecto adverso descrito con Bedaquilina y potenciado por Clofazimina).

Debido a los resultados del ECG (QT largo >500 msg) confirmado en ECG seriados, desde el día 30 de Abril se suspende bedaquilina y clofazimina. Se detecta hepatitis con AST en 4 veces su valor normal que también se puede atribuir a bedaquilina.

Una semana después, en el ECG de control el QT ya ha disminuido, 470 ms, por lo que se reinicia bedaquilina. En analítica continua aumentando las cifras de Fosfatasa alcalina y GGT con Br normal y transaminasas < 2veces su valor, compatible con colestasis disociada. A lo largo del mes de mayo la baciloscopia del esputo es positiva. Finalmente se suspende de forma definitiva bedaquilina debido al reiterado alargamiento del intervalo QT y el paciente continúa ingresado.

A lo largo del mes de Junio el paciente se encuentra clínicamente estable, presenta tos moderada con expectoración 4-5 veces/día. Los cultivos continúan negativos. Una vez que QTc es < 500 ms y dado que de nuevo el paciente es muy bacilifero (aunque los cultivos siguen negativos) se decide añadir clofazimina a razón de 200 mg/día al tratamiento. Hepatitis con AST en 4 veces su valor normal que también se puede atribuir a bedaquilina que se ha resuelto pero presenta patrón de colestasis disociada que también parece secundaria a fármacos. Se cumplen 8 meses de tratamiento activo.

El 2 de julio se le da el alta debido a que el paciente no soporta más la situación de aislamiento social y se han obtenido 4 muestras consecutivas, separadas un mes (febrero-mayo), con cultivos negativos. Llevará de forma continua la mascarilla quirúrgica y vendrá al hospital diariamente a que se le administre la medicación intravenosa y la oral observada.

DISCUSIÓN

La tuberculosis multiresistente plantea dificultades especiales en su tratamiento[1]. La tasa de curaciones es únicamente del 62% (IC 95% 57-67) y la mortalidad del 11% (IC 95% 9-13), siendo factores de mal pronóstico el sexo masculino, el abuso de alcohol, la resistencia a las quinolonas y el frotis positivo al diagnóstico[2-3], características todas presentadas por este paciente.

Para el tratamiento de este tipo de tuberculosis, es necesario elegir el régimen farmacológico en función de: Historia de tratamientos previos, epidemiología de las cepas de la comunidad entorno del paciente y estudio in vitro. Es también imprescindible incluir: al menos 4 fármacos activos in vitro, los primeros 6 meses un fármaco inyectable (mínimo) y una fluoroquinolona hasta fin de tratamiento. Se recomienda Tratar 18-24 meses desde la conversión del esputo y el tratamiento debería ser supervisado para garantizar una adherencia del 100%[3].

Sirturo® (bedaquilina) es el primer fármaco con un mecanismo nuevo para tuberculosis multiresistente en los últimos 40 años[4]. Es una diarilquinolina con actividad antimicobacteria indicada como parte de la terapia combinada en adultos con tuberculosis pulmonar multiresistente. Esta indicación de basa en los datos de dos ensayos fase II en pacientes con tuberculosis pulmonar multiresistente. Es el primer fármaco antituberculoso que interfiere en el metabolismo energético bacteriano. Inhibe específicamente la ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintasa, una enzima esencial para la generación de energía en *Mycobacterium tuberculosis.* Bedaquilina se debe utilizar en combinación con al menos tres medicamentos frente a los cuales se haya demostrado la sensibilidad a la cepa del paciente in vitro. El tratamiento con el resto de los medicamentos se debe continuar después de finalizar el tratamiento con bedaquilina. La duración total del tratamiento es de 24 semanas. Debe administrarse por vía oral con alimentos, puesto que su administración con las comidas aumenta casi al doble su biodisponibilidad oral. Los comprimidos de bedaquilina se deben tragar enteros con agua[6].

Dado que el paciente siguió siendo bacilifero tras seis meses de tratamiento, y a pesar de las múltiples reacciones adversas y posibles interacciones entre los fármacos pautados, se decidió la administración de bedaquilina pero siempre acompañado de una estrecha vigilancia de la seguridad.

Se llevó a cabo un seguimiento del paciente, con analíticas en las que se midió los niveles de potasio, calcio y magnesio séricos al inicio y de forma periódica. Se debe realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento y al menos cada mes después de iniciar el tratamiento con bedaquilina. Dado que el paciente llevaba pautado levofloxacino, que podría producir también una prolongación del intervalo QT, se decidió monitorizar la función cardiaca al menos cada dos semanas.

Por otro lado, la ficha técnica de bedaquilina recomienda vigilar la función hepática durante el transcurso del tratamiento[6], dado que los aumentos en las enzimas hepáticas tardaron en aparecer y aumentaron gradualmente durante las 24 semanas.

Se realizó un seguimiento de ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina al inicio y cada mes durante el tratamiento.

Aunque fue necesario suspender el tratamiento con bedaquilina, el paciente sigue estable un año después, con el mismo tratamiento y acudiendo diariamente al hospital para la administración del mismo.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

— Tramitación de medicamentos extranjeros : Helpocerin® (Cicloserina), Pethea® (Protionamida) y Sirturo ® (Bedaquilina)
— Solicitud de Sirturo ® a Janssen y a la AEMPS.
— Revisión de interacciones y colaboración con el equipo médico.
— Se informa de la interacción Linezolid— Sertralina, con lo que suspenden esta última y se hace interconsulta a psiquiatría para revisión del paciente y de su medicación antidepresiva y antipsicótica.
— Revisión de posibles RAM y comunicación al médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2010; 46:255-74Johnston JC, Shahidi NC, Sadtasafavi M, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PloS ONE 2009; 4:e6914. Doi: 10.1371/journal.pone.0006914.
2. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2009; 9:153-61.
3. Borrego Izquierdo Y, López Briz E, Márquez Saavedra E. Bedaquiline in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis GENESIS-SEFH drug evaluation report. Farm Hosp. 2015; 39(1):1-5.
4. Janssen S, Jayachandran R, Khathi L, Zinsstag J, Grobusch M, Pieters J. Exploring prospects of novel drugs for tuberculosis. Drug Design, Development and Therapy 2012:6 217–224.
5. Informe de la OMS sobre el uso de bedaquilina para el tratamiento de tuberculosis multirresistente. Expert group meeting report. January 2013, Geneva.
6. Ficha técnica Sirturo®.

11 CASO CLÍNICO

MONITORIZACIÓN DE NIVELES DE DIGOXINA Y VANCOMICINA

Autor: Javier Velasco Costa
Raquel Olmos Jiménez
Cristina Ramírez Roig

Revisor: Ana Pareja Rodríguez de Vera

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

11 CASO CLÍNICO

MONITORIZACIÓN DE NIVELES DE DIGOXINA Y VANCOMICINA

Autor: Javier Velasco Costa
Raquel Olmos Jiménez
Cristina Ramírez Roig
Revisor: Ana Pareja Rodríguez de Vera
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

ANTECEDENTES

Mujer de 53 años de edad, 65 Kg de peso y 1,60 m de altura.

Duración del ingreso hospitalario: 1,5 meses

Alergias: Penicilina y levofloxacino.

Motivo de ingreso: Astenia marcada, alteración del lenguaje y posterior deterioro neurológico. Tras tomografía axial computarizada (TAC) craneal urgente se confirma ictus isquémico frontal derecho de nueva aparición con probable origen cardioembólico.

Historia médica:

- Hipertensión arterial de 10 años de evolución en tratamiento con 5 fármacos.
- Diabetes mellitus (DM) tipo 2 de años de evolución.
- Dislipemia (DLP) en tratamiento farmacológico.
- Fumadora activa de 10-12 cigarrillos/día. No enolismo
- Estenosis mitral reumática diagnosticada hace 11 años: valvuloplastia mitral hace 13 años e ingreso meses después por edema agudo de pulmón secundario a insuficiencia mitral severa post valvuloplastia. Susti-

tución valvular mitral por prótesis mecánica; neumotórax complicativo que se resolvió.
- Sospecha de endocarditis infecciosa sobre válvula protésica tratada con daptomicina hace unos 2 años.
- Fibrilación auricular crónica anticoagulada desde hace 3 años.
- Insuficiencia cardíaca crónica descompensada hace un año que precisó ingreso en Cardiología; prótesis mitral normofuncionante; sin datos sugestivos de endocarditis.
- Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico hace 5 meses con secuelas de dificultad para la lectura y el lenguaje y limitación funcional importante. Posible infarto lacunar hace un año.
- Úlcera isquémica en el dorso del pie izquierdo desde hace 2 meses. Se realizó arteriografía hace 7 meses y se colocó una endoprótesis a nivel ileofemoral con complicación posterior. Presentó en exudado de *Proteus mirabilis* y *Citrobacter koseri* sensibles.
- Infección respiratoria de vías bajas hace 4 meses, sin precisar antibioticoterapia.
- Insuficiencia renal crónica. Agenesia renal derecha.
- Insuficiencia suprarrenal crónica diagnosticada hace más de 20 años.
- Bocio multinodular. Hipertiroidismo en tratamiento antitiroideo con Tirodril® (tiamazol) suspendido hace 4 meses.
- Distimia en tratamiento psiquiátrico.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Diagnósticos principales:

- Ictus cardioembólico.
- Endocarditis infecciosa sobre prótesis mitral metálica por *S. lugdunensis*.

Otros diagnósticos:

- Secuelas de ictus isquémico e ictus lacunares previos.
- Úlcera isquémica diabética en dorso del pie izquierdo.
- Insuficiencia renal crónica.
- Fibrilación auricular crónica.
- Bocio multinodular: Hipertiroidismo.

— Insuficiencia suprarrenal crónica, hipertensión arterial.
— DM tipo 2.
— Dislipemia.
— Tabaquismo.
— Revascularización arterial con implante de endoprótesis a nivel ileofemoral.
— Distimia.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico previo al ingreso:

— Lantus® (Insulina glargina) 26 UI en desayuno.
— Apidra® (Insulina glulisina) 2-4-2 UI en DCC.
— Besitran® (Sertralina hidrocloruro) 50mg en desayuno.
— Sintrom UNO® (Acenocumarol) 2 mg en merienda.
— Pantoprazol 40 mg antes de desayuno.
— Plavix® (Clopidogrel) 75 mg en comida.
— Cardurán neo® (Doxazosina mesilato) 4 mg tras la cena.
— Seguril® (Furosemida) 40 mg vía oral en desayuno.
— Bisoprolol 5 mg vía oral en desayuno.
— Emconcor® (Fumarato de bisoprolol) 2.5 mg en la cena.
— Astudal® (Amlodipino besilato) 5 mg en desayuno.
— Acovil® (Ramipril) 5 mg vía oral cada 12 horas.
— Hidroaltesona® (Hidrocortisona) 20 mg vía oral en desayuno.
— Atorvastatina 40 mg vía oral por la noche.
— Tirodril® (Tiamazol) 5 mg cada 12 horas.
— Trankimazin retard® (Alprazolam) 1 mg vía oral por la noche.
— Lyrica® (Pregabalina) 75 mg vía oral en desayuno y cena.
— Si dolor, Gelocatil® (paracetamol) 650 mg vía oral máximo cada 8 horas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

— **Día 6**: medicación al subir a planta:
  — Tirodril® 5mg cada 12h
  — Omeprazol 20mg en desayuno
  — Apidra® SC en DE-CO-CE según glucometer
  — Lantus® 16-26UI SC cada 24h
  — Sintrom® 2mg al día
  — Prograndol® 1mg en cena
  — Carduran neo® 4mg en cena
  — Elgadil® 50mg *ad libitum*
  — Seguril® 40mg en desayuno
  — Aldactone A® 25mg al día
  — Emconcor® 2.5mg cada 12h
  — Astudal® 5mg en desayuno
  — Acovil® 5mg cada 12h
  — Captopril 25mg si precisa
  — Atorvastatina 40mg en cena
  — Trankimazin® 1mg en cena
  — Besitran® 50mg en desayuno
  — Plavix® 75mg cada 24h
  — Gabapentina 300mg en cena
  — Paracetamol 1g cada 8h
  — Nolotil® 1amp cada 8h

Tras confirmarse el ictus se anticoagula con Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en vez de con Sintrom® (por fibrilación auricular).

Tratamiento anti-HTA habitual + Captopril si precisa + Elgadil® (Urapidil hidrocloruro) ½ ampolla si precisa, ya que tras el ictus presenta tensiones arteriales (TA) altas.

Para la IC: Seguril® (diurético asa de Henle) asociado a espironolactona (ahorrador de potasio).

Por su distimia: Besitran® y Trankimazin®.

Tirodril® por el bocio multinodular.

Insulinas rápida y lenta por su DM tipo 2.

Atorvastatina para su dislipemia.

Analgesia por dolor por neuropatía diabética (gabapentina y paracetamol)

— **Día 11**: lleva la medicación:
  — Emconcor® 5mg en desayuno y 2.5mg en cena.
  — Se pasa Seguril® 40mg 1-0-0 VO a 20mg cada 8h IV por edemas en miembros inferiores (MMII).
  — Resto igual.

Se aumenta dosis de bisoprolol por taquicardia (TC) de hasta 140 latidos por minuto (lpm).

— **Día 12**: lleva la medicación:
  — Digoxina 0.125mg cada 48h
  — Gabapentina 300mg cada 12h
  — Resto igual.

Al no revertir la taquicardia se consulta a Cardiología y se decide iniciar digoxina.

Se aumenta dosis de gabapentina por dolor no controlado y se ajusta a función renal[1].

— **Día 14**: lleva la medicación:
  — Linezolid 600mg cada 12h
  — Vancomicina 500mg cada 12h
  — Adolonta® (tramadol) 1 amp *ad libitum*
  — Lorazepam 1mg a las 23h
  — Paso de Seguril® 20mg IV cada 8h a Seguril® 40mg VO en desayuno.
  — Resto igual.

Tras fiebre varios días, PCR altas y sospecha de ictus de origen cardíaco se piden dos hemocultivos (HMC), que son positivos el día 10 para *S. lugdunensis*, resultando sensible a oxacilina y levofloxacino. Por ser la paciente alérgica a penicilina y levofloxacino se inicia tratamiento con vancomicina + linezolid. Dicha asociación no está justificada, y no se supo qué Servicio médico lo prescribió.

Se añade Adolonta® por dolor no controlado y lorazepam por insomnio.

— **Día 16**: lleva la medicación:
  — Vancomicina 500mg cada 12h.
  — Se suspende Besitran® 50mg al día
  — Resto igual.

Ajuste nivel vancomicina, se requiere disminuir dosis.

Se avisa a neurología (NRL) para suspender asociación de vancomicina y linezolid, pero dicen que no por orden de Medicina Interna-Infecciosas (MIInfecciosas); al no suspender linezolid se les avisa de la interacción linezolid-sertralina[2], y tras consultar con psiquiatría se le suspende temporalmente ésta última.

— **Día 18**: lleva la medicación:
  — Vancomicina 400mg cada 12h.
  — Resto igual.

Ajuste niveles vancomicina, se requiere disminuir dosis.

— **Día 21**: lleva la medicación:
  — Durogesic® 12,5 mcg cada 72h
  — Se suspenden Adolonta® y Nolotil®.
  — Resto igual.

Se prescribe fentanilo, ya que continúa con dolor que no se calma con paracetamol, Nolotil®, Adolonta® ni gabapentina.

— **Día 23**: lleva la medicación:
  — Se deja Efferalgan® (paracetamol) 1g *ad libitum*
  — Resto igual.

Dolor controlado, se deja sólo Durogesic® (Fentanilo) y paracetamol si precisa.

Insomnio controlado.

— **Día 25**: Igual tratamiento.

Se hacen primeros niveles digoxina (DGX), tras comentarlo con cardiólogo, y salen infradosificados, se propone aumentar dosis a digoxina 0,125mg cada 24h descansando viernes y domingo, pero se prefiere esperar por parte de Cardiología.

— **Día 28**: lleva la medicación:
  — Se supenden vancomicina y linezolid.
  — Se suspende Sintrom®.
  — Clexane 60mg cada 12h.
  — Daptomicina 500mg cada 24h
  — Rifampicina 300mg cada 12h.
  — Resto igual.

Tras 2 semanas con linezolid y vancomicina se habla con MIInfecciosas a lo que responden que ellos no han prescrito dicho tratamiento. Se cambia de Servicio de NRL a MIInfecciosas por confirmarse endocarditis infecciosa.

Se decide cambio a daptomicina + rifampicina; no se añade gentamicina por la insuficiencia renal crónica (IRC).

Paso de Sintrom® a HBPM por interacción de rifampicina y Sintrom®.

— **Día 29**: lleva la medicación:
  — Se reinicia Besitran® 50mg cada 24h.
  — Ajuste de Clexane® (Enoxaparina sódica) 60mg cada 24h.
  — Resto igual.

Tras supender linezolid se aconseja reintroducir Besitran®.

Aclaramiento de Creatinina (ClCr) < 30ml/min., por lo que se ajusta Clexane® a 1mg/kg/día[3].

— **Día 33**: lleva la medicación:
  — Daptomicina 350mg cada 24h ajustada a función renal[4]
  — Se aumenta bisoprolol a 5mg cada 12h
  — Resto igual.

FC =140 lpm, se aumenta β-bloqueante por orden de Cardiología.

— **Día 34**: lleva la medicación:
  — Digoxina 2 ampollas IV.
  — Resto igual.

FC: 140 lpm que no revierte con aumento de bisoprolol, por lo que se administra carga de digoxina IV.

— **Día 35**: lleva la medicación:
  — Digoxina 0,125mg VO cada 24h.
  — Resto igual.

Ajuste niveles digoxina y recomendación de aumentar a ½ comprimido al día (0,125mg/día); debido a la clínica de la paciente se acepta la propuesta.

— **Día 39**: lleva la medicación:
  — Bisoprolol 2.5mg en desayuno.
  — Resto igual.

Se hace otro nivel de digoxina, estando dentro de rango, por lo que se reduce bisoprolol.

— **Día 42**: lleva la medicación:
  — Clexane® 60mg cada 12h.
  — Resto igual.

Se realiza otro nivel de DGX, sigue dentro de rango.

Mejora función renal y se ajusta (aumenta) dosis de Clexane®.

— **Día 45**: la paciente se va de alta con la Unidad de Hospitalización Domiciliaria (UHD) para completar tratamiento con daptomicina hasta 6 semanas, con control de función renal y CPK. Continuará con HBPM hasta que finalice el tratamiento con rifampicina. Resto de tratamiento igual.

— Parámetros analíticos relevantes durante el ingreso:

Datos laboratorio	Día 6	Día 7	Día 10	Día 11	Día 12	Día 13	Día 14	Día 18	Día 20	Día 24	Día 25	Día 35	Día 39	Día 42
Albúmina (3,2- 4,5 g/dL)					2,5		3,2	3						2,8
Colesterol (50-200 mg/dL)					81		108	136						82
Glucosa (74-106 mg/dl)	130	155	110	79	67	71	68	106	119	96	139	138	88	103
Creatinina (0,5-0,9 mg/dl)	1,8	1,6	1,6	1,8	1,8	1,7	2,5	2,4	2,5	2,4	1,6	1,8	1,5	1,3
CPK (26-140 U/L)							20					40	39	42
PCR (0-0,5 mg/dL)	33,9				21,3		1,5	3,7	13,5	11,9	12,5	11,8	7,6	2.2

— Niveles monitorizados de vancomicina y digoxina durante el ingreso:

Nivel de fármaco	Día 16	Día 18	Día 23	Día 25	Día 28	Día 35	Día 36	Día 39
Vancomicina (10-15 mcg/ml)	32	27.6	24		31.2			
Digoxina (0.8-2 ng/ml)				0.9		1.4	1.9	1.1

Niveles Vancomicina	Día 16	Día 18	Día 23	Día 28
Nivel experimental	32	27.6	24	31.2
Pauta antes nivel	500mg/6h	500mg/12h	400mg/12h	400mg/12h
Pauta recomendada	500mg/12h	400mg/12h	400mg/12h	500mg/24h
Cminss (mcg/ml)	24.6	25	20	27.8

Niveles Vancomicina	Día 16	Día 18	Día 23	Día 28
Cmaxss (mcg/ml)	43	31	35	45
Vd (L)	0,2	0,2	0,21	0,22
T ½ (h)	21,5	21	28,5	38,7
Cr (mg/dl)	1,6	1,8	1,74	2,2
	Cminss (mcg/l)*		Cmaxss (mcg/l)	
Valor deseable[5]	10-15		20-30	

*Infecciones complicadas (Endocarditis bacteriana) se recomiendan niveles valle de 15-20 mcg/ml.

Niveles Digoxina	Día 25	Día 35	Día 39	Día 42
Nivel experimental*	0,9	1,4	1,9	1,1
Pauta antes nivel	0,125mg/48h	0,125mg/48h	0,125mg/24h	0,125mg/24h
Pauta recomendada	0,125mg/24h - VD	0,125mg/24h	0,125mg/24h	0,125mg/24h
Cminss (ng/ml)	0,68	0,7	1,3	1
Frecuencia Cardíaca	137	140	93	84
Vd(L)	3,5	4,3	4,3	4
T ½ (h)	92	85	101	79,5
Cr (mg/dl)	1,62	1,83	1,54	1,34

*Estrecho rango terapéutico: entre 0,8 y 2 ng/ml[6]

DISCUSIÓN

Paciente con numerosos problemas médicos a la que se le optimiza y monitoriza el tratamiento antibiótico con vancomicina y el tratamiento antiarrítmico con digoxina, se le detecta una posible interacción linezolid-ISRS[2] y se le trata su dolor neuropático no controlado durante su estancia hospitalaria. Finalmente la paciente es dada de alta con soporte de la Unidad de Hospitalización a Domicilio para completar tratamiento con daptomicina hasta 6 semanas, con control de función renal y CPK. Continuará con HBPM hasta que finalice el tratamiento con rifampicina. Resto de tratamiento igual.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

— Problema 1: fiebre >37,5ºC de varios días de evolución, HC positivos para *Staphilococcus lugdunensis* sensible a vancomicina (CMI ≤0,5). Paciente alérgica a penicilina y levofloxacino.
Contribución: selección de la pauta posológica más adecuada según niveles séricos de vancomicina y gravedad.

— Problema 2: asociación de vancomicina y linezolid.
Contribución: informar al Servicio de MIInfecciosas para justificar dicha asociación.

— Problema 3: tratamiento con daptomicina y rifampicina.
Contribución: monitorización CPK y función renal y cambio de tratamiento anticoagulante de Sintrom® a HBPM. Ajuste de Clexane® y daptomicina según función renal.

— Problema 4: monitorización de niveles de digoxina, debido a las características de IRC de la paciente y taquicardia no controlada.
Contribución: conseguir niveles dentro de rango terapéutico.

— Problema 5: riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico por tratamiento concomitante con ISRS y linezolid.
Contribución: recomendar suspesión Besitran® o linezolid.

— Problema 6: una vez suspendido linezolid se había olvidado reintroducir el ISRS.
Contribución: conciliación de Besitran®; a la paciente se le prescribe su tratamiento antidepresivo.

— Problema 7: dolor neuropático no controlado en paciente diabética.
Contribución: ajuste de gabapentina según función renal; y se realiza escala de analgesia hasta que la paciente no refiere dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller A, Price G. Gabapentin toxicity in renal failure: the importance of dose adjustment. Pain Med Malden Mass. enero de 2009;10(1):190-2.

2. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 de junio de 2006;42(11):1578-83.
3. Hulot J-S, Vantelon C, Urien S, Bouzamondo A, Mahé I, Ankri A, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment. Ther Drug Monit. junio de 2004;26(3):305-10.
4. Kullar R, McClellan I, Geriak M, Sakoulas G. Efficacy and safety of daptomycin in patients with renal impairment: a multicenter retrospective analysis. Pharmacotherapy. junio de 2014;34(6):582-9.
5. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Vancomycin: optimizing its clinical use. Antimicrob Agents Chemother. 8 de febrero de 2016;
6. Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights: a review of digoxin and its use in contemporary medicine. Crit Pathw Cardiol. junio de 2011;10(2):93-8.

12 CASO CLÍNICO

POMADA DE SIROLIMUS EN PACIENTE CON ESCLEROSIS TUBEROSA

Autores: Abel Trujillano Ruiz
Alicia López Gómez

Revisor: Carles Iniesta Navalón
Antonio Ramírez Andreo

Servicio de Farmacia y Dermatología
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

12 CASO CLÍNICO

POMADA DE SIROLIMUS EN PACIENTE CON ESCLEROSIS TUBEROSA

Autores: Abel Trujillano Ruiz
Alicia López Gómez
Revisor: Carles Iniesta Navalón
Antonio Ramírez Andreo
Servicio de Farmacia y Dermatología
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

ANTECEDENTES

Paciente de 10 años remitida al servicio de dermatología por su pediatra por lesiones cutáneas faciales presentes desde los tres meses de edad. Como antecedentes de interés, la paciente fue diagnosticada al nacimiento de esclerosis tuberosa (mutación de novo E1337X en el gen TSC2), por la detección intraútero de rabdomiomas cardíacos múltiples mediante ecografía prenatal, sin repercusión hemodinámica. En el momento de la exploración presentaba múltiples pápulas, eritematosas, cupuliformes, en mejillas, dorso nasal y mentón, compatibles con angiofibromas faciales; dos pápulas de superficie aplanada de color marrón claro, de 6 mm y 7,5 x 5 mm, en región frontal y mandibular izquierdas, respectivamente, compatibles con placas fibrosas; y múltiples manchas hipopigmentadas "en hoja de fresno" en tronco y extremidades, todas ellas manifestaciones cutáneas de su enfermedad.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

A pesar de que los angiofibromas son lesiones benignas y asintomáticos, y dado que en sucesivas revisiones se objetivó un aumento de su número, lo que conducía a una distorsión cada vez mayor de la imagen corporal de nuestra paciente, se decidió iniciar tratamiento con sirolimus tópico al 0,4%, cuya efectividad había sido descrita en múltiples publicaciones en población pediátrica.

La efectividad del sirolimus tópico al 0,4% ha sido valorada según el número, el tamaño y el eritema de las lesiones en cada revisión, tanto por parte del médico como de la paciente, así como por el resultado estético y la satisfacción de la paciente con el uso del tratamiento. El seguimiento clínico se ha monitorizado mediante la realización de iconografías autorizadas.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Diagnóstico principal: Esclerosis tuberosa con mutación E1337X de novo en el gen TSC2.

Diagnóstico secundario: Rabdomiomas cardíacos múltiples, angiofibromas, placas tuberosas faciales y manchas hipopigmentadas en "hoja de fresno" en tronco y extremidades.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tras la primera consulta con el Servicio de Dermatología, a la paciente se le informó de la naturaleza de las lesiones y de su relación con su enfermedad, y se le recomendó una buena protección solar, ya que ésta puede provocar la aparición de más angiofibromas faciales, así como quemadura de las manchas hipopigmentadas. Pese a esto, el número de angiofibromas iba en aumento en sucesivas revisiones, provocando gran distorsión de la imagen de la paciente, por lo que se le prescribió una fórmula magistral de sirolimos al 0,4%, a aplicar una vez al día en la zona facial donde presentaba los angiofibromas. Se elaboró en primer lugar una pomada partiendo de comprimidos de Rapamune®, pero

para mejorar las características organolépticas, se obtuvo desde entonces a partir de la materia prima (tabla 1).

	COMPONENTES	CANTIDAD
FÓRMULA 1	Sirolimus (Rapamune®)	0,08 g (40 comprimidos)
	Vaselina líquida	0,5 g
	Vaselina filante	Csp 20 g
FÓRMULA 2	Sirólimus	0,08 g
	Vaselina líquida	Csp 20 g
	Vaselina filante	0,08 g

Tabla 1: Formulaciones de sirolimus al 0,4 %

EVOLUCIÓN CLÍNICA

En la revisión, a los tres meses de iniciar el tratamiento, la paciente y su madre referían una intensa mejoría de las lesiones, más evidente durante el primer mes de aplicación de la pomada. Referían una disminución en el número, la sobreelevación y el eritema de los angiofibromas. Cinco meses después, la impresión de la paciente y de su madre era que el aspecto de sus lesiones seguía mejorando.

En la consulta se corroboraron estos hallazgos mediante la comparación con iconografía previa, confirmando un menor número y eritema de los angiofibromas, que se han hecho no palpables.

Por otra parte, la tolerabilidad de ambas pomadas ha sido excelente, si bien refiere que la segunda preparación tiene mejor absorción y cosmeticidad.

DISCUSIÓN

La esclerosis tuberosa es un trastorno neurocutáneo de herencia autosómica dominante que aparece aproximadamente en 1 de cada 5000/10000 recién nacidos vivos. Es causado por mutaciones (80% de ellas de novo) en el gen TSC1 (cromosoma 9q34) o TSC2 (cromosoma 16p13.3), que codifican, respectivamente, las proteínas hamartina y tuberina. Dichas proteínas son responsables de formar un complejo que inhibe la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), una proteína kinasa fundamental en la regulación del ciclo celular. El resultado es la ac-

tivación aberrante de la proteína, que lleva a la proliferación celular descontrolada, lo que se manifiesta con la aparición de múltiples tumores benignos (hamartomas) y malformaciones y anomalías (hamartrias) que afectan a la mayoría de los órganos: sistema nervioso central, corazón, piel, riñón, ojo, pulmón e hígado[1,2].

Del 81 al 95% de los pacientes tienen una o más lesiones cutáneas características de la enfermedad, y éstas son en muchas ocasiones la clínica que lleva al diagnóstico de la esclerosis tuberosa[2].

Los angiofibromas faciales aparecen en el 83% al 90% de los casos. Son patognomónicos y se localizan de forma preferente en surcos nasolabiales, mejillas, mentón, cuero cabelludo, frente y más raramente orejas. No suelen ser lesiones congénitas, sino que suelen aparecer entre los 3-10 años y se estabilizan en la adolescencia para persistir de por vida. Otras lesiones cutáneas son las manchas hipomelanóticas "en hoja de arce" (las lesiones cutáneas más precoces), las placas chagrín y las placas fibrosas[3].

Los angiofibromas son lesiones benignas y en la mayor parte de los casos asintomáticas, si bien pueden sangrar espontáneamente, y ser cosméticamente molestas y desfigurantes, lo que puede afectar a la calidad de vida de los pacientes, por lo que su tratamiento se hace necesario en la mayoría de los casos.

El hallazgo fortuito de la regresión de los angiofibromas en un paciente con esclerosis tuberosa en tratamiento con sirólimus oral como profilaxis del rechazo agudo de órgano tras recibir un trasplante renal, llevó a la investigación de su potencial efectividad aplicado de forma tópica. Desde 2010 se han publicado muchos casos donde este fármaco ha sido usado con este fin de forma tópica con buenos resultados, con diferentes formulaciones, puesto que no existe a día de hoy un preparado comercial[4]. Sirolimus, también conocido como rapamicina, es un potente inmunosupresor utilizado para la profilaxis de rechazo de trasplante renal cuyo mecanismo de acción se basa en la unión a la proteína citosólica específica FKPB-12. El complejo FKPB 12-sirolimus inhibe la activación de la Molécula Diana de Rapamicina en mamíferos (mTOR), una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular. La inhibición de mTOR resulta en el bloqueo de varias rutas específicas de transducción de señales. El resultado neto es la inhibición de la activación de los linfocitos, que da como resultado la inmunosupresión[5].

Basándonos en la información obtenida en la bibliografía elaboramos la pomada de sirólimus al 0,4% 20 g en campana de flujo laminar vertical, utilizando 40 comprimidos de sirólimus de 2 mg (Rapamune®), los cuales se trituraron y

tamizaron hasta obtener polvo fino. A este se añadió vaselina liquida cantidad suficiente para disolver el principio activo y formar una pasta, completándose posteriormente la fórmula con vaselina filante[6].

La fórmula resultante fue de textura granulosa debido a la cubierta pelicular de los comprimidos de Rapamune® a pesar del tamizado, por lo que según refería la paciente dificultaba su administración.

Se decidió por tanto adquirir sirolimus como producto a través de Acofarma S.C.l. para evitar así este inconveniente, mejorar la cosmeticidad de la fórmula y además disminuir el coste de la misma. En las visitas periódicas a las consultas de pacientes externos y dermatología, la paciente muestra una mejoría de las lesiones y únicamente refiere de nuevo que la administración sigue siendo dificultosa y ello es debido al uso de vaselina como vehículo puesto que esta es lipófila.

En la actualidad, se está revisando el incorporar el principio activo a un excipiente hidrófilo para solventar los problemas de administración y asegurar la adherencia al tratamiento.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Revisión bibliográfica de la literatura publicada sobre el tema.
- Consulta y revisión de las fichas técnicas de los productos y medicamentos empleados.
- Elaboración y dispensación de la fórmula magistral y su prospecto.
- Atención farmacéutica individualizada al paciente durante las visitas periódicas al área de pacientes externos con objeto de garantizar la adherencia domiciliaria al tratamiento.
- Seguimiento del paciente durante sus visitas a las consultas externas de dermatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monteiro T, Garrido C, Pina S, Chorão R, Carrilho I, Figueroa S, et al. Esclerosis tuberosa: caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo. An Pediatr (Barc). 2014;81(5):289 -296.

2. Knöpfel N, Martín-Santiago A, Bauza A, Hervás JA. Rapamicina tópica al 0,2% para el tratamiento de angiofibromas faciales y máculas hipomelanóticas en la esclerosis tuberosa. Actas Dermosifiliogr. 2014; 105(8): 802-3.

3. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Cruz Martín Sanchéz M, Naranjo Sintes R. Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville. Actas Dermosifiliogr. 2002; 93(1): 1-7.

4. Balestri A. Neri I, Patrizi A, Angileri L, Ricci L, Magnano M. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in Tuberous Sclerosis Complex. JEADV. 2014; 29:14-20.

5. Ficha técnica de Rapamune. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/01171009/FT_01171009.pdf.

6. Rauktys A, Lee N, Lee L, Dabora SL. Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model. BMC Dermatol. 2008; 28:1.

13 CASO CLÍNICO

NEONATO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

Autores: María Henar García Lagunar
María Rocío Gutiérrez Cívicos.

Revisor: Diana Lacruz Guzmán

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

13 CASO CLÍNICO

NEONATO CON ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

Autores: María Henar García Lagunar
María Rocío Gutiérrez Cívicos.
Revisor: Diana Lacruz Guzmán
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

ANTECEDENTES

Antecedentes maternos: gestante de 30 años con embarazo bien controlado que como único aspecto relevante presenta un crecimiento intrauterino retardado tipo I (peso fetal estimado inferior al percentil 3). Acude al Servicio de Urgencias por molestias abdominales a las 38 semanas y 3 días de edad gestacional, en el momento de la exploración comienza con metrorragia por lo que se realiza cesárea urgente debido a la sospecha de desprendimiento prematuro de placenta.

El recién nacido (RN) sufre asfixia preparto e intraparto y nace bradicárdico, hipotónico y sin esfuerzo respiratorio, con una puntación Apgar 4/8. Se administra ventilación con presión positiva intermitente y se realiza masaje cardiaco. No se dispone de pH de sangre de cordón (muestra coagulada) por lo que se realiza gasometría capilar a los 20 minutos, presentando acidosis metabólica grave (pH: 6,93; exceso de base: -28 mmol/L; láctico=19 mmol/L).

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

La exploración física al ingreso fue: peso: 2360 g (-1,95), longitud: 47 cm (-1,47), perímetro cefálico: 33 cm (-0,61), temperatura: 34,9ºC, frecuencia cardiaca: 149 lpm, frecuencia respiratoria: 47 rpm, saturación de O2: 100%.

Hemograma y bioquímica al ingreso: hemoglobina: 17,3 g/dl; hematocrito: 53,7%; leucocitos: 26.110x10^6/L; neutrófilos: 11.600x10^6/L; linfocitos: 13.200x10^6/L; plaquetas: 192.000x10^6/L; tiempo de protrombina (TP): 1,6; tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA): 1,7; proteína C reactiva (PCR) <0,3 mg/dl.

Hemocultivo (2º día de vida): negativo

Ecografía cerebral (2º día de vida): normal

Electroencefalograma (EEG) convencional (6º día de vida): sin hallazgos patológicos

Resonancia magnética (RM) cerebral (10º día de vida): No se observan lesiones isquémicas agudas.

Ecografía renal (12º día de vida): riñones de tamaño normal con flujo conservado.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Diagnóstico principal: Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)

Diagnóstico secundario: Síndrome de abstinencia

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Al ingreso en la unidad de cuidados intensivos de neonatología presenta buen estado general, buena perfusión periférica, quejido intermitente sin otros signos de distrés respiratorio (puntuación escala Silverman 2), ventilación bilateral con crepitantes, abdomen blando y depresible. El RN está despierto, abre los ojos y no presenta clínica de encefalopatía (puntuación escala García-Alix 1). Se administra profilaxis de enfermedad antihemorrágica (vitamina K intramuscular) y profilaxis ocular (pomada oftálmica de terramicina).

A las 5 horas de vida se aprecian movimientos de chupeteo y de miembros superiores de tipo boxeador, que se interpretan como crisis convulsivas. Se administra bolo de fenobarbital (20 mg/kg) y debido a que, con este evento, cumple criterios de EHI moderada se decide iniciar hipotermia terapéutica.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

NEUROLÓGICO: Se encuentra en hipotermia desde las 6 horas de vida y se monitoriza la función cerebral con aEEG (encefalograma integrado por amplitud). Presenta un patrón de voltaje adecuado y aparece el patrón sueño-vigilia a partir de las 24 horas de vida, sin presentar crisis eléctricas ni clínicas. Tras 72 horas de hipotermia se inicia recalentamiento a un ritmo de 0,4ºC cada hora y se suspende el monitor de función cerebral. Tras el cese de la hipotermia, se observa hipertonía de miembro superior izquierdo con brazo en flexión y clonus en miembro inferior izquierdo que desaparecen a los pocos días. Se realiza EEG y RM cerebral sin presentar hallazgos patológicos.

Al inicio de la hipotermia, se inicia sedoanalgesia con perfusión de fentanilo (2 mcg/kg/h) con el objetivo de evitar el estrés y/o el dolor que pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la hipotermia, el segundo día de vida se inicia pauta de descenso hasta su retirada el cuarto día. A las 24 horas de suspender la perfusión de fentanilo, se aprecian signos de síndrome de abstinencia (puntuación test Finnegan 12) por lo que se inicia tratamiento de rescate con metadona (0,1 mg/kg/6 horas). Se realiza el test de Finnegan periódicamente y cuando éste se negativiza se inicia pauta descendente de metadona y se suspende sin incidencias.

RESPIRATORIO: Presenta distrés respiratorio leve a su ingreso con taquipnea. Se realiza intubación nasotraqueal ante la posibilidad de depresión neurológica por fármacos anticomiciales y sedoanalgesia y el cuarto día de vida, tras cese de hipotermia se procede a extubación, sin precisar posteriormente oxígeno suplementario.

HEMODINÁMICO: Mantiene constantes hemodinámicas normales durante su ingreso, sin necesidad de soporte vasoactivo. Presenta descenso progresivo de láctico inicial (19 mmol/L) hasta su normalización a las 48 horas de vida.

HEMATOLÓGICO - INFECCIOSO: Se aprecian tiempos de coagulación (TP y TTPA) aumentados debidos a la hipotermia por lo que se administra una segunda dosis de vitamina K, ya que estas alteraciones se deben corregir precozmente en los pacientes con EHI. Se canaliza vía venosa umbilical y se inicia profilaxis antibiótica con ampicilina (50 mg/12 horas) y gentamicina (5,5 mg/día) por ascenso de PCR (7,3 mg/dl). El tratamiento antibiótico se suspende el 6º día de vida tras resultados de hemocultivo negativos. El quinto día, se aprecia leve

trombocitopenia (plaquetas: 98.000x10^6/L) que se normaliza en control posterior. Durante todo el ingreso el RN se mantiene afebril y sin aspecto séptico ni otros datos sugestivos de infección.

MEDIO INTERNO - RENAL: Presenta acidosis metabólica grave secundaria a asfixia que se normaliza progresivamente. Se administra dosis única de teofilina 8 mg/kg como protector renal. Inicia diuresis en paritorio presentando fase oligúrica posterior como consecuencia de la disfunción renal aguda secundaria a la isquemia, que mejora con sondaje vesical y administración de bolo de furosemida (7,5 mg/kg). Aparece hiponatremia que mejora con la diuresis y posteriormente mantiene equilibrio hidroelectrolítico, diuresis adecuada y espontánea y glucemias normales.

DIGESTIVO-NUTRICIÓN: Abdomen blando, depresible, con ruidos presentes y deposiciones normales espontáneas El primer día de vida se pauta fluidoterapia glucoproteíca con calcio por vía periférica y se mantiene a dieta absoluta. A partir del segundo día de vida se inicia nutrición parenteral (NP) y el cuarto día se introduce nutrición enteral con leche materna con buena tolerancia y aportes crecientes. (Tabla 1).

		Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11	Día 12
NUTRICIÓN PARENTERAL	Proteínas (g/kg/día)	2	2,5	3	2							
	H. carbono (g/kg/día)	6,5	8	8	6							
	Lípidos (g/kg/día)	1	1,5	2	2							
	Na (mEq/kg/día)	1	2	2	2							
	K (mEg/kg/día)	-	1	1	1							
	Ca (mEg/kg/día)	1	1	1	1							
	Mg (mEg/kg/día)	0,2	0,2	0,2	0,2							
	P (mEg/kg/día)	0,5	1	1	1							
	Volumen (ml/kg/día)	60	75	75	50							
	Energía (Kcal/kg/día)	39,5	51,3	58	46,5							
NUTRICIÓN ENTERAL	Volumen (ml/kg/día)	DIETA ABSOLUTA		35	50	85	135	135	145	150	160	160
					70	100						
	Energía (Kcal/kg/día)			24,5	42	65	94,5	94,5	101,5	105	112	112

Tabla 1. Nutrición parenteral y enteral del RN durante su ingreso.

Al alta, presenta buen estado general, coloración y perfusión adecuadas, se encuentra activo y reactivo con buen tono axial y de miembros, sin asimetrías ni hipertonía. Se aprecia ventilación bilateral. Somatometría: peso: 2.420 g (-2,23), longitud: 47,5 cm (-1,28), perímetro cefálico: 33,5 cm (-1,26)

DISCUSIÓN

La EHI es una causa importante de daño neurológico agudo en el RN a término con una incidencia en el caso de la EHI moderada o grave de 1 de cada 1000 RN vivos de edad gestacional igual o superior a 36 semanas[1].

La hipotermia terapéutica ha cambiado el pronóstico de la EHI, reduciendo la morbimortalidad si se inicia en las primeras 6 horas de vida. Se debe mantener durante 72 horas manteniendo la temperatura a 33,5ºC y posteriormente se realiza un recalentamiento de forma gradual, debido a que es una etapa crítica por el riesgo de convulsiones e hiperglucemia por lo que el ritmo no debe ser superior a 0,4-0,5ºC/hora.

El manejo del paciente con EHI en hipotermia incluye numerosos aspectos entre los que se encuentran[1]:

- Colocar monitor de función cerebral lo antes posible y mantenerlo durante un mínimo de 72 horas, esta herramienta aumenta la posibilidad de detectar crisis convulsivas, especialmente las subclínicas.
- Tratar las crisis convulsivas, si aparecieran, con fenobarbital a dosis inferiores a las habituales ya que la hipotermia reduce la actividad del citocromo P450 que metaboliza este fármaco, por lo que generalmente se usa la mitad de la dosis que en normotermia.
- Sedoanalgesia a todos los pacientes con mórficos a dosis inferiores a las habituales por riesgo de intoxicación debido a la disminución del metabolismo hepático[2].
- Fluidoterapia basal con restricción hídrica suplementada con gluconato cálcico y manejo de líquidos según balance hidroelectrolítico y peso. Puede aparecer disfunción renal secundaria a la isquemia por lo que se puede valorar el uso de teofilina por su efecto profiláctico sobre la función renal.
- Valorar el inicio de nutrición enteral trófica con leche materna durante la hipotermia.

Por otra parte, los RN que reciben sedoanalgesia con opiáceos pueden presentar signos de síndrome de abstinencia tras su retirada[3]. El test de Finnegan es una herramienta útil en el control evolutivo del RN con síndrome de abstinencia que consta de 31 ítems organizados en tres sistemas: alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones metabólicas-vasomotoras-respiratorias y alteraciones gastrointestinales. Se debe realizar cada 4 horas durante los 2-3 primeros días (cada 2 horas si se incrementa la puntuación) y posteriormente cada 8-12 horas. Si la puntuación es superior a 8 se deberá iniciar el tratamiento farmacológico. El tratamiento de rescate se inicia con una dosis de metadona de 0,05 – 1 mg/kg/dosis cada 6 horas por vía oral y cuando transcurren 24 horas tras el control de los síntomas se inicia el descenso gradual de dosis de metadona (Tabla 2)[4].

PERFUSIÓN DE FENTANILO < 14 DÍAS
Día 1: Dosis inicial calculada cada 6 horas
Día 2: Reducir un 20%. Administrar cada 8 horas
Día 3: Reducir un 20%. Administrar cada 8 horas
Día 4: Reducir un 20%. Administrar cada 12 horas
Día 5: Reducir un 20%. Administrar cada 24 horas
Día 6: Suspender metadona

Tabla 2. Protocolo de descenso gradual de metadona

Por último lugar, la nutrición parenteral (NP) en el neonato tiene como objetivo suministrar suficientes calorías y proteínas para evitar balances energéticos y proteicos negativos. Se considera que la NP está indicada cuando existe imposibilidad de aportar por vía enteral nutrientes suficientes para evitar el catabolismo o permitir un crecimiento adecuado[5]. Las indicaciones para iniciar NP que se aceptan actualmente en recién nacidos son las siguientes:

- RN con peso al nacimiento (PN) menor o igual a 1.500 g.
- RN con PN entre 1.500 y 1.800 g en los que no es predecible una ingesta enteral significativa durante más de 3 días.
- RN con PN superior a 1800 g en los que no es predecible una ingesta enteral significativa durante más de 5 días.

El gasto basal medio de energía es 60 kcal/kg/día y se considera que con 90 – 110 kcal/kg/día se puede conseguir un crecimiento adecuado[6]. La composición de macronutrientes en un RN a término se muestra en la Tabla 3.

	Dosis inicial	Incremento	Aporte máximo
Hidratos de carbono	5 -10 g/kg/día	1 – 2 g/kg/día	18 g/kg/día
Aminoácidos (peso al nacer p<10)	2 – 2,5 g/kg/día	0,5 – 1 g/kg/día	3 g/kg/día
Lípidos	1 – 2 g/kg/día	0,5 – 1 g/kg/día	3 – 4 g/kg/día

Tabla 3. Composición en macronutrientes de la nutrición parenteral en un RN a término.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

Monitorización de la función renal, balance hídrico y ajuste del volumen de la nutrición. Valoración y seguimiento del estado nutricional del paciente y colaboración en la prescripción y validación de la NP y enteral.

Validación farmacéutica de las prescripciones médicas comprobando que el fármaco prescrito estaba indicado según los protocolos del hospital, verificando que la dosis prescrita por kilogramo no superaba la dosis máxima por administración y por día para la indicación para la que se había prescrito y ajustando el medicamento a la presentación farmacéutica más adecuada.

Preparación y validación de la hoja de elaboración de Fórmula Magistral de Metadona y validación de la pauta descendente de la misma.

Información al personal de enfermería sobre la administración de los fármacos prescritos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc). 2011; 75(5):341.e1-20.
2. Arca G, García-Alix A, Arnáez J, Blanco D. Sedación en los recién nacidos a término o casi a término con encefalopatía hipóxico-isquémica que requieren hipotermia terapéutica. An Pediatr (Barc). 2014; S1695-4033(14)00284-7.

3. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masía P, Fernández-de Miguel S, Murga-Herrera V et al. Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo. Med Intensiva. 2013;37(2):67-74.
4. Johnson PN, Boyles KA, Miller JL. Selection of the initial methadone regimen for the management of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill children. Pharmacotherapy. 2012;32(2):148-57.
5. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society on Paediatric Research (ESPR). Energy. J Pediatr Gastroentrol Nutr. 2005;41:S5-S11.
6. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. J Pediatr Gastroentrol Nutr. 2003;36:587-607.

14 CASO CLÍNICO

MANEJO DE LA RECTORRAGIA POR NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO) EN PACIENTE OBESO

Autor: Blanca Arribas Díaz
Revisor: Consuelo García Motos

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

14 CASO CLÍNICO

MANEJO DE LA RECTORRAGIA POR NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO) EN PACIENTE OBESO

Autor: Blanca Arribas Díaz
Revisor: Consuelo García Motos
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

ANTECEDENTES

Varón, 77 años y exfumador.
112 Kilogramos (Kg) y 170 Centímetros (cm), obesidad Clase II con un Índice de Masa Corporal (IMC) de 38,8mg/cm2.
Hipertensión arterial.
Diabetes Mellitus tipo II.
Dislipemia.
Cardiopatía isquémica/Fibrilación auricular (FA).
Insuficiencia renal.
Alergia a beta-lactámicos.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

OBJETIVA

Diarrea de 4 días de evolución.
Sangre roja en heces y en colonoscopia.

Hematomas en extremidades inferiores.

Descenso brusco de la tensión arterial 100/65 a 86/57 milímetros de mercurio (mmHg).

CHAD 4.

Alteración renal.

Parámetros de coagulación alterados.

	Día 1 (11:19)	Día 1 (21:50)	Día 2 (08:07)	Día 2 (23:00)	Día 3 (07:51)	Día 3 (20:19)	Día 4 (07:00)
Creatinina (mg/dL)	1,42	1,41	1,89	1,28	**1,87**	**2,44**	2,02
Cl Cr* (ml/min)	69	70	52	77	**52**	**40**	49
Cl Cr** (ml/min)	43	43	32	48	**34**	**26**	32
Urea (mg/dL)	85		103	69	**85**	**127**	129
Sodio (mmol/L)	135		136	139	**139**	**142**	144
ERIT-H (10^12/L)	4,81	4,09	4,04	4,56	**3,02**	**2,63**	2,63
EHGB-H (g/L)	144	126	126	137	**95**	**79**	82
EHTO_H (L/L)	0,450	0,380	0,380	0,43	**1,28**	**0,24**	0,24
TPPAC (seg)		18,2	23	86,7	**Muestra no coagula**	**37,2**	20,01
ACPROT (%)		53	39	9		**23**	44
TPRNI (1)		1,57	2,17	6,9		**3,06**	1,7

Cl Cr: aclaramiento de creatinina, ERIT-H: eritrocitos, EHGB-H: hemoglobina, EHTO_H: hematocrito, TPPAC: tiempo de tromboplastina parcial activada, ACPROT: tiempo de protrombina, TPRNI: International normalized ratio.

*Cálculo de aclaramiento de creatinina (Cl Cr) según la fórmula de Cockcroft-Gault.

**Ajuste por peso ideal de 70 Kg.

SUBJETIVA

Sensación de mareo y malestar general al ingreso.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Principal:

Coagulopatía por NACO.

Secundarios:

Lumbalgia.

Impactación fecal.

Úlcera rectal sangrante.

Infección.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS (MEDIDAS FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS ADOPTADAS EN RELACIÓN AL CASO CLÍNICO)

SEMANA ANTES DE INGRESO	COMENTARIOS
Episodio de lumbociática: Inicio de diazepam+tramadol/paracetamol	En pacientes en tratamiento con opiáceo se debe considerar la necesidad de asociación de laxantes.

PREVIA AL INGRESO. CARDIOLOGÍA	COMENTARIOS
Tratamiento crónico: Ezetimiba/simvastatina 40/10 mg c/24h Metformina 425mg c/8h Atenolol/Hidroclorotiazida (Htz) 100/25 mg c/24h Ramipril 10mg c/24h	Dosificación de metformina para inicio de tratamiento por tolerancia
-10 meses: Inicio dabigatrán 150 mg en desayuno y cena	Necesidad de NACO por alto riesgo embólico

-2 meses: Inicio amiodarona C/8h durante 7días C/12h durante 7días C/24h excepto sábado y domingo, con vistas a **cardioversión**.	Interacción amiodarona-dabigatrán Cardioversión farmacológica:beta-bloqueante+amiodarona para obtener 80-110 latidos/minuto.

DURANTE EL INGRESO	**COMENTARIOS**
Dia 1: box de urgencias por mareo /hipotensión Dexketoprofeno 50 mg IV Paracetamol 1g IV Insulina Fitomenadiona 10mg IV Sueroterapia: Suero Fisiológico(SF) y Cloruro Potásico (ClK) IV	Dexketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) muy gastrolesivo por lo que, ante la sospecha de hemorragia digestiva, se propone cambio por otro AINE con menor riesgo de provocar este daño. Uso de fitomenadiona no indicado para revertir efecto de NACOs.
Día 2: Camas de urgencias Dieta hiposódica para diabetes mellitus baja en grasas 2500cc SF IV c/24h Enoxaparina 80mg c/12h SC Ramipril 10mg (1-0-0) Amiodarona 200mg c/24h(excepto sábados y domingos) 23:15 : 2 concentrados de hematíes	Inicio de dieta. Dosificación de heparina de bajo peso molecular (HBPM) según Peso-Función renal-Riesgo hemorrágico. Shock hipovolémico debido a rectorragia.

DURANTE EL INGRESO EN UCI	COMENTARIOS
<u>Día 2: ingreso en UCI</u> Pantoprazol 80mg IV c/12h Medias de compresión neumática **6 Unidades de plasma** Fitomenadiona 10mg IV Metamizol 2g, 3 ampollas + metoclopramida10 mg,1 ampolla en 500ml de dextrosa a 21 ml/h. SF a 105ml/h Suero Glucosado (SG) 5% a 42ml/h	Dosis de Hemorragia Digestiva. Retirada de anticoagulantes y empleo de medias de compresión por la dificultad de control de anticoagulación
<u>Día 3:</u> Pantoprazol 40mg IV c/24h Medias de compresión neumática Fitomenadiona 10mg c/8h Factores de Coagulación (Octaplex®) 3000UI IV dosis única 2 concentrados de hematíes Noradrenalina 4 mg (0,4mcg/kg/min) SF a 105ml/h SG 5% a 42ml/h	Se solicitan a Farmacia 6 viales de Octaplex ®
<u>Días 4 y 5:</u> Pantoprazol 40mg IV c/24h Paracetamol 1g IV c/24h Medias de compresión neumática Fitomenadiona 10mg IV c/8h Linezolid 600mg IV c/12 h 2 concentrados de hematíes Noradrenalina (0,25-0,15mcg/kg/min) SF a 84ml/h con 15 meK ClK c/500ml SG 5% a 42ml/h	Inicio de antibioterapia empírica. Propuesta de vancomicina Interacción Noradrenalina-Linezolid

DURANTE EL INGRESO EN UCI	COMENTARIOS
Días 6,7 y 8 Pantoprazol 40mg IV c/24h Paracetamol 1g IV Medias de compresión neumática Fitomenadiona 10mg c/8h Linezolid 600mg IV c/12 h SF a 84ml/h con 20 meq ClK c/500ml SG 5% a 42ml/h	Retirada de fármacos vasoactivos
Día 9 Pantoprazol 40mg IV c/24h Enoxaparina 40mg SC c/24h Pravastatina 40 mg en cena Bisoprolol 2,5mg c/12h Captopril 25mg c/24h Furosemida 20mg c/24h Ácido acetilsalicílico 150mg Linezolid 600mg IV c/12 h	Sustitución según protocolo: pantoprazol-omeprazol. Inicio de HBPM a dosis profiláctica en paciente obeso pero con riesgo de resangrado. Estatina con menos interacciones Sustitución según protocolo: ácido acetilsalicílico de 150mg por dosis de 100mg Se propone cambio a linezolid vía oral.

DURANTE EL INGRESO	COMENTARIOS
Día 10 (Medicina interna) Mismo tratamiento. Linezolid 600mg VO c/12h Lorazepam 1 mg SL a las 23h	Dada la mejoría del estado cognitivo del paciente éste presenta problemas para conciliar el sueño por lo que se inicia tratamiento hipnótico.

<u>Día 11:Tratamiento al alta</u> Ácido acetilsalicílico: se suspende Enoxaparina 60mg c/24h Linezolid 600mg VO c/12h Ramipril 5mg c/24 h, subir a 10mg si TA mayor de 165/95 mmHg en repetidas tomas Atenolol/Htz 100/25 mg en desayuno Pravastatina 40mg en cena Ezetimiba 20 mg en cena Metformina 425mg en desayuno, comida y cena Amiodarona 200mg VO c/24h, descansando el sábado y domingo.	Por el riesgo de hemorrágico del paciente se decide la administración de anticoagulante a dosis profiláctica sin antiagregar mientras se esperan los resultados de la biopsia de la úlcera rectal. Se dispensa el tratamiento antibiótico hasta completar 10 días. Disminución de dosis de ramipril al presentar el paciente buenas tensiones a lo largo delos últimos días, con la opción de modificación por su médico de cabecera si fuera necesario. Reintroducción de medicación suspendida en el ingreso al no estar incluida en la guía hospitalaria y no suponer un riesgo: Ezetimiba. Propuesta de protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBP).
<u>Día 19: Consulta cardiología</u> Iniciar warfarina según calendario de Hematología. Omeprazol 20 mg antes de desayuno	Necesidad de NACO por alto riesgo embólico, pendiente de cardioversión eléctrica

EVOLUCIÓN CLÍNICA

-6 meses: El paciente presenta fibrilación auricular con buena frecuencia cardiaca pero con ligero aumento de la disnea. Ante un CHADS de 4 que indica necesidad de anticoagulación y aclaramiento de creatinina de 95ml/min se inicia dabigatrán 150 mg c/24 h, a dosis plenas con vistas a cardioversión.

-2 meses: Ante la tolerancia de la anticoagulación y la persistencia de la clínica se inicia la cardioversión farmacológica con amiodarona.

Día 7: Episodio de lumbociática. Patología frecuente en pacientes con obesidad por compresión del nervio ciático.

Día 1: Ingreso del paciente que acude a urgencias con sensación de mareo. Esta clínica se asocia a la hipotensión provocada por la rectorragia.

Día 2-3: Ingreso en UCI para el control de la hemorragia precisando de la administración de fármacos vasoactivos y complejos de factores de coagulación.

Día 4: Pico febril sin evidencia de foco inflamatorio que requiere antibioterapia empírica.

Día 9: El paciente presenta una mejoría clínica que se objetiva con tolerancia por vía oral de la medicación por lo que se suspende la medicación administrada vía intravenosa y las drogas vasoactivas permitiendo el ingreso en Medicina Interna.

Día 10: El paciente se muestra más orientado con dificultad para conciliar el sueño.

Día 11: Alta del paciente.

Día 19: Consulta de cardiología y planteamiento de cardioversión eléctrica.

DISCUSIÓN

La anticoagulación es una estrategia terapéutica indicada en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Los fármacos anticoagulantes utilizados tradicionalmente y con amplia experiencia son acenocumarol (Sintrom®) y Warfarina, pero los últimos años se han comercializado nuevos medicamentos para estas indicaciones: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, que actúan mediante la inhibición directa de la trombina o del factor Xa y son conocidos, de forma general, como NACOs.

Con respecto a los anticoagulantes clásicos, los NACOs presentan la ventaja de no requerir un ajuste individualizado en función de los niveles de INR, aportando a los pacientes una mayor comodidad sin la necesidad de realizar desplazamientos periódicos a su centro de salud así como un menor perfil de interacciones entre el tratamiento farmacológico y la dieta (verduras de hoja verde). Sin embargo, los NACOs no están exentos de riesgos debido a que, al tener una menor vida media, el olvido de una dosis pueda desencadenar un evento trombótico[1].

Entre los distintos NACOs comercializados hasta el momento existen algunas diferencias. Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina mientras que rivaroxabán y apixabán son inhibidores directos del factor X activado. Se produce inhibición reversible por parte del dabigatran o la distinta vida media que hace que rivaroxaban se administre una sola vez diaria y el resto cada 12 horas. Dabigatran se elimina por vía renal así que requiere ajuste de dosis si el paciente tiene dañada esta función y es dializable por su baja unión a proteínas plasmáticas.

A su vez, este grupo de fármacos se diferencia de fundamentalmente de los anticoagulantes clásicos en el manejo desde el servicio de Urgencias por la existencia de antídoto para los anticoagulantes anti-vitamina K y el control de grado de anticoagulación con la medida del INR, que no son aplicables a éstos y por lo que revisiones y documentos de consenso recomiendan medir el tiempo de protrombina (TP) y el uso en caso necesario de factor VIIa recombinante o en caso de dabigatran hay experiencia en el uso de complejo protrombínico no activado (CCP): Prothromplex®, Octaplex® o Beriplex®, aunque por el momento se desconoce el efecto rebote que su uso puede desencadenar[2,3].

En relación al caso clínico descrito, nos planteamos si la elección de utilizar uno de estos nuevo fármacos anticoagulantes recientemente comercializados era un tratamiento seguro, ya que había poco estudios que avalasen su utilización en pacientes con pesos extremos (tanto por exceso como por defecto). Tras la aparición de hemorragia y la retirada de anticoagulación, las medias de compresión son medidas terapéuticas necesarias durante los primeros días por el elevado riesgo trombótico y, tras el control de la hemorragia, la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular debería ajustarse mediante los niveles de factor antiXa[4]. En cuanto al tratamiento anticoagulante prescrito al alta, se considera más seguro el empleo de los fármacos clásicos, ajustando las dosis con controles periódicos de INR.

Con respecto al manejo de la hemorragia debida al uso de estos nuevos anticoagulantes, el empleo de fitomenadiona no es un antídoto efectivo para revertirla aunque en la práctica clínica continúa usándose, probablemente debido a la falta de actualización de protocolos en urgencias y UCI. Las guías recomiendan utilizar sulfato de protamina como antídoto de elección, reservando los complejos compuestos por varios factores de coagulación (Octaplex®) para situaciones complicadas en las que no se consiga un control de la hemorragia.

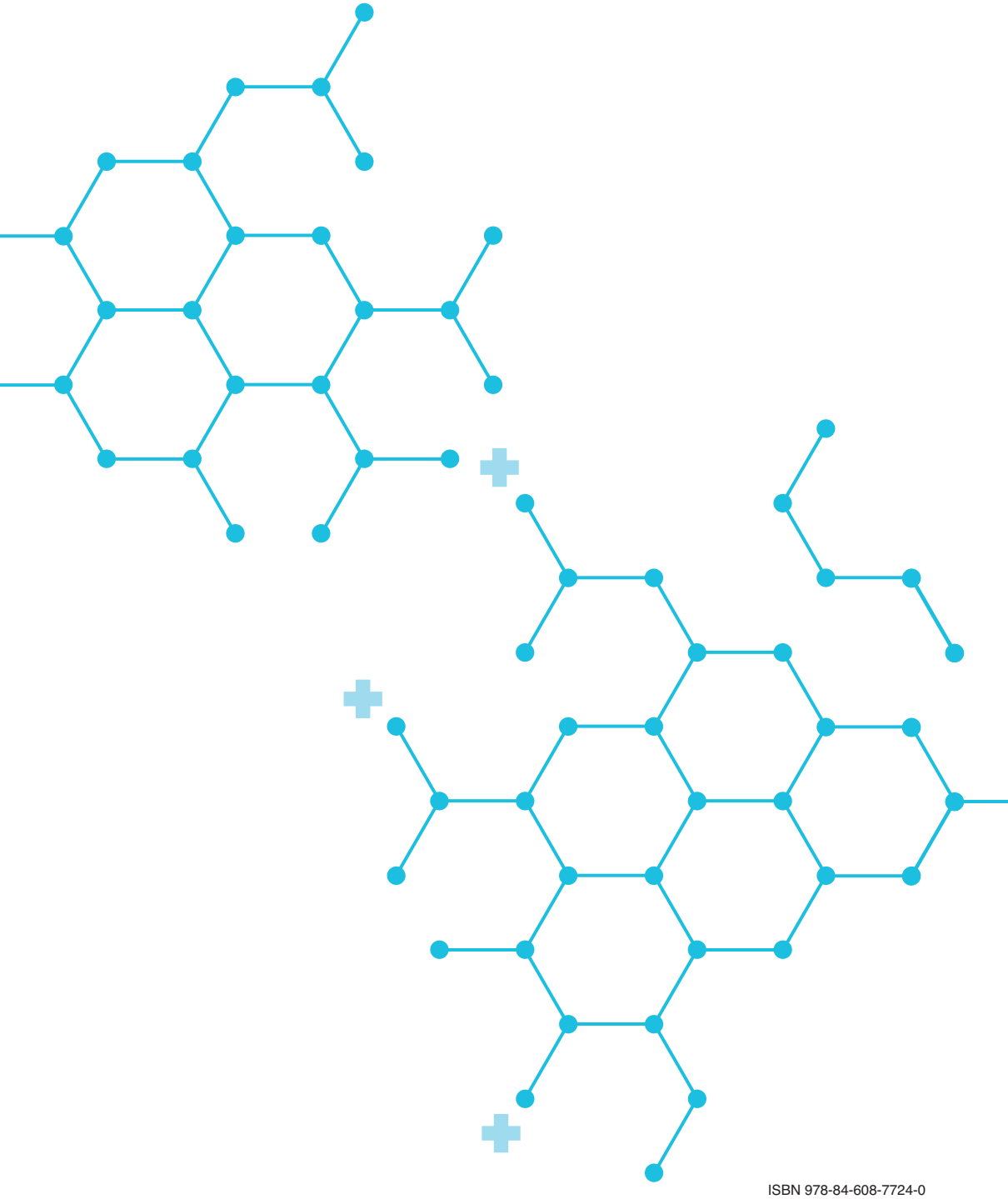
RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Considerar factores precipitantes del fecaloma: se suspenden opiáceos y se hidrata al paciente.
- Alertar del riesgo de hemorragia por dexketoprofeno, por lo que se suspende y, tras la necesidad de administrar AINEs intravenosos, se recurre a metamizol con un riesgo menor ante un uso prolongado.
- Control de la hemorragia: dosificación de Octaplex® según INR y peso, ajustando el número de viales para un ahorro de factores biológicos[5].
- Alertar de posibles interacciones de amiodarona con dabigatrán por lo que definitivamente se suspende la amiodarona y atenolol, realizándose un seguimiento estrecho de las tensiones arteriales[6,7].
- Elección de estatina con menos interacciones: cuando se introduce la medicación oral se sustituye simvastatina por pravastatina que no interacciona con amiodarona. Al alta, se añade ezetimiba al tratamiento, suspendido durante el ingreso[6,7].
- Control y seguimiento de las posibles alteraciones tiroideas por amiodarona.
- Valoración del uso de NACO: tras ingresar debido a la hemorragia, se suspende el tratamiento con dabigatrán. Al alta, se inicia tratamiento anticoagulante con warfarina para un control más estrecho ante la sospecha de hemorragia.
- Adecuación de la medicación a la Guía Farmacoterapéutica del Hospital: inhibidores de la bomba de protones según vía de administración (omeprazol 20 mg vía oral y pantoprazol 40 mg vía intravenosa) y dosis de ácido acetilsalicílico.
- Empleo de hipnóticos más seguros en ancianos: lorazepam.

- Antibioterapia: se propone monitorizar los niveles plasmáticos de vancomicina. Se realiza un seguimiento estrecho de linezolid, con cambio de vía intravenosa a vía oral por presentar una biodisponibilidad del 100% y se dispensa al alta hasta completar tratamiento, por tratarse de medicación de uso hospitalario.
- Conciliación de la medicación al ingreso/ alta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pradaxa® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es. Consultado el 20 de diciembre de2014.
2. Otsakidetza. Dabidatrán (Pradaxa®) en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular. INFAC. Vol . 20(1).2012. Disponible en: http://www.otsakidetza.euskadi.net/r85-ckpubl02/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/Infac_Vol_20_n_1.pdf.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 129. Antithrombotics: indications and management [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2012 [acceso 24/10/2014]. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/129/
4. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson and Kurt J. Isselbacher, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. Mcgraw-hill. 18th Edition, 2011.
5. G. Serra Soler, N. Galán Ramos, I. Martínez-López, O. Delgado Sánchez y J. Quevedo Juanals. Estudio de la dosificación de fármacos en los pacientes con obesidad mórbida. Farm Hosp. 2009;33(6):330-334.
6. Stockley: Interacciones farmacológicas, Karen Baxter Pharma Editores - 3ª ed
7. Lexi-Comp Online, Lexi-InteractTM Online, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc. Disponible en: http://www.uptodate.com/crlsql/interact/frameset.jsp



ISBN 978-84-608-7724-0

SOMUFARH

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria