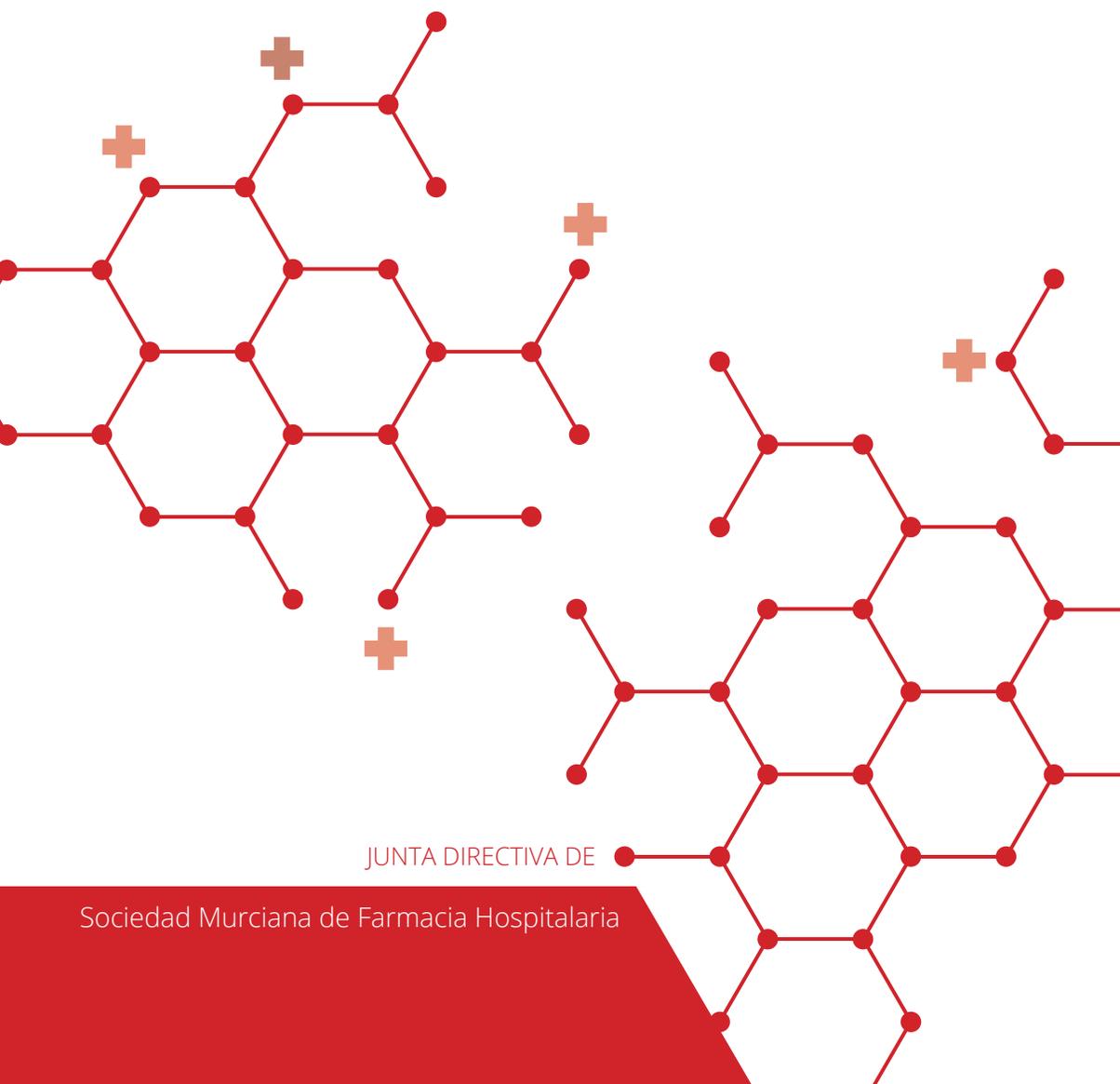


CASOS CLÍNICOS

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA

REGIÓN DE MURCIA



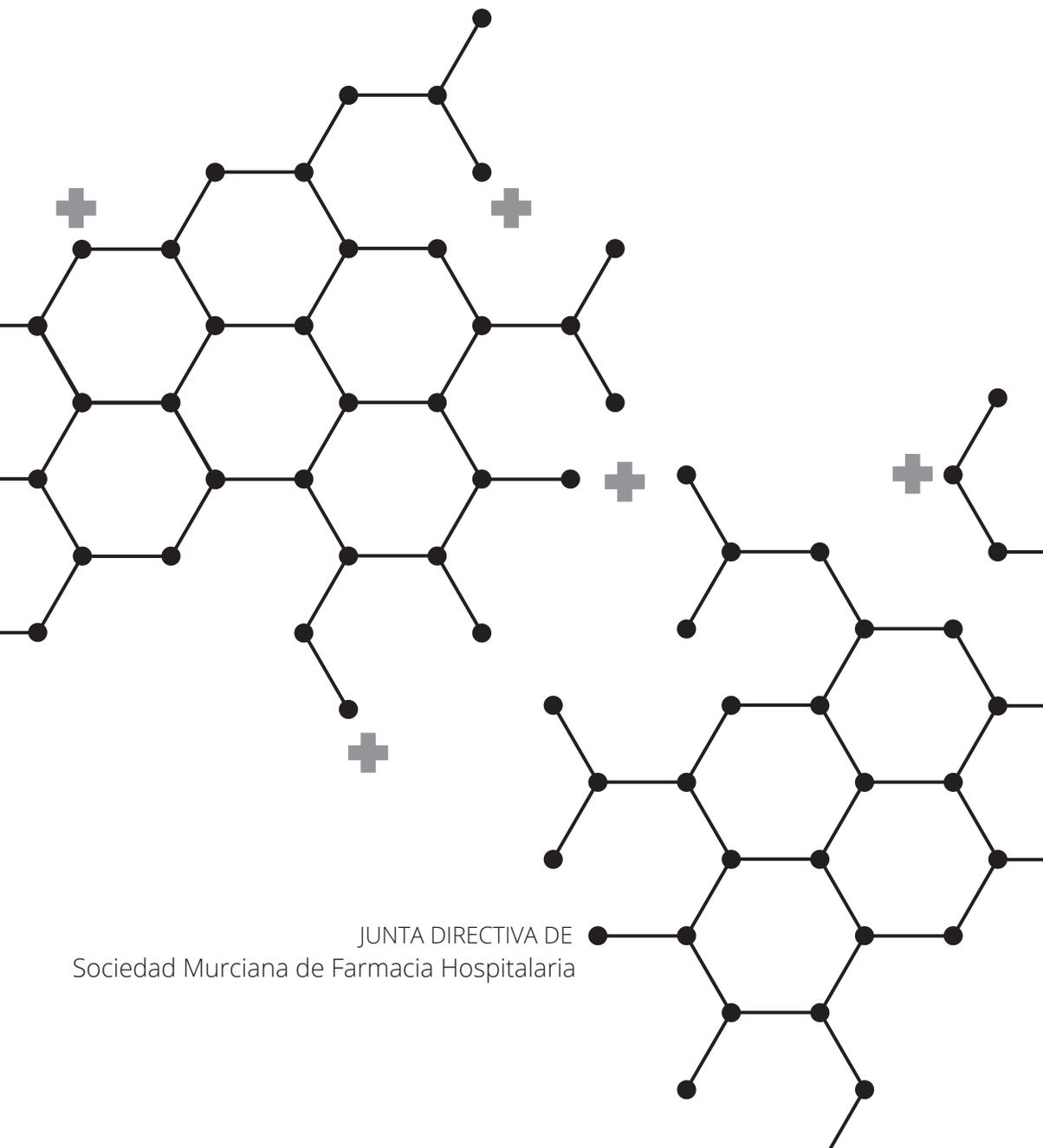
JUNTA DIRECTIVA DE

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

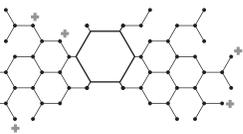


CASOS CLÍNICOS

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

Iris Muñoz García

Fecha de Edición:

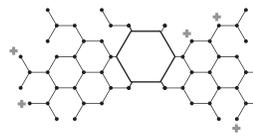
Julio de 2018

ISBN:

978-84-09-02465-0

D.L.:

MU 914-2018



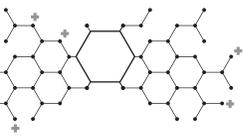
Prólogo

La complejidad de la atención sanitaria en general y especialmente la atención que se realiza en los Hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud convierte a los ciudadanos en pacientes que se entregan con absoluta confianza a la labor que realizan los profesionales sanitarios que les atienden. La relación de las personas con los profesionales sanitarios siempre se desarrolla en este contexto de desigualdad.

Los pacientes depositan toda su confianza en los conocimientos científicos y en las habilidades técnicas de los profesionales sanitarios responsables de su atención. Sin embargo, a pesar de tanta entrega y confianza, los pacientes no están en condiciones de juzgar los conocimientos y las habilidades de los profesionales sanitarios. Todas sus expectativas las depositan en la esperanza de conseguir una mejoría o curación en su estado de salud, en la relación y comunicación que establecerán con los sanitarios y en la confianza de que podrán participar en la toma de decisiones de todas aquellas cuestiones que afectan a su persona.

Esta es una las razones por las que alcanza una enorme trascendencia todo el proceso realizado en la preparación, supervisión, defensa y escritura de los casos clínicos que integran este texto. Pues la confianza que los ciudadanos depositan en los profesionales sanitarios solo puede corresponderse con nuestro compromiso para mantener una permanente actualización en los conocimientos científicos, con la disposición a reflexionar y evaluar sobre el trabajo realizado y con una actitud y un empeño en mantener el trabajo en equipo como garantía de calidad y buen hacer en la atención a los pacientes.

Este libro nos ofrece un ejemplo de algunos de los elementos que caracterizan a la buena práctica clínica. Es el resultado de una atención conjunta entre distintas profesiones y especialidades sanitarias, contiene una revisión de los últimos conocimientos de cada uno de los problemas de salud que se abordan, se ha realizado un debate y una evaluación acerca de las decisiones adoptadas con los pacientes, se han expuesto y defendido en público las conclusiones de cada una de las decisiones y todo ello se ha realizado con la participación de diferentes Servicios y

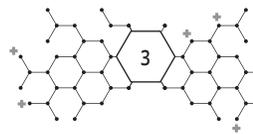


Hospitales. Por tanto, es una demostración del compromiso de los especialistas en Farmacia Hospitalaria con la confianza que la sociedad y los ciudadanos depositan cada día en sus manos.

Agradecer a todos los residentes y especialistas en Farmacia Hospitalaria por la implicación en mantener esta dinámica de reflexión, aprendizaje y evaluación de su trabajo, y especialmente a la Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria por impulsar y apoyar esta iniciativa, haciendo una invitación para que en próximas ediciones los casos clínicos pudieran incluir la voz de los pacientes.

Asensio López Santiago

Director Gerente del Servicio Murciano de Salud



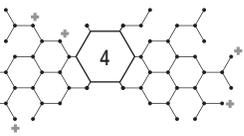
Prólogo

En este prólogo para el tercer volumen del libro Casos Clínicos de Farmacéuticos Residentes de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia procede recordar de nuevo que este proyecto ha sido promocionado y apoyado por SOMUFARH para la formación de nuestros residentes y como inversión de futuro en beneficio de la Farmacia Hospitalaria y el Sistema Nacional de Salud y sobre todo en beneficio de los pacientes.

La publicación de los catorce casos clínicos recopilados y reunidos en este libro, como en las ediciones anteriores, es un ejercicio de redacción y publicación científica que, de acuerdo al procedimiento metodológico establecido, ha sido precedido de tres reuniones de exposición pública de los mismos y cuyas presentaciones se encuentran disponibles en la página web de SOMUFARH. En cada uno de estos encuentros los residentes han compartido su experiencia de aprendizaje mediante el caso clínico propio y han aprendido de la experiencia de sus colegas. Cada una de las reuniones abierta a participación de todos los socios, ha sido organizada y realizada íntegramente por residentes. Merece mención especial, en esta edición, la estandarización del *modelo de caso clínico* como herramienta de apoyo (disponible en la página web de SOMUFARH) y el trabajo de coordinación de las reuniones, recopilación de los materiales y especial compromiso demostrado por Iris Muñoz García actual vocal de residentes de SOMUFARH.

Es pues un gran motivo de satisfacción para la SOMUFARH cumplir en esta tercera edición los dos objetivos que fueron el germen de este proyecto, tales como la promoción del caso clínico como herramienta docente y la promoción de la cooperación entre los residentes de Farmacia Hospitalaria de los cuatro hospitales con docencia acreditada para Farmacia Hospitalaria de la Región de Murcia (Virgen de la Arrixaca, Reina Sofía, Santa Lucía y Morales Meseguer).

La aplicación del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 27 de abril de 2016, relacionado con la privacidad de los datos sensibles de las personas que ha entrado en vigor en España el 25 de mayo de 2018,



ha intensificado, en esta edición, la labor de los revisores en favor de respetar la confidencialidad de los pacientes cuyos datos han sido tratados por motivos puramente científicos respetando el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Del mismo modo se ha revisado la necesidad de solicitud de consentimiento informado en cumplimiento de las especificaciones recogidas en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Felicidades a todos por el esfuerzo.

Josefa León Villar
Presidenta Somufarh



ÍNDICE

INFECCIOSAS

Caso Clínico 1

INFECCIÓN ABDOMINAL POR *ESCHERICHIA COLI* MULTIRRESISTENTE EN PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO

Autores: María Sáez Garrido
Agustina Ruiz Gómez
Revisores: Ana Pareja Rodríguez de Vera
Miguel Almanchel Rivadeneyra

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

11 >

Caso Clínico 2

INFECCIÓN URINARIA POR CEPA EXTREMADAMENTE RESISTENTE DE *PSEUDOMONAS PUTIDA*

Autores: Agustina Ruiz Gómez
Aina Tomás Luiz
Revisores: Ana Pareja Rodríguez de Vera
Miguel Almanchel Rivadeneyra

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

21 >

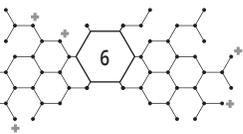
Caso Clínico 3

MENINGOENCEFALITIS CRIPTOCÓCICA EN PACIENTE CON CIRROSIS

Autores: Nuria de Béjar Riquelme
Taida Rodríguez Martínez
Revisor: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

31 >



Caso Clínico 4

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTE VIH CON TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Autores: Sheila Clavijos Bautista
Manuel Soria Soto

Revisor: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

47 >

ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Caso Clínico 5

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Teresa Alonso Domínguez
Iria Sánchez Martínez

Revisor: Consuelo García Motos

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

59 >

Caso Clínico 6

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL ATAQUE AGUDO

Autores: María Onteniente Candela
Mayte Gil Candel

Revisor: Carmen Caballero Requejo

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

71 >

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

Caso Clínico 7

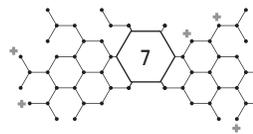
FARMACOCINÉTICA DEL PACIENTE OBESO

Autores: Eduardo González Lozano
Juana Inés García Soler

Revisor: Ana Pareja Rodríguez De Vera

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

87 >



PEDIATRÍA

Caso Clínico 8

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE ANTI-TNF EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON ENFERMEDAD DE CROHN

Autor: Alice Charlotte Viney

Revisor: María Rocío Gutiérrez Cívicos

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

97 >

Caso Clínico 9

MANEJO DEL NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO EN PACIENTE PEDIATRICO

Autores: Andrés García Márquez

Iris Muñoz García

Revisor: María Henar García Lagunar

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

109 >

Caso Clínico 10

USO DE D,L-3-HIDROXIBUTIRATO EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA

Autores: Aina Tomás Luiz

María Sáez Garrido

Revisores: Miguel Almanchel Rivadeneyra

Juan José Fernández Ávila

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

127 >

OTROS

Caso Clínico 11

CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN EN PACIENTE CRÓNICO COMPLEJO CON HIPOTENSIÓN, HIPOGLUCEMIA Y CERVICALGIA

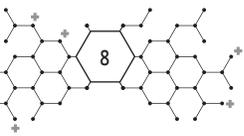
Autores: Manuel Soria Soto

Sheila Clavijos Bautista

Revisor: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

135 >



Caso Clínico 12

**MANEJO TERAPÉUTICO DE UNA
INTOXICACIÓN POR PLOMO: SATURNISMO**

Autores: Iris Muñoz García
Andrés García Márquez
Revisores: Bárbara Fernández-Lobato
Cristina González Pérez-Crespo
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

151 >

Caso Clínico 13

**PACIENTE CON POLINEUROPATÍA
DESMIELINIZANTE AXONAL AGUDA**

Autores: Iria Sánchez Martínez
Teresa Alonso Domínguez
Revisores: José Carlos Titos Arcos
Vanessa Domínguez Leñero
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

163 >

Caso Clínico 14

**SÍNDROME DE SHULMAN O FASCITIS EOSINOFÍLICA.
A PROPÓSITO DE UN CASO**

Autores: Taida Rodríguez Martínez
Nuria de Béjar Riquelme
Revisor: Mariana Tobaruela Soto
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

177 >



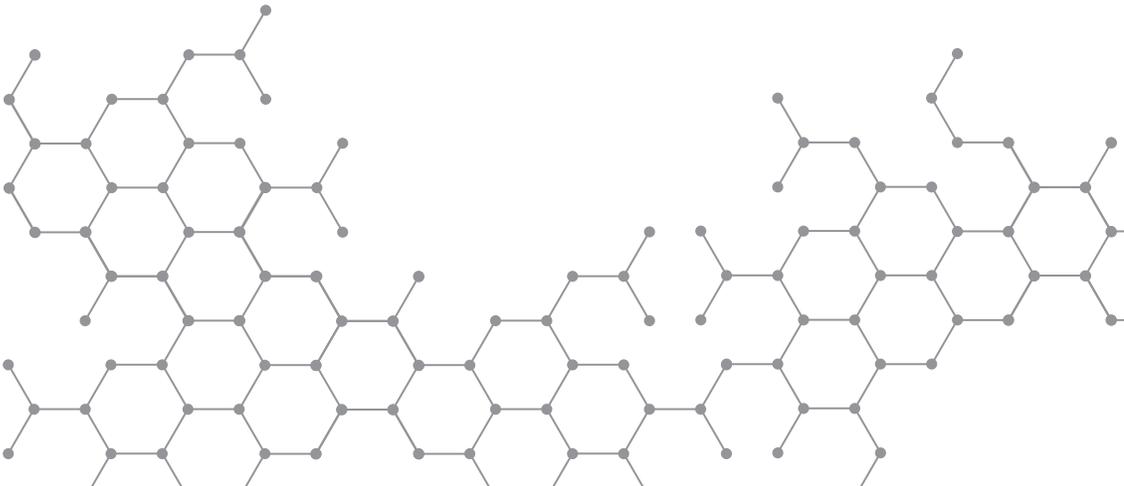
CASO CLÍNICO

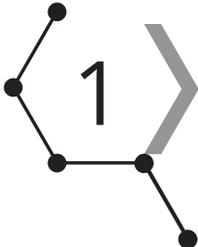
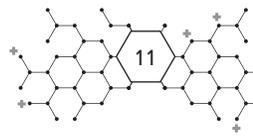
INFECCIÓN ABDOMINAL POR *ESCHERICHIA COLI* MULTIRRESISTENTE EN PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO

Autores: María Sáez Garrido
Agustina Ruiz Gómez

Revisores: Ana Pareja Rodríguez de Vera
Miguel Almanchel Rivadeneyra

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





CASO CLÍNICO

INFECCIÓN ABDOMINAL POR *ESCHERICHIA COLI* MULTIRRESISTENTE EN PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO

Autores: María Sáez Garrido
Agustina Ruiz Gómez
Revisores: Ana Pareja Rodríguez de Vera
Miguel Almanchel Rivadeneyra

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

ANTECEDENTES

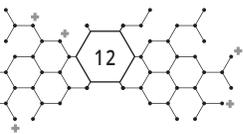
Paciente alérgico a penicilinas, con cirrosis hepática etanólica ChildPugh B8 y MELD10, hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas y gastropatía hipertensiva). En noviembre de 2014 ingresa por hepatitis aguda etanólica. Fue intervenido dos veces, en mayo y junio de 2017 paralignadura programada con bandas elásticas sobre varices esofágicas. Fue trasplantado hepático en enero de 2018, presentando varias complicaciones post-trasplante, entre las que destacan: shock séptico de origen intraabdominal, estenosis de arteria hepática, hemoperitoneo y perforación duodenal.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

1º Problema Farmacoterapéutico:

Infección intraabdominal por *Escherichia coli*. Monitorización farmacocinética de amikacina

Un mes después del trasplante, el paciente se encuentra con la PCR aumentada a 25 mg/dL, la procalcitonina a 4 ng/mL y los leucocitos en 19240/uL, encontrándose previamente en valores normales. El hemocultivo del mismo día es positivo para *Escherichia coli*.



2º Problema Farmacoterapéutico:

Validación y preparación de la nutrición parenteral

Tras un mes post-trasplante, el paciente tolera dieta normal pero presenta un episodio de vómitos y náuseas. Debido a las colecciones subhepáticas que presenta se realiza una revisión en quirófano mediante laparotomía subcostal objetivándose colección sobreinfectada a nivel del hilio hepático, necrosis del segmento IV y perforación duodenal de 2 cm de diámetro máximo.

DIAGNÓSTICO

PRINCIPAL

Trasplante hepático complicado.

DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

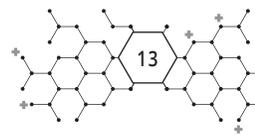
- Shock séptico de origen intraabdominal.
- Estenosis de arteria hepática.
- Hemoperitoneo.
- Perforación duodenal.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

1º Problema Farmacoterapéutico:

Infección intraabdominal por *Escherichia coli*. Monitorización farmacocinética de amikacina

En el momento que analizamos al paciente, éste llevaba tratamiento empírico con amikacina. Posteriormente, se obtiene hemocultivo siendo positivo para *Escherichia coli* sensible a cefalosporinas y a amikacina. Debido a que el paciente es alérgico a penicilinas y el resto de antibióticos sensibles pertenece al grupo de beta-lactámicos, se decide continuar tratando la infección con el aminoglucósido amikacina¹. Más adelante, se obtienen cultivos de absceso intraperitoneal también positivos para *E. coli*. El antibiograma muestra que el microorganismo es sensible al antibiótico por lo que se continúa con el



mismo tratamiento. La dosis se calcula según peso ideal ajustado ya que se trata de un paciente obeso. El peso real del paciente está 20 kg por encima del peso ideal, obteniéndose un peso ideal ajustado de 74.88 kg. La dosis con la que inicia el paciente el tratamiento es 20 mg/kg, es decir 1500 mg; ésta va variando según los parámetros farmacocinéticos analizados a lo largo de su monitorización.

2º Problema Farmacoterapéutico:

Validación y preparación de la nutrición parenteral

El paciente sufrió una perforación duodenal, por lo que se descarta la nutricional enteral y se prescribenutrición parenteral. La prescripción de la nutrición parenteral inicial es de 16g de nitrógeno, 250g de glucosa y 75g de lípidos. Por lo que la nutrición prescrita no alcanza los requerimientos del paciente (20 g de nitrógeno, 240 g de glucosa y 100 g de lípidos). En cuanto a los micronutrientes, cabe destacar que durante los tres primeros días, no se prescriben algunos micronutrientes como el potasio, siendo éste el que más repercusión clínica tiene ya que los niveles están muy bajos en el ionograma.

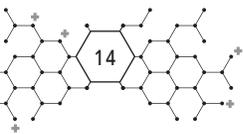
EVOLUCIÓN CLÍNICA

1º Problema Farmacoterapéutico:

Infección intraabdominal por *Escherichia coli*. Monitorización farmacocinética de amikacina

En cuanto a los valores analíticos durante la monitorización, destaca una PCR elevada (con máximos de 25 mg/dL) y una procalcitonina también elevada (con máximos de 5ng/mL).

Al mes del trasplante, se obtiene un hemocultivo positivo para *Escherichia coli*. Posteriormente, en absceso intraperitoneal, aparecen dos cepas distintas de *E. coli*, una de ellas sensible a amikacina, al igual que la encontrada en el hemocultivo; siendo la otra resistente al tratamiento con amikacina. Estas sensibilidades se repiten en líquido ascítico en el antibiograma una semana después, donde también se encuentran estas cepas. Más tarde, la cepa sensible a amikacina adquiere sensibilidad intermedia, y finalmente ambas cepas se hacen resistentes a amikacina en ambos tipos de muestra.



Se decidió entonces realizar una interconsulta al Servicio de Alergias para comprobar si el paciente era alérgico a beta-lactámicos o sólo a penicilinas, y tras comprobar tolerancia a cefalosporinas, se suspendió el tratamiento con amikacina y se inició cefotaxima 2g/8h.

2º Problema Farmacoterapéutico:

Validación y preparación de la nutrición parenteral

En cuanto a la bioquímica e ionograma, cabe destacar una marcada hipopotasemia, con valores siempre por debajo de los niveles normales y que llegan a los 2,6 mEq/L. La función renal se mantiene estable durante el episodio clínico, mientras que la función hepática se ve alterada debido al trasplante hepático reciente.

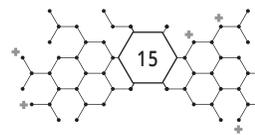
DISCUSIÓN

1º Problema Farmacoterapéutico:

Infección intraabdominal por *Escherichia coli*. Monitorización farmacocinética de amikacina

En el momento en el que se nos informa que el paciente inicia tratamiento con amikacina empieza la monitorización farmacocinética del fármaco, ya que una de los efectos adversos de este antibiótico es la nefrotoxicidad. Los parámetros farmacocinéticos a seguir se basan en el régimen de dosificación convencional, en el que se pretende obtener una concentración máxima entre 20-30 mg/L y una concentración mínima entre 1-4 mg/L². siguiendo el modelo farmacocinético/farmacodinámico de los aminoglucósidos que dicta que la concentración máxima tiene que ser igual o mayor a 8-10 veces la concentración mínima inhibitoria.

FECHA	DOSIS	NIVEL (UG/ML)	UREA mg/DL	CR (mg/DL)	PCR (mg/DL)/PROCALCITONINA (NG/ML)	LEUCOCITOS /UL	T1/2	VD	CMAxes-TIMADA	CMI-NESTIM	DOSIS PROPUESTA
21/02	1500 mg/24h	2,4	26	0,66	8,26/0,68	12530	3,08	0,32	58,77	0,33	Seguir igual
22/02	1500 mg/24h		41	1,3	19/5	10650					
23/02	1500 mg/24h		45	1,4	25/4	19240					
24/02	1000 mg/24h										
25/02	1000 mg/24h	6,5	50	1,2	17/-	15500					



FECHA	DOSIS	NIVEL (UG/ML)	UREA mg/DL	CR (mg/DL)	PCR (mg/DL)/ PROCALCITONINA (NG/ML)	LEUCOCITOS /UL	T1/2	VD	CMAXES-TIMADA	CMI-NESTIM	DOSIS PROPUESTA
26/02	1000 mg/24h	5,4	50	1,02	8,06/3,15	19280			24	2,5	Seguir igual
27/02	1000 mg / 24h	4,9	67	1,10	11,94 / 3,34	11910			24	2,5	Seguir igual
28/02	1000 mg / 24h	2,9	49	0,75	22,33 / 1,66	8330			20	4,4	1250 mg c/24h
1/03	1250 mg / 24h	4,4	41	0,75	20,32 / 1,22	6900	6	0,6	27	2	1500 mg c/24h
2/03	1500 mg / 24h	2,7	29	0,60	13,37 / 0,71	6700			29	1,4	1250 mg c/24h
3/03	1500 mg / 24h	4,2	25	0,54	11,62 / 0,57	5810	5,3	0,6	27	1,4	1500 mg c/24h
4/03	1500 mg / 24h	4,1	25	0,53	12,19 / -	7340	5,3	0,6	31	1,7	Seguir igual
5/03	Suspendida	4,4	20	0,63	11,58 / 0,38	7290					

2º Problema Farmacoterapéutico:

Validación y preparación de la nutrición parenteral

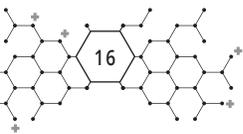
En nuestro hospital se calculan los requerimientos nutricionales según la fórmula de Harris Benedict³. El gasto energético basal del paciente (GEB) es de 1720,75 kcal, con un factor de actividad de 1 y un factor de estrés de 1,4. Según los cálculos realizados, el gasto energético total del paciente (GET) es de 2409,05kcal al día, repartidas de la siguiente manera:

- g de proteínas: $1,4 \times 86,7 = 121,38$ g de proteínas
- $121,38/6,25 = 19,42$ g de N2
- $121,38 \times 4 = 485,52$ kcal proteicas
- Kcal no proteicas: $2409,05 - 485,52 = 1923,53$ kcal no proteicas

En el postoperatorio de trasplante hepático se recomienda una ingesta diaria de 30kcal/kg/día, con un aporte proteico de 1,2-1,5 g/kg/día y un aporte mixto de hidratos de carbono y lípidos (ratio 50:50).

- $0,50 \times 1923,53 = 961,76$ kcal de hidratos de carbono
- $961,76/4 = 240,44$ g de glucosa
- $0,50 \times 1923,53 = 961,76$ kcal de lípidos
- $961,74/9 = 106,86$ g de lípidos

Por lo tanto, los requerimientos nutricionales del paciente son 20g de nitrógeno, 240 g de glucosa y 100 g de lípidos.



RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

1º Problema Farmacoterapéutico:

Infección intraabdominal por *Escherichia coli*. Monitorización farmacocinética de amikacina

Durante todo el periodo que el paciente estuvo tratado con amikacina, se realizó una monitorización farmacocinética de dicho antibiótico, ajustándose a la dosificación según régimen convencional, permitiendo obtener niveles dentro del rango terapéutico evitando la aparición de nefrotoxicidad.

El paciente estaba infectado por dos cepas diferentes de *E. coli*, una sensible al tratamiento con amikacina y otra con sensibilidad intermedia. El día 28 de febrero se obtuvieron resultados de cultivos en los que una cepa de *E. coli* tenía sensibilidad intermedia a amikacina y la otra cepa era resistente. Se informó desde el Servicio de Farmacia a UCI, recomendando sustituir amikacina por una cefalosporina ya que las cepas de *E. coli* eran sensibles, pues revisando la historia clínica de Atención Primaria del paciente de 2007, se comprobó que éste sí toleraba cefalosporinas pese a la alergia a penicilina descrita en el informe de ingreso. Este hecho se corroboró tras la prueba realizada por el Servicio de Alergias.

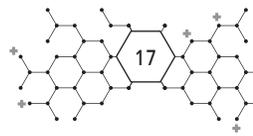
2º Problema Farmacoterapéutico:

Validación y preparación de la nutrición parenteral

Desde el Servicio de Farmacia se validan las prescripciones de nutrición parenteral que se pautan desde UCI, las cuales requieren un incremento de los aportes de lípidos y de proteínas. La prescripción se modificó de 16 a 22 g de proteínas y de 75 a 100g de lípidos.

También se revisaron la bioquímica, función renal y hepática del paciente, observándose una marcada hipopotasemia por lo que se recordó administrar de forma externa el potasio ya que la nutrición se dispensó sin iones debido a la prescripción fuera de horario y se recomendó aumentar los aportes prescritos en los días siguientes. Éstos aumentaron gradualmente (40, 60, 80mEq).

Las nutriciones se formularon en el Servicio de Farmacia y se elaboraron las campanas de flujo laminar horizontal que dispone la sala blanca del Servicio de Farmacia.



BIBLIOGRAFÍA

1. Mensa J., Gatell J., García-Sánchez J., Letang E., López-Suñe E., Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2017.
2. Álvarez-Lerma F., Olaechea P., Grau S., Marín M., Domínguez A., Martínez-Lanao J. et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2008; 26:230-9.
3. Busturia P., Clapés J., Culebras J., García de Lorenzo A., Martínez-Tutor M.J., Padró J.B. et al. Protocolos para la prescripción de nutrición parenteral y enteral. Documentos de Consenso. SENPE. 1999.



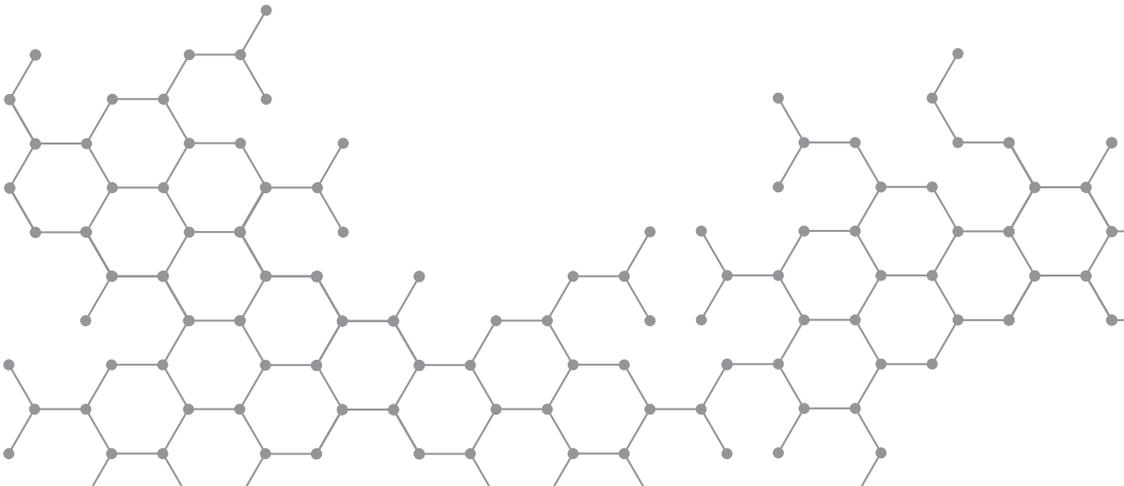
CASO CLÍNICO

INFECCIÓN URINARIA POR CEPA EXTREMADAMENTE RESISTENTE DE *PSEUDOMONAS PUTIDA*

Autores: Agustina Ruiz Gómez
Aina Tomás Luiz

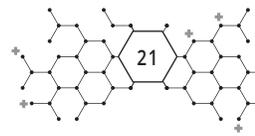
Revisores: Ana Pareja Rodríguez de Vera
Miguel Almanchel Rivadeneyra

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





CASO CLÍNICO



INFECCIÓN URINARIA POR CEPA EXTREMADAMENTE RESISTENTE DE *PSEUDOMONAS PUTIDA*

Autores: Agustina Ruiz Gómez
Aina Tomás Luiz

Revisores: Ana Pareja Rodríguez de Vera
Miguel Almanchel Rivadeneyra

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

ANTECEDENTES

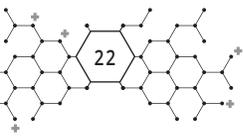
Paciente que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por shock séptico de probable origen urinario. Se trata de un paciente pluripatológico en el que destaca:

- Mieloma múltiple.
- Antecedentes de sepsis por:
 - o *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE (aspirado bronquial y urocultivo).
 - o *Enterococcus cloacae* (aspirado bronquial).

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA:

- Temperatura: 37,5°C.
- Urocultivos de sonda vesical y punción suprapúbica:



- ***Pseudomonas putida*: cepa extremadamente resistente.**

Antimicrobiano	Estado	CMI (mg/L)
Colistina	Sensible	≤ 0,5
Amikacina	Intermedio	16
Piperacilina-Tazobactam	Resistente	≥ 128
Ceftazidima	Resistente	≥ 64
Cefepime	Resistente	≥ 64
Imipenem	Resistente	≥ 16
Meropenem	Resistente	≥ 16
Aztreonam	Resistente	≥ 64
Ciprofloxacino	Resistente	≥ 4
Levofloxacino	Resistente	≥ 8
Gentamicina	Resistente	≥ 16
Tobramicina	Resistente	≥ 16

- ***Enterococcus faecalis***

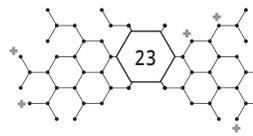
Antimicrobiano	Estado	CMI (mg/L)
Ampicilina	Sensible	≤ 2
Vancomicina	Sensible	1
Teicoplanina	Sensible	≤ 0,5
Tigeciclina	Sensible	≤ 0,12
Linezolid	Sensible	2
Nitrofurantoína	Sensible	≤ 16
Cefuroxima	Resistente	≥ 64
Ciprofloxacino	Resistente	≥ 8
Levofloxacino	Resistente	≥ 8
Fosfomicina	Resistente	

- ***Staphylococcus haemolyticus***

Antimicrobiano	Estado	CMI (mg/L)
Daptomicina	Sensible	0,25
Gentamicina	Sensible	1
Tobramicina	Sensible	≤ 1
Vancomicina	Sensible	≤ 0,5
Teicoplanina	Sensible	2
Tigeciclina	Sensible	≤ 0,12
Cotrimoxazol	Sensible	≤ 10
Linezolid	Sensible	2
Penicilina	Resistente	≥ 0,5
Oxacilina	Resistente	≥ 4
Levofloxacino	Resistente	≥ 8
Fosfomicina	Resistente	≥ 128

PRUEBAS DE VALORACIÓN SUBJETIVA:

- Manipulación urológica debido a la obstrucción de la sonda que precisa lavados manuales diarios, obteniéndose orina hemática y coágulos.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Shock séptico de origen desconocido.
- Fracaso renal obstructivo con hidronefrosis bilateral.
- Infección urinaria por *P. putida*, *E. faecalis* y *S. haemolyticus*.
- Mieloma múltiple.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

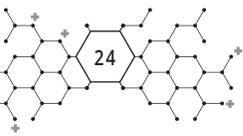
Durante el ingreso en UCI el paciente presenta disfunción renal obstructiva y, por no ser posible el sondaje vesical, se realiza una punción vesical suprapúbica. Es trasladado al Servicio de Urología con diagnóstico de shock séptico de origen desconocido y fracaso renal obstructivo con hidronefrosis bilateral.

Poco después ingresa de nuevo en UCI por deterioro del nivel de conciencia, sufriendo un coma hipercápnico secundario a la administración de fármacos sedantes (haloperidol). Durante esta estancia presenta fiebre, se extraen muestras para cultivos y se inicia tratamiento empírico por vía intravenosa (IV) con meropenem y linezolid. Se aísla *Klebsiella pneumoniae* en orina y una vez se obtiene el antibiograma se modifica el tratamiento a ciprofloxacino, que se administra durante 14 días.

Continúa en seguimiento por el Servicio de Urología conjuntamente con el de Neumología por el coma hipercápnico sufrido. A lo largo de este periodo se coloca al paciente una sonda vesical, tiene lugar la aparición de neutropenia multifactorial y se realiza manipulación urológica debido a la continua obstrucción de la sonda.

Diez días después del traslado desde UCI el paciente presenta febrícula y se extraen cultivos de sonda vesical y punción suprapúbica.

Dados los resultados de los cultivos microbiológicos se decide iniciar tratamiento IV con colistina 3MUI/12h, rifampicina 600 mg/24h y ampicilina 1g/6h.



EVOLUCIÓN CLÍNICA

Desde el Servicio de Infecciosas se planteó la posibilidad de iniciar tratamiento con ceftolozano/tazobactam en lugar de colistina, ya que se trata de un paciente con afectación renal, grave y pendiente de cirugía debido a la obstrucción renal.

Ese mismo día, se decide junto con el médico prescriptor:

- Iniciar vancomicina ajustada a concentraciones plasmáticas.
- Suspender ampicilina.
- Ajustar pauta posológica de colistina según la función renal del paciente.

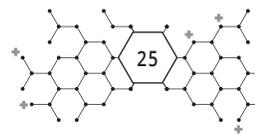
Además, se informa de que en el caso de iniciar ceftolozano/tazobactam es necesario disponer de un estudio de sensibilidad antibiográfica de *P. putida* a ceftolozano/tazobactam, ya que desde el Servicio de Microbiología se informa de que anteriormente se habían aislado en el hospital cepas de *P. putida* resistentes a ceftolozano (cepa VIM), por lo que se recomienda continuar tratamiento con colistina y rifampicina.

Tras siete días de terapia antibiótica y con resultados negativos en los cultivos, se decide el traslado del paciente a cargo de la Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD). Se valora el paso de vancomicina a linezolid para no realizar controles de las concentraciones plasmáticas, pero se desestima debido a la toxicidad hematológica que podría provocar la administración de linezolid en un paciente con mieloma múltiple.

DISCUSIÓN

La aparición de resistencias en el hospital es debida a la mayor densidad de selección que en la comunidad y, principalmente, a los errores de aislamiento. Es muy importante la higiene de manos, la esterilización del material y la limpieza/esterilización.

Es fundamental no dejar a la población bacteriana multiplicarse durante mucho tiempo, por lo que el tratamiento deberá ser precoz, para no dar lugar a la aparición de resistencias, y a dosis altas, para reducir al máximo la densidad de la población.



Se han definido tres tipos de multirresistencia, según la sensibilidad a los antimicrobianos disponibles, que son¹:

- Multirresistente: cuando el agente infeccioso es resistente al menos a un antimicrobiano de tres o más familias utilizadas como tratamiento habitual.
- Extremadamente resistente: cuando el microorganismo sólo es sensible a dos familias de antimicrobianos.
- Panresistente: el microorganismo es resistente a todos los antibióticos disponibles.

La multirresistencia se traduce en un fracaso de la terapia dirigida y empírica, aumento de la mortalidad, aumento de los costes, ya que se requieren nuevos tratamientos y un mayor consumo de recursos sanitarios, sociales y laborales, y difusión de las cepas resistentes.

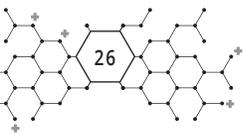
La *Pseudomonas* es un bacilo gram-negativo (BGN) no fermentador y aerobio estricto. Vive en reservorios húmedos y se trata de un patógeno oportunista que provoca infecciones nosocomiales al colonizar pacientes hospitalizados con enfermedad de base. Puede aparecer en cualquier localización, pero los cuadros más habituales son respiratorios, infecciones del tracto urinario (ITUs) asociadas a sonda, heridas y quemaduras.

Los factores de riesgo más habituales que predisponen a la aparición de infecciones por *Pseudomonas* son la transgresión de barreras cutáneas o mucosas, la inmunosupresión, la alteración de la flora bacteriana normal y otros factores como sondaje vesical, extremos de edad o neoplasias.

Los antimicrobianos utilizados habitualmente en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas* son:

- Cefalosporinas: ceftazidima, cefepime, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam.
- Piperacilina-tazobactam.
- Aztreonam.
- Quinolonas: levofloxacino, ciprofloxacino.
- Meropenem.
- Aminoglucósidos: amikacina, tobramicina.

En pacientes críticos con aislamientos de *Pseudomonas* resistente a beta-lactámicos, fluorquinolonas y aminoglucósidos se recomienda combinar colistina y meropenem/imipenem o colistina y rifampicina, ya que se ha visto que tiene lugar un efecto sinérgico al combinar ambos².



Los mecanismos de resistencia desarrollados por *Pseudomonas* incluyen la producción de beta-lactamasas (AmpC y carbapenemasas), alteraciones en las porinas (Opr) y expresión de bombas de eflujo o expulsión activa (sistemas Mex)³.

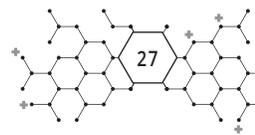
Según los datos obtenidos en nuestro hospital en 2016, la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a todos los antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones por este microorganismo, a excepción del levofloxacino, tiene porcentajes superiores al 80%, manteniéndose estable en los últimos años. Sin embargo, se ha producido un aumento de las cepas extremadamente resistentes y multirresistentes desde 2014. De las cepas de *Pseudomonas* resistentes a carbapenems se han detectado 13 (14,3 % de las resistentes) productoras de metalo-beta-lactamasas tipo VIM.

Ceftolozano es una cefalosporina con actividad bactericida que se une a proteínas de unión a penicilinas (PBP), con la consiguiente inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y muerte celular⁴. Su uso está aprobado en ITUs complicadas, pielonefritis aguda e infecciones intraabdominales complicadas⁴.

Se trata de la cefalosporina con mayor actividad frente a *P. aeruginosa*, es estable en presencia de beta-lactamasas AmpC y no se ve afectado por la pérdida de porinas OprD o la presencia de bombas de expulsión activa⁵. Los mecanismos de resistencia a ceftolozano/tazobactam comprenderían la producción de beta-lactamasas que puedan hidrolizar al ceftolozano y que no son inhibidas por tazobactam y la modificación de las PBP. Por otro lado, el tazobactam no inhibe las enzimas AmpC, las carbapenemasas de serina, las metalo-beta-lactamasas (VIM) ni las beta-lactamasas clase D⁴.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DEL HOSPITAL AL CASO

- Recomendar sustituir ampicilina por vancomicina, ya que el *S. haemolyticus* aislado no era sensible a ampicilina.
- Monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina.
- Ajustar la posología de la colistina según el aclaramiento de creatinina del paciente.



- Informar de que en caso de iniciar tratamiento con ceftolozano/tazobactam es necesario disponer de un estudio de sensibilidad antibiográfica de *P. putida* a ceftolozano/tazobactam.
- Continuar monitorización de antibióticos tras el traslado a UHD.
- Desaconsejar el uso de linezolid en paciente con mieloma múltiple.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *ClinMicrobiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81.
2. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Mar;27(3):224-8.
3. Fusté E, López-Jiménez L, Segura C, Gainza E, Vinuesa T, Viñas M. Carbapenem-resistance mechanisms of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J MedMicrobiol.* 2013 Sep;62(Pt 9):1317-25.
4. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [fecha de acceso diciembre 2017]. Disponibles en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151032001/FT_1151032001.pdf
5. Zhanel GG. Ceftolozano/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs.* 2014 Jan;74(1):31-51.



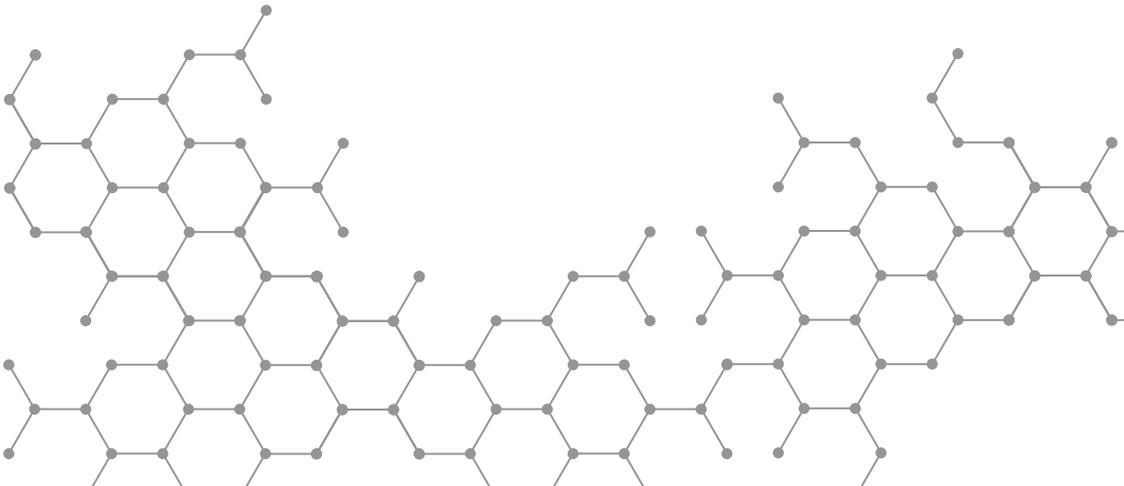
CASO
CLÍNICO

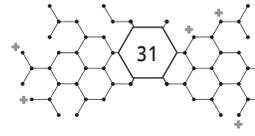
MENINGOENCEFALITIS CRIPTOCÓCICA EN PACIENTE CON CIRROSIS

Autores: Nuria de Béjar Riquelme
Taida Rodríguez Martínez

Revisor: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia





MENINGOENCEFALITIS CRIPTOCÓCICA EN PACIENTE CON CIRROSIS

Autores: Nuria de Béjar Riquelme
Taida Rodríguez Martínez
Revisor: María Dolores Nájera Pérez

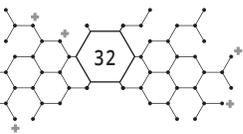
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

ANTECEDENTES

- Mujer de 59 años sin alergias medicamentosas conocidas.
- Factores de riesgo cardiovasculares: Diabetes mellitus tipo 2. No hábitos tóxicos actualmente (tomaba 3-4 cervezas al día durante 20 años).
- Antecedentes digestivos: Cirrosis hepática etanólica estadio Child B con pancitopenia secundaria. Encefalopatía hepática grado I. Colelitiasis con pancreatitis aguda secundaria (2004).
- Antecedentes neurológicos: Encefalopatía etanólica (2011). Encefalopatía vascular de pequeño vaso.
- Epidemiológicos: Vive en medio rural. Tiene gallinas, gatos y perros.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Paciente que inicia con cefalea intensa (8/10), holocraneal, acompañada de sonofobia y fotofobia. Además, comenta fiebre (hasta 38°C) y vómitos, por lo que dos días después consulta a Urgencias.



A su llegada presenta fiebre (se extraen hemocultivos y urocultivo), durante la estancia permanece estable y no se logra evidenciar foco de los síntomas a pesar de la analítica básica y radiografía (Rx) de tórax, por lo que se da alta con tratamiento analgésico (paracetamol y metamizol) y antibioterapia empírica (azitromicina).

Al día siguiente, la paciente persiste con los síntomas y además se asocia con mareo rotatorio, inestabilidad de la marcha, desorientación y disartria, por lo que consulta de nuevo e ingresa en el Servicio de Digestivo con diagnóstico inicial de probable encefalopatía hepática grado II en paciente con cirrosis hepática Child B.

— EXPLORACIÓN FÍSICA:

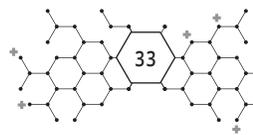
- Medidas Antropométricas: Peso 78 kg, Altura 156 cm.
- Signos vitales: Temperatura 36.3°C, tensión arterial (TA) 94/54 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 69 latidos/minuto, frecuencia respiratoria (FR) 20 respiraciones/minuto, Saturación O₂ 100%, respirando aire ambiente.
- Abdomen: signos de hepatopatía crónica (telangiectasias, hepatomegalia) sin ascitis.
- Neurología: somnolienta, disartria leve y marcha difícil de valorar por inestabilidad.

Resto de la exploración física sin alteraciones relevantes.

— PRUEBAS COMPLEMENTARIAS URGENCIAS:

• Análisis de Laboratorio:

- Hemograma: Hemoglobina (Hb) 11.6 g/dL, Volumen corpuscular medio (VCM) 93.2 fL, Leucocitos 5.1x10³/uL, Neutrófilos 89.8%, Linfocitos 2.8%, Monocitos 6.7%, Eosinófilos 0.1%, Basófilos 0.6%, Plaquetas 28.0x10³/ml.
- Bioquímica: Glucosa 175 mg/dL, Creatinina 0.53 mg/dL, Na 132 mEq/L, K 3.9 mEq/L, ALT 21 U/L, Amilasa 50 U/L.
- Análisis básico de orina: Sedimento de orina normal con nitritos negativos.
- Coagulación: Actividad de protrombina 45%, INR 1.64, tiempo de trombolastina parcial activado (TTPA) 1.31.



- **Imagen:**

- Tomografía computarizada (TC) de cráneo: No se observan lesiones hemorrágicas en el parénquima ni en el espacio extraaxial. No se aprecian signos sugestivos de isquemia hiperaguda en territorios arteriales. Densidad del parénquima cerebral y fosa posterior dentro de la normalidad. Signos de atrofia con aumento de tamaño surcos y cisternas, llamativo para la edad de la paciente, sin claro predominio lobar. Sin signos de patología intracraneal aguda. Atrofia parenquimatosa.
- Rx de tórax: Sin evidencia de consolidaciones pulmonares.
- Rx de abdomen: No se aprecian signos sugestivos de obstrucción intestinal.

- **Microbiología:**

- Exudado nasofaríngeo: Negativo.
- Urocultivo: Negativo.
- Hemocultivos: se aísla *Cryptococcus neoformans* sensible a anfotericina B (Concentración mínima inhibitoria (CMI) 0.5 mg/L) y fluconazol (CMI 8 mg/L).

Ante estos resultados se cambia el cargo a Medicina Interna - Enfermedades Infecciosas para estudio diagnóstico y tratamiento.

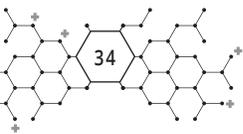
— PRUEBAS COMPLEMENTARIAS HOSPITALIZACIÓN:

- **Análisis de Laboratorio:**

- Hemograma: Hb 9.7 g/dL, VCM 91.9 fL, Leucocitos $2.93 \times 10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos 84.2%, Linfocitos 4.7%, Monocitos 8.0%, Eosinófilos 2.6%, Basófilos 0.5%, Plaquetas $28.0 \times 10^3/\text{ml}$.
- Bioquímica: Creatinina 0.58 mg/dL, Na 129 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Bilirrubina 1.1 mg/dL, ALT 16.0 U/L, AST 25.0 U/L, Fosfatasa alcalina 304.0 UI/L, GGT 40 U/L, Albúmina 2 g/dL.
- Coagulación: Actividad de protrombina 63%, INR 1.28, TTPA 0.99.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR): Presión apertura 260 mmH₂O, Leucocitos 55 cel/ μL , Hematíes 1 cel/ μL , Proteínas 49.9 mg/dl, Glucosa 11 mg/dl, ADA 15 UI/L.
- Serología: Ac VIH negativo.
- Ag *Cryptococcus* en sangre y LCR: positivo (en LCR título 1/16784).

- **Imagen:**

- Ecografía abdominal: Hígado cirrótico con hipertensión portal. Colelitiasis múltiple.



- Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral: Hiperintensidad giriforme parcheada a nivel de todos los lóbulos cerebrales, que sugieren estar en relación con afectación inflamatoria a nivel de leptomeninges y/o cortical superficial, dado el contexto clínico de la paciente, así como la leve afectación cerebelosa. Encefalopatía vascular de pequeño vaso grado I. Afectación de núcleos pálidos probablemente secundaria a depósito de manganeso, en relación con la cirrosis hepática e hipertensión portal que presenta la paciente. Atrofia parenquimatosa generalizada.
- **Microbiología:**
 - Cultivo habitual y hongos LCR: se aísla *Cryptococcus neoformans*.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Diagnóstico principal:

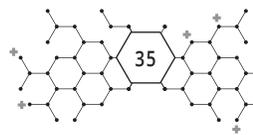
- Meningoencefalitis por *Cryptococcus* con criptococemia.

Diagnósticos secundarios:

- Cirrosis hepática Child B con pancitopenia secundaria.
- Diabetes mellitus tipo 2.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Tratamiento crónico de la paciente: espironolactona 100 mg cada 24 horas vía oral (vo), furosemida 40 mg cada 12 horas vo, insulina glargina vía subcutánea (sc) y lixisenatida 20 mg cada 24 horas sc, ascorbato potásico 10 mEq (Boi-K®) 2-1-2 vo.
- Tras el diagnóstico, se inicia tratamiento de inducción con anfotericina B liposomal 300 mg (3.8 mg/kg) intravenoso (iv) y fluconazol 800 mg/día vo.
- Se realizan punciones lumbares periódicas para medir presión de apertura de LCR y valorar hipertensión intracraneal y para cultivos microbiológicos de LCR.
- Se realizan transfusión de plaquetas periódicas y varias transfusiones de concentrados de hematíes, debido a la pancitopenia presentada por la paciente.



- Se añaden albumina y diuréticos iv al tratamiento por presentar durante la fase de inducción deterioro de la función renal y edematización generalizada. También se reintroducen al tratamiento la espirolactona y los suplementos de potasio por presentar hipopotasemia mantenida.

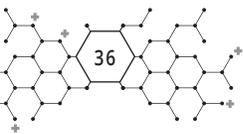
EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras concluir que el cuadro clínico y el aislamiento de *Cryptococcus* en los hemocultivos es compatible con una meningoencefalitis por *Cryptococcus*, se realiza punción lumbar con transfusión de plaquetas y se inicia tratamiento de inducción con anfotericina B liposomal 300 mg (3.8 mg/kg) iv y fluconazol 800 mg/día vo, ya que no se dispone de flucitosina y la paciente presenta pancitopenia, con importante trombocitopenia. Se realizan punciones lumbares periódicas para valorar hipertensión intracraneal, con transfusiones de plaquetas.

Tras iniciar tratamiento con anfotericina B liposomal la paciente presenta empeoramiento de la función renal (los valores de creatinina aumentan hasta 1.42 mg/dL) y edematización generalizada, con albúmina de 2 g/dL derrame pleural y ascitis, que se trata con albúmina y diuréticos iv, mejorando. Así mismo, requiere reintroducción de espirolactona y suplementos de potasio por hipopotasemia mantenida (en relación con los diuréticos, pero también consecuencia de la anfotericina B liposomal). Empeora la pancitopenia presentando hematomas espontáneos parpebrales y conjuntivales, sin evidencia de sangrado digestivo ni vía urinaria, precisando transfusión de hematíes.

La evolución es tórpida. Mejora la cefalea y los vómitos, pero continúa con inestabilidad para la bipedestación y para la marcha. Los posteriores LCR se mantienen sin cambios (líquido claro y transparente, con presión de apertura elevada, consumo de glucosa, sin leucocitosis ni elevación de proteínas significativas), no precisando drenaje lumbar terapéutico. Los siguientes hemocultivos (días +7, +10, +12 tras inicio de terapia de inducción) son negativos tras 48 horas. Sin embargo, en el cultivo de LCR del día +10 sigue aislándose *Cryptococcus neoformans*.

En esta situación clínica de insuficiencia respiratoria, edematización, coagulopatía (se transfunde plasma fresco y plaquetas, pero no se consigue cifras $>50 \times 10^3/\text{ml}$) se desestima realizar punción lumbar para control microbiológico



y de presión intracraneal a los 14 días de tratamiento por el peligro de diátesis hemorrágica, y porque la paciente también rechaza. Se decide por todo ello ampliar a seis semanas el tratamiento de inducción, solicitando flucitosina a través de la aplicación informática de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para asociar al tratamiento con anfotericina B liposomal. La paciente recibe una dosis total diaria de flucitosina de 7 gramos dividida cada 6 horas vo (los comprimidos son de 500 mg) sin presentar efectos secundarios.

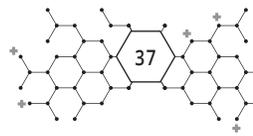
En las últimas semanas la situación clínica se estabiliza, con resolución de las complicaciones referidas, aclaramiento de la criptococemia y mejoría clínica de la meningoencefalitis. La paciente se moviliza en la habitación, pudiendo caminar sin ayuda.

La paciente completa las seis semanas de tratamiento de inducción (anfotericina B liposomal + fluconazol 2.5 semanas y anfotericina B liposomal + flucitosina 3.5 semanas) sin precisar ajuste de dosis de la terapia antifúngica, y continúa al alta tratamiento de consolidación con fluconazol 800 mg/día (10 mg/kg/día) ocho semanas más.

DISCUSIÓN

La criptococosis es una enfermedad micótica oportunista grave infrecuente causada por *Cryptococcus neoformans*, un hongo levaduriforme y encapsulado. Sus dos variedades (var.), *neoformans* (serotipos A y D) y *gattii* (serotipos B y C), son responsables de la enfermedad en el hombre. Actualmente el serotipo A se considera como una variedad separada (var. *grubii*) basada en diferencias genotípicas.

El *C. neoformans* var. *neoformans* es responsable de la mayoría de las infecciones, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. En cambio, el *C. neoformans* var. *gattii* se ha relacionado más con infecciones en individuos inmunocompetentes, y existe en zonas tropicales y subtropicales. Las variedades *grubii* y *neoformans* se han encontrado en muestras de suelo de todo el mundo en áreas frecuentadas por aves, especialmente palomas y gallinas, y en asociación con vegetación en descomposición. La cápsula de polisacáridos que rodea *C. neoformans* y *C. gattii* tiene propiedades antifagocíticas y es un determinante de virulencia importante. De acuerdo con el órgano afectado la enfermedad puede ser pulmonar, cerebral, cutánea, ósea o diseminada^{1,2}.



El *C. neoformans* causa infección después de la inhalación del microorganismo presente en el excremento de aves, principalmente de las palomas y gallinas. A través del tracto respiratorio, el organismo se disemina por vía hematógena y tiene una tendencia a localizarse en el sistema nervioso central (SNC). Por ello, la meningitis es la manifestación más frecuente de la criptococosis entre las personas con inmunosupresión avanzada. Sin embargo, la infección se caracteriza más adecuadamente como meningoencefalitis en lugar de meningitis, ya que el parénquima cerebral casi siempre está involucrado en el examen histológico.

La respuesta inflamatoria en el cerebro generalmente es más leve que la observada en la meningoencefalitis bacteriana. El infiltrado de células inflamatorias está compuesto predominantemente por células mononucleares con leucocitos polimorfonucleares ocasionales. En general, la afectación del cerebro es difusa, pero también puede ocurrir una infección localizada (es decir, un criptococoma)³.

La gran mayoría de los pacientes con criptococosis están inmunocomprometidos debido a una de las siguientes condiciones²:

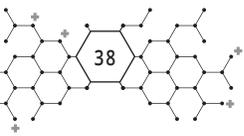
- SIDA
- Tratamiento prolongado con glucocorticoides
- Trasplante de órganos
- Malignidad
- Hepatopatías
- Sarcoidosis

Las infecciones criptocócicas se han asociado principalmente con individuos inmunocomprometidos, 80-90% de los cuales han sido pacientes con VIH. Sin embargo, cada vez más se informan infecciones criptocócicas en pacientes cirróticos que son VIH negativos.

Los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal pueden desarrollar criptococosis como resultado de defensas comprometidas del huésped asociadas a la cirrosis, que incluyen⁴:

- alteración de la inmunidad mediada por células,
- disfunción fagocítica,
- disminución de anticuerpos e inmunoglobulinas y
- deficiencia del complemento.

De hecho, la cirrosis es un factor de riesgo importante para la criptococosis, asociada a altas tasas de fungemia y mortalidad. Se analizaron los casos de co-



morbilidades, tipo de infección y supervivencia en una cohorte retrospectiva de 232 casos consecutivos de criptococosis en un hospital norteamericano (años 2002 a 2014)⁵, donde los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal (ESLD) tuvieron una mortalidad significativamente más alta que los pacientes con VIH y los pacientes VIH negativos sin ESLD, expresada más dramáticamente en los primeros 15 días de la infección.

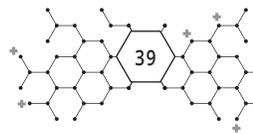
La presentación clínica es variable. Algunos pacientes tienen síntomas durante varios meses antes del diagnóstico, mientras que otros se presentan con una enfermedad aguda de solo unos pocos días. La mayoría de los pacientes presentan signos y síntomas de meningoencefalitis subaguda; se observa fiebre en aproximadamente el 50% de los casos. Por lo general, el dolor de cabeza, el letargo, los cambios de personalidad y la pérdida de memoria se desarrollan durante dos a cuatro semanas. Los pacientes también pueden presentar enfermedad diseminada³.

La punción lumbar es necesaria para el diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica. La medición de la presión de apertura y la evaluación cuidadosa del LCR con tinta china y/o antígeno criptocócico sugieren el diagnóstico en la mayoría de los casos:

- La presión de apertura puede ser marcadamente elevada (>200 mmH₂O).
- El examen del LCR con tinta china muestra formas de levadura encapsuladas.
- Los recuentos de células del LCR, predominando las células mononucleares.
- Los recuentos de células inflamatorias tienen un predominio linfocítico.
- Con frecuencia se observan bajos niveles de glucosa y niveles elevados de proteína.

Sin embargo, el diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica se establece cultivando el organismo (usualmente de tres a cinco días) a partir del LCR.

Por otra parte, la prueba del antígeno criptocócico LCR es un complemento importante del cultivo de LCR para establecer el diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica. Es una prueba muy sensible y específica en el LCR y los resultados se pueden obtener en la mayoría de los laboratorios muy pronto después de realizar la punción lumbar. Una prueba de antígeno positiva sugiere la presencia de una infección criptocócica antes de que los resultados de los cultivos sean completos. La elevación del título de antígeno general-



mente se correlaciona con la carga de organismos, aunque la medición en serie de los títulos de antígeno no es un indicador confiable de la respuesta a la terapia.

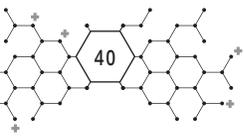
Las imágenes radiográficas del cerebro con TC o imágenes por RMN antes de la punción lumbar son importantes en el contexto de signos neurológicos focales, papiledema o alteración de la función mental. La RMN es más efectiva que la TC para identificar las lesiones criptocócicas del SNC.

El tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica consiste en terapia antimicótica (fases de inducción, consolidación y mantenimiento), control de la presión intracraneal y reducción de la terapia inmunosupresora^{6,7}. El régimen preferido en la fase de inducción consiste en la combinación de una formulación lipídica de anfotericina B (AmB) iv (AmB liposomal 3 a 4 mg/kg/día o complejo lipídico de AmB 5 mg/kg/día) con flucitosina (5-FC) 100 mg/kg/día vo en cuatro dosis divididas. La combinación de agentes proporciona una mayor actividad fungicida temprana que la AmB sola.

La duración mínima del tratamiento de inducción es de dos semanas, pudiendo extenderse a cuatro-seis semanas en función de: presencia de complicaciones neurológicas graves (por ejemplo, dolores de cabeza persistentes, convulsiones, manifestaciones oculares y auditivas), evidencia radiográfica de afectación del parénquima cerebral (por ejemplo, criptococoma), la afección subyacente del paciente y la respuesta al tratamiento.

Se usan regímenes alternativos cuando los pacientes no toleran 5-FC y/o AmB, o cuando un agente específico no está disponible:

- Si 5-FC no está disponible ni es tolerada, generalmente se administra AmB con fluconazol 800 mg/día (12 mg/kg/día) vo durante dos semanas de terapia de inducción. Se realizó un metanálisis de estudios controlados prospectivos sobre el tratamiento de combinación precoz para la meningitis criptocócica asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁸, cuyos resultados sugirieron que la terapia de combinación con AmB y 5-FC se asocia con una mayor supervivencia a las dos semanas, en comparación con el grupo de fluconazol con AmB, aunque sin diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia y eventos adversos entre la AmB en combinación con dosis altas de fluconazol y el estándar actual de la terapia AmB con 5-FC.



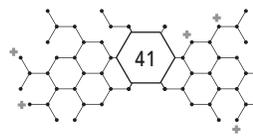
- Si las formulaciones lipídicas de AmB no están disponibles, debe usarse AmB desoxicolato (0.7 mg/kg/día). Se sabe que este agente es eficaz para el tratamiento de la enfermedad criptocócica y generalmente se tolera bien durante dos semanas cuando se administra con infusiones de solución salina adyuvante.
- Si no se toleran o no están disponibles formulaciones de AmB, se puede administrar fluconazol (800 a 1200 mg/día vo) con 5-FC (100 mg/kg/día vo en cuatro dosis divididas). Las pruebas de la función hepática deben controlarse de cerca cuando se usa esta combinación.
- Si no se puede administrar 5-FC, se puede administrar fluconazol (800 a 1200 mg/día vo) durante al menos 10 semanas o hasta que los resultados del cultivo de LCR sean negativos.

Después de la terapia de inducción, la terapia de consolidación con fluconazol 400 a 800 mg/día (6 a 12 mg/kg/día) vo debe administrarse durante ocho semanas, seguida de la terapia de mantenimiento con fluconazol 200 a 400 mg/día (3 mg/kg/día) vo. El uso de ambas terapias (consolidación y mantenimiento) se ha asociado con una tasa de recaída muy baja (la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los seis meses). Antes del uso de fluconazol para la terapia de mantenimiento, la tasa de recaída de la meningocriptocócica en los pacientes no infectados con VIH llegaba hasta un 25%.

El tratamiento con azoles de mantenimiento generalmente se administra durante un año después del diagnóstico, pudiendo necesitar ser extendida para aquellos que tienen evidencia radiográfica de criptocomas o los que reciben dosis muy altas de agentes inmunosupresores, por lo que la duración de la terapia de mantenimiento se determina caso por caso.

Es importante controlar los signos de toxicidad durante la duración de la terapia antifúngica. El tipo de monitorización depende de qué agentes se utilizan⁷:

- Anfotericina B: AmB desoxicolato puede exponer a los pacientes con vasculitis renal o cirrosis hepática al riesgo de nefrotoxicidad. Aunque las formulaciones lipídicas de la AmB son menos tóxicas que la AmB convencional, la monitorización de la toxicidad debe reflejar un control regular de los electrolitos séricos, particularmente potasio y magnesio, así como la función renal, hepática y hematopoyética. En general, los riesgos y beneficios de cambiar a un régimen alternativo

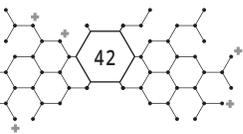


deben considerarse cuando los niveles de creatinina aumentan por encima de 3 mg/dl en un paciente con función renal normal inicial.

- Flucitosina es un compuesto de difícil acceso y por ello rara vez usado como fármaco asociado (no está comercializado en España y debe solicitarse su importación a través de la AEMPS). Estaría indicado monitorizar niveles plasmáticos, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomiendan valles superiores a 25 mg/L y picos inferiores a 100 mg/L. La mielotoxicidad es dosis-dependiente y suele ocurrir a concentraciones plasmáticas superiores a 100 mg/L. En entornos en los que las concentraciones séricas de 5-FC no están disponibles, la monitorización de los recuentos sanguíneos completos dos o tres veces por semana proporciona un método indirecto de detección para una dosificación excesiva. Hay que considerar reducción de dosis o suspensión del fármaco si se produce leucopenia o trombocitopenia, así como si se produce nefrotoxicidad inducida por AmB.
- Fluconazol, generalmente bien tolerado, aunque los pacientes ocasionalmente pueden desarrollar erupción o aminotransferasas anormales. Los niveles y síntomas de aminotransferasas deben ser monitorizados en pacientes bajo terapia a largo plazo. El riesgo de lesión hepática inducida por fármacos aumenta con dosis altas (>800 mg/día).

El control de la presión intracraneal es uno de los factores determinantes más importantes del desenlace de la meningoencefalitis criptocócica. Debe medirse en el momento de la punción lumbar inicial. Si la presión es ≥ 250 mmH₂O de LCR y hay síntomas de aumento de la presión intracraneal durante la terapia de inducción, se debe realizar un drenaje de LCR para reducir la presión en un 50% (si es extremadamente alta) o una presión normal de ≤ 200 mmH₂O. El drenaje lumbar terapéutico debe repetirse a diario en el contexto de síntomas clínicos y elevaciones persistentes de presión ≥ 250 mmH₂O de LCR hasta que se estabilice durante más de dos días. Los drenajes lumbares percutáneos temporales o la ventriculostomía pueden ser apropiados para pacientes que requieren punciones lumbares repetidas.

En nuestro caso, se inicia tratamiento en la fase de inducción con AmB liposomal y fluconazol, debido a que la flucitosina no está comercializada en España y teniendo en cuenta la pancitopenia que presenta la paciente. Sin embargo, ante la persistencia de aislamiento de *Cryptococcus neoformans* en LCR y la evolución clínica tórpida, se decide cambiar fluconazol por flucitosina asociándola al tratamiento



con AmB liposomal, y ampliar el tratamiento de inducción a seis semanas, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de 2010 (IDSA) para el manejo de la enfermedad criptocócica.

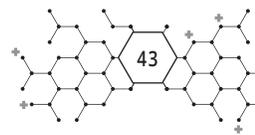
RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Asesoramiento en la elección del tratamiento en la fase de inducción. Debido a que la flucitosina no está comercializada en España y teniendo en cuenta la pancitopenia que presentaba la paciente, aconsejamos asociar fluconazol a la anfotericina B liposomal.
- Información farmacoterapéutica. Se proporcionó información sobre la posología, forma de administración y conservación de los medicamentos, así como de los posibles efectos adversos y las medidas para paliarlos.
- Monitorización de la toxicidad farmacológica. Se realizó control regular de los electrolitos séricos, así como de la función renal, hepática y hematopoyética.
- Gestión de medicamentos en situaciones especiales (no autorizados en España). Se solicitó flucitosina a través de la aplicación informática de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS para asociar al tratamiento con anfotericina B liposomal.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez Tsuji, O, Martínez Barbabosa, I, Campos Rivera, T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. Acta Pediátrica de México [Internet]. 2005;26(1):18-28. Disponible en: <http://www.redalyc.org/>



2. Cox GM, Perfect JR. Microbiology and epidemiology of *Cryptococcus neoformans* infection. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [acceso marzo 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Cox GM, Perfect JR. Clinical manifestations and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-seronegative patients.[Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [acceso marzo 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
4. Singh N, Husain S, De Vera M, Gayowski T, Cacciarelli TV. *Cryptococcus neoformans* infection in patients with cirrhosis, including liver transplant candidates. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:188-192.
5. Spec A, Raval K, Powderly WG. End-Stage Liver Disease Is a Strong Predictor of Early Mortality in Cryptococcosis. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Jan; 3(1): ofv197.
6. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 1;50(3):291-322
7. Cox GM, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*: Treatment of meningoencephalitis and disseminated infection in HIV seronegative patients.[Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2018 [acceso marzo 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
8. Yao ZW, Lu X, Shen C, Lin DF. Comparison of flucytosine and fluconazole combined with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Aug;33(8):1339-44



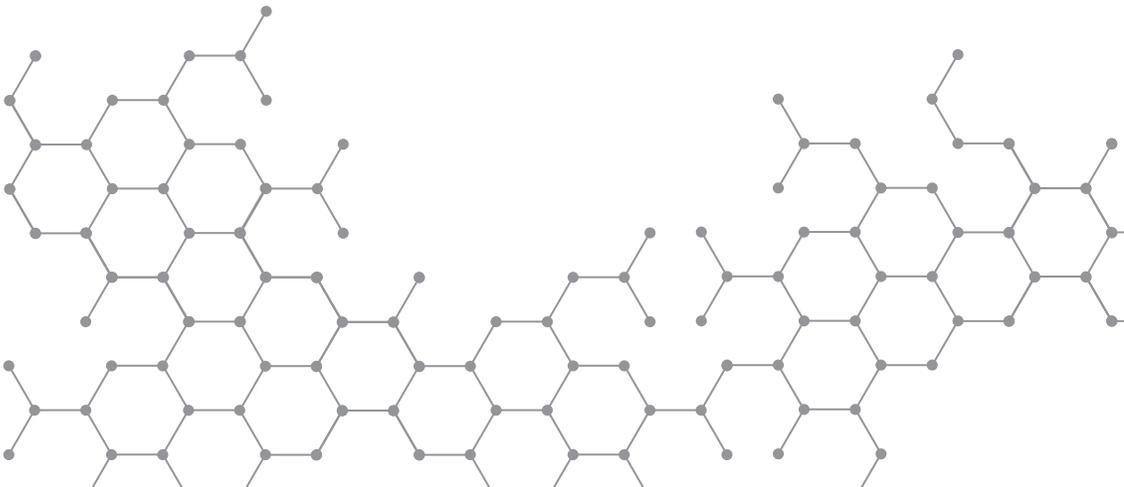
CASO
CLÍNICO

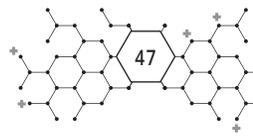
SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO
EN PACIENTE VIH CON TUBERCULOSIS
MULTIRRESISTENTE

Autores: Sheila Clavijos Bautista
Manuel Soria Soto

Revisor: Maria Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia





CASO CLÍNICO

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTE VIH CON TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Autores: Sheila Clavijos Bautista
Manuel Soria Soto

Revisor: Maria Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

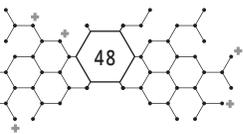
** Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial,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

A) ANTECEDENTES:

Paciente de 57 años procedente de un hospital de primer nivel, que ingresa en nuestro centro con diagnóstico de infección por VIH estadio C3, tuberculosis (TBC) pulmonar y pleural multirresistente/pre-extensamente resistente.

Amigdalectomizado. Sin alergias medicamentosas. Fumador 20 cigarrillos/día y hábito enólico moderado. Desconoce contacto previo con tuberculosis. En paro desde hacía 5-6 años, independiente para las actividades básicas diarias, sin deterioro cognitivo. Mantiene relaciones heterosexuales de riesgo.

El paciente ingresó en el hospital de primer nivel por astenia de 6 meses de evolución y pérdida de peso de hasta 20 kg. De forma intercurrente, desde



hacia meses, refería síndrome miccional tratándose en 2 ocasiones con anti-bioticoterapia sin mejoría clínica. Ingresó tras 4 días con fiebre de hasta 39°C, empeoramiento del síndrome miccional y dolor en hipogastrio.

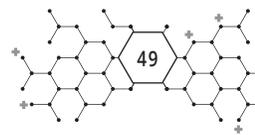
Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax observándose lesiones pulmonares múltiples bilaterales, destacando una masa en lóbulo superior izquierdo (LSI) con sospecha de neumonía infecciosa (TBC/micobacteria no TBC). Se inició tratamiento tuberculostático (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) de manera empírica y posteriormente se añadió linezolid y levofloxacino tras test de Mantoux, BAAR de esputos y cultivos de esputos negativos. Pese al tratamiento, persistió fiebre de alto grado a diario, empeoramiento clínico, sin mejoría analítica y empeoramiento radiológico. Se realizó PCR para TBC, que fue positiva, con resistencia a rifampicina. Se ajustó tratamiento, retirando rifampicina y linezolid. El perfil de resistencias se amplió dando como resultado, resistencia además a pirazinamida, isoniazida y etambutol, decidiéndose traslado a centro de segundo nivel, con importante linfopenia y anemia.

B) PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

B.1: MICROBIOLOGÍA:

- Cultivo para micobacterias: crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* con el siguiente perfil de resistencias obtenido en Hospital Morales Meseguer, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto de Salud Carlos III:

RESISTENTE	SENSIBLE
ISONIAZIDA	CICLOSERINA
QUINOLONAS	ETIONAMIDA
ETAMBUTOL	AMIKACINA
RIFAMPICINA	CAPREOMICINA
	LINEZOLID
	PAS



Resistencia fenotípica por método de las proporciones: resistente a isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomina, etambutol y ofloxacino; sensible a kanamicina, amikacina, capreomicina, PAS, linezolid, cicloserina y protionamida. Antibiograma por BD BACTEX™ mgIT™: similar al perfil anterior excepto con sensibilidad a etambutol y resistencia a levofloxacino y moxifloxacino.

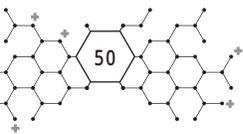
o Carga viral VIH

Sin mutaciones de resistencia

	Al ingreso	Tras 17 días	Tras 1 mes	Tras 2 meses	Tras 3 meses	Tras 4 meses
Carga VIH (copias/mL)	106.374,14 (log 5,03)	1.138,17 (log 3,06)	383,31 (log 2,58)	397,26 (log 2,60)	108,17 (log 2,03)	81,3 (log 1,91)
CD4+ (cel/mm)	26	91	-	178	188	203

B.2: PARÁMETROS ANALÍTICOS (BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICO) RELEVANTES:

	Al ingreso	2 semanas	1 mes	1 mes y medio	2 meses	2 meses y 3 semanas	3 meses	3 meses y 2 semanas	4 meses	4 meses y medio	5 meses
Creatinina (0,5-0,9 mg/dl)	0,45	0,75	0,47	0,73	0,87	0,94	0,9	0,79	0,9	0,88	1,05
Calcio (8,6-10 mg/dl)	2,6	8,6	8,8	9	8,3	9,3	9,3	9,6	9,6	9,3	
Magnesio (1,5-2,5 mg/dl)	-	-	1,5	1,7	1,6	1,1	0,9	1,3	1,5	1,9	1,8
Potasio (3,5-5,1 mg/dl)	-	-	4	4,4	5,7	3,9	5	4	3,8	3,9	-
Tirotropina (0,35-5,5UI/ml)	-	3,29	-	4,94	-	4,91	6,36	7,29	2,51	2,42	2,41
Hemoglobina (13,3-18 g/dl)	9,7	9	9,3	8,7	8,3	7,6	8,5	8,3	9	9	9,2
Bilirrubina (0,3-1,2 mg/dl)	0,6	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	0,9	0,2	0,2	0,1	0,2
ALT (10,2-40,2 UI/L)	43	28	25	22	26	24	22	25	24	30	31
AST (7,8-30 UI/L)	22	15	16	13	13	10	9	10	16	12	13
FA (1,8-30 UI/L)	133	165	107	111	99	88	95	90	96	89	86



B.3: OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- o TAC de tórax y abdomen Agosto-Septiembre: se observa consolidación pulmonar en LSI con cavitaciones internas en probable relación con TBC pulmonar.
- o Electromiograma (E mg):
Agosto (hospital primer nivel): normal.
Septiembre (tras un mes de tratamiento): Hallazgos congruentes con la existencia de polineuropatía axonal, de predominio sensitivo, en estadio agudo de evolución.

C) DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO:

Diagnóstico principal:

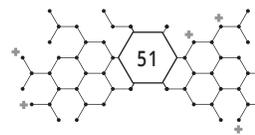
- Infección por VIH estadio C3
- Tuberculosis diseminada (pulmonar, pleural, y probablemente genitourinaria) por *Mycobacterium tuberculosis* preextensamente resistente.

Diagnóstico secundario:

- Polineuropatía axonal crónica sensitiva grave y motora leve.
- Anemia normocítica y normocrómica regenerativa multifactorial.

D) HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:

- 1. VIH ESTADIO C3:** Inicia Abacavir/lamivudina 600 mg/300 mg/día y dolutegravir 50 mg/día junto con profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg cada 12h tres veces por semana, en días alternos.
- 2. TUBERCULOSIS pre-extensamente resistente pulmonar, pleural y probablemente genitourinaria:** En el hospital de primer nivel recibió tratamiento tuberculostáticos de manera empírica con Rifampizina/isoniazida/ pirazinamida 120 mg/50 mg/ 300 mg, 5 comprimidos cada 24h y etambutol 400 mg 2 comprimidos cada 24h a lo que añaden posteriormente linezolid 600 mg/12h y levofloxacino 500 mg/12h.



Tras los resultados de los análisis de resistencia, el tratamiento se modificó a:

- Amoxicilina-clavulánico 500/125 mg 1c/8h v.o.
- Capreomicina 750 mg diario, reducida posteriormente a 1 dosis de lunes a viernes por hipomagnesemia IV.
- Linezolid 300 mg c/24h v.o.
- Cicloserina 250 mg c/12h v.o.
- Protionamida 250 mg c/12h v.o
- Bedaquilina 200 mg L-X-V v.o
- Clofazimina 100 mg c/24h v.o

3. SÍNDROME MICCIONAL IRRITATIVO/OBSTRUCTIVO junto a sospecha de TBC genitourinaria.

- Silodosina 8 mg 1 comprimido/día

4. POLINEUROPATÍA AXONAL SENSITIVA AGUDA: Desde su aparición, el dolor neuropático es muy intenso, de difícil control y con recursos terapéuticos limitados por la interacción farmacológica con dolutegravir y linezolid. El tratamiento se basó en:

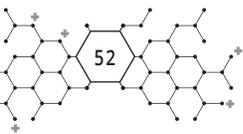
- Lacosamida 100 mg/12h comprimidos
- Fentanilo parches transdérmicos 25µg/ 72h
- Gabapentina 600 mg/8h comprimidos

5. SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE.

- Prednisona 1,5 mg/kg/día 2 semanas seguido de 0,75 mg/kg/día, durante dos semanas más.

6. EFECTOS ADVERSOS POR TOXICIDAD MEDICAMENTOSA:

- Neuropatía periférica, sensitiva grave y motora leve por linezolid, por lo que se decide reducir dosis hasta 300 mg/24h.
- Hipomagnesemia por capreomicina: se inician aportes de magnesio oral, administrados separadamente de dolutegravir (administrado 2 horas antes o 6 horas después), que finalmente son suspendidos por el riesgo de interacción y sustituidos por sulfato magnésico (6,09 mmol/ampolla de magnesio) IV cada 12h,
- Hipotiroidismo por protionamida tratado con levotiroxina 50mcg/día comprimidos.



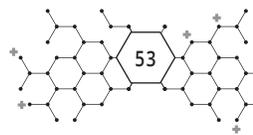
E) EVOLUCIÓN CLÍNICA:

Tras ingreso en el hospital de segundo nivel se reciben los informes definitivos de microbiología y de la muestra procesada en el Instituto de Salud Carlos III, que informa de *M. tuberculosis* multirresistente (MDR-TBC, pre XDR-TBC (extremadamente resistente)). Se comprobó que la cepa aislada presenta resistencia primaria a todos los fármacos de primera línea de tratamiento (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomycin) y a algunos fármacos de segunda línea de tratamiento (ofloxacino, moxifloxacino y levofloxacino), por lo que se decide optimizar el tratamiento de acuerdo al perfil de resistencias (meropenem, amoxicilina-clavulánico, capreomicina, linezolid, cicloseria y proionamida).

Se consultó además con urología que recomendó tratamiento con silodosina para los síntomas miccionales obstructivos.

A las 24-48h del ingreso el paciente comenzó con hipoestesia en manos y pies, hiperalgesia, apalestesia y disminución de la sensibilidad propioceptiva en extremidades inferiores, arreflexia rotuliana y aquilea con marcha atáxica y taloneante en relación con polineuropatía axonal sensitiva aguda que evolucionó a polineuropatía axonal sensitivo-motora crónica, sensitiva grave y motora leve, valorada por neurología, probablemente asociada a infección VIH o por toxicidad farmacológica por linezolid y en el contexto de paciente con etilismo crónico y desnutrición por el proceso infeccioso activo, con difícil control y con recursos terapéuticos limitados por interacción farmacológica con dolutegravir y linezolid. Finalmente se decide iniciar gabapentina, parches de fentanilo y lacosamida, y suspender linezolid durante un par de días decidiendo finalmente una reducción dosis hasta 600 mg 3 veces por semana y posteriormente a 300 mg/día al tratarse de un fármaco fundamental en el tratamiento antituberculoso.

A las dos semanas del inicio del tratamiento antirretroviral y antituberculoso el paciente comienza con fiebre, mayor anemia, empeoramiento de los infiltrados pulmonares e inflamación de la pared de la vejiga, pero ante broncoscopia, TAC toracoabdominal y cultivos microbiológicos, se concluye que el cuadro es compatible con empeoramiento paradójico de la tuberculosis en relación con síndrome inflamatorio de reconstitución inmune por lo que se añade al tratamiento prednisona, con mejoría clínica progresiva.



En el contexto de la polineuropatía previamente iniciada y ante la sospecha de un probable síndrome de Guillain-Barre, existiendo además la posibilidad de anemia aplásica pura por Parvovirus se pautaron inmunoglobulinas inespecíficas IV que fueron suspendidas por exantema durante la infusión. La reacción fue notificada por el Servicio de Farmacia al centro regional de farmacovigilancia.

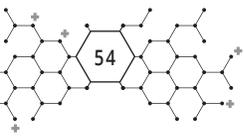
Por lo que ante el difícil control del dolor neuropático, se decide reducir la dosis de linezolid a 300 mg/ día, y ante la posibilidad de tener que suspenderlo, se añade bedaquilina 400 mg/día durante 14 días seguido de 200 mg/día Lu-Mi-Vi y clofacimina 100 mg/día.

La introducción de la bedaquilina al esquema de base, obligó a un seguimiento inicial y mensual de parámetros de nefrotoxicidad (iones, creatinina), hemoglobina y tirotropina, así como control de la función hepática y cardiológica mediante electrocardiograma.

Al segundo mes del tratamiento, la analítica muestra un aumento de la TSH, causado por el tratamiento con protionamida, decidiéndose iniciar tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Además se objetivó un descenso de los niveles séricos de magnesio provocado por pérdidas renales asociadas al tratamiento con capreomicina, por lo que se decide corregir con aporte de sales de magnesio orales pero que no permiten alcanzar niveles normales y obligan a instaurar en el tratamiento suplementos intravenosos de magnesio y reducir la administración de capreomicina a 5 días a la semana.

En líneas generales el paciente evolucionó lentamente. Se observó una rápida respuesta virológica al tratamiento antirretroviral, con disminución significativa de la carga viral desde el primer mes de tratamiento y con discreta recuperación inmune. La afectación tuberculosa pulmonar ha sido paucisintomática, predominando el síndrome miccional, comenzando a notar mejoría de los síntomas urinarios a partir del 2º-3º mes de tratamiento estando actualmente asintomático. Se realizaron controles microbiológicos de esputo mensuales, resultando negativos desde el 1º mes de tratamiento. Los niveles analíticos monitorizados y los controles del electrocardiograma se han mantenido dentro del rango de normalidad. Los síntomas derivados de la polineuropatía han experimentado una lenta pero progresiva mejoría. De forma paralela el paciente ha presentado una ganancia ponderal de 10 kg de peso.

El paciente continuó ingresado ante la necesidad de administración de antibiótico intravenoso.



F) DISCUSIÓN:

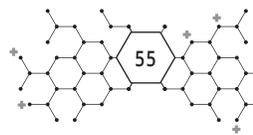
La combinación de TBC e infección por VIH sigue siendo uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial. La TBC es la novena causa de muerte en el mundo y la causa principal de mortalidad por agente infeccioso en pacientes con VIH. En 2016, se estimaron alrededor de 1.3 millones de muertes por TBC en personas VIH negativas y 374.000 muertes en pacientes coinfectados por VIH¹.

En España, según datos de la OMS² el 9% de los nuevos diagnósticos de TBC se producen en personas con infección por el VIH. Este dato supone una importante reducción sobre la proporción de personas con infección por VIH entre los nuevos casos de TBC registrados en la época previa a la utilización del tratamiento antirretroviral (TAR) combinado, con porcentajes en 1993-1994 de hasta el 36% en algunas regiones, lo que da idea del importante impacto del TAR sobre la coinfección².

Sin embargo, la problemática surge en la actualidad con la aparición de cepas de *Mycobacterium spp.* resistentes a diversos fármacos. En 2016, se dieron 600.000 nuevos casos con resistencia a la rifampicina, el medicamento de primera línea más eficaz, de los cuales 490.000 tenían TBC multirresistente (MDR-TBC)¹.

El tratamiento apropiado para MDR-TBC y XDR-TBC requiere la utilización de al menos 4 fármacos activos no utilizados previamente, incluyendo siempre que sea posible un fármaco de uso parenteral (aminoglucósidos, capreomicina) y con una duración que debe prolongarse hasta cumplir 18-24 meses de cultivos consecutivamente negativos³.

Sin embargo, no existen evidencias procedentes de ensayos clínicos aleatorizados que permitan establecer recomendaciones firmes sobre la mejor pauta de tratamiento en pacientes con MDR-TBC y XDR-TBC, ni la duración del mismo⁴. Por lo que el tratamiento de la MDR-TBC debe individualizarse, guiado por los resultados del test de susceptibilidad a fármacos de cada cepa, así como por el historial de fármacos antituberculosos utilizados por el paciente en el pasado. En estos casos existen diferentes regímenes de mayor duración que incluyen fluoroquinolonas, medicamentos inyectables (aminoglucósidos o capreomicina) y otros antibióticos orales o agentes quimioterápicos de segunda línea (cicloserina, ácido para-aminosalicílico, terizodona, linezolid, etcétera)⁵.

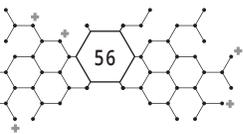


En este contexto apareció bedaquilina, el primer fármaco con un mecanismo nuevo para MDR-TBC surgido en los últimos 40 años. Se trata de una diarilquinolina que inhibe específicamente la adenosina 5'-trifosfato sintasa de *Mycobacterium tuberculosis*, y está indicada como parte de la terapia combinada en adultos con MDR-TBC pulmonar⁶, por lo que se debe combinar con al menos tres medicamentos frente a los cuales se haya demostrado la sensibilidad a la cepa del paciente in vitro. La duración total del tratamiento con bedaquilina es de 24 semanas y deberá administrarse vía oral con alimentos⁴.

La principal dificultad en el tratamiento adecuado simultáneo de la TBC y la infección por el VIH radica en las posibles interacciones medicamentosas. Estas son especialmente relevantes en el caso de las rifamicinas, por ser potentes inductores del sistema enzimático CYP3A4, implicado en el metabolismo de la mayoría de las familias de fármacos antirretrovirales. Como principio general, debe intentarse, siempre que se pueda, incluir rifampicina en el tratamiento de la TBC y usar un régimen antirretroviral con fármacos sin problemas de interacciones. Para el paciente que inicia TAR, la elección del régimen debe seguir las mismas normas que para la población sin TBC y debe incluir, por tanto, dos inhibidores análogos de la transcriptasa inversa y un tercer fármaco antirretroviral³. Dado que los pacientes con MDR-TBC no reciben rifampicina, el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente significativas se reduce marcadamente. Sin embargo, la superposición de toxicidades como la nefrotoxicidad, la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, los efectos secundarios psiquiátricos y la intolerancia gastrointestinal pueden limitar las opciones de co-tratamiento del VIH y la tuberculosis resistente a múltiples fármacos⁵.

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

- Tramitación de medicamentos extranjeros: Cicloserina (Helpocerin®), Protionamida (Pethea®) y Bedaquilina (Sirturo®).
- Elaboración del informe de solicitud de Bedaquilina (Sirturo®) para la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios y al laboratorio que lo comercializa.
- Revisión de interacciones, empleando la base de datos Lexicomp®, destacando dolutegavir+sales orales de magnesio, metamizol junto a linezolid



produciendo neutropenia, fentanilo con linezolid puede producir un síndrome serotoninérgico y el efecto depresor del sistema nervioso central al combinar gabapentina y fentanilo.

- Colaboración con el equipo médico en el manejo de las complicaciones derivadas de la toxicidad farmacológica: polineuropatía por linezolid, hipotiroidismo por protionamida e hipomagnesemia por capreomicina.
- Notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia de la reacción infusional con Inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas.

H) BIBLIOGRAFÍA:

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva, Switzerland: World healthOrganization. http://www.who.int/tb/publications/global_report/MainText_13Nov2017.pdf?ua=1 (Accesofebrero 2018)
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneva, Switzerland: World ealthOrganization. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html.
3. González-Martín J, García-García JM, AnibarroL, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2010;28(5):297.e1–297.
4. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA , Miró JM, Moreno S, et al. Recomendaciones de GESIDA/Secretaria del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2013;31:672- 84.
5. Informe de posicionamiento terapéutico de bedaquilina Sirturo®. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-bedaquilina-Sirturo-tuberculosis-pulmonar.pdf> IPT Bedaquilina (Sirturo®)
6. Ficha técnica Sirturo®. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf



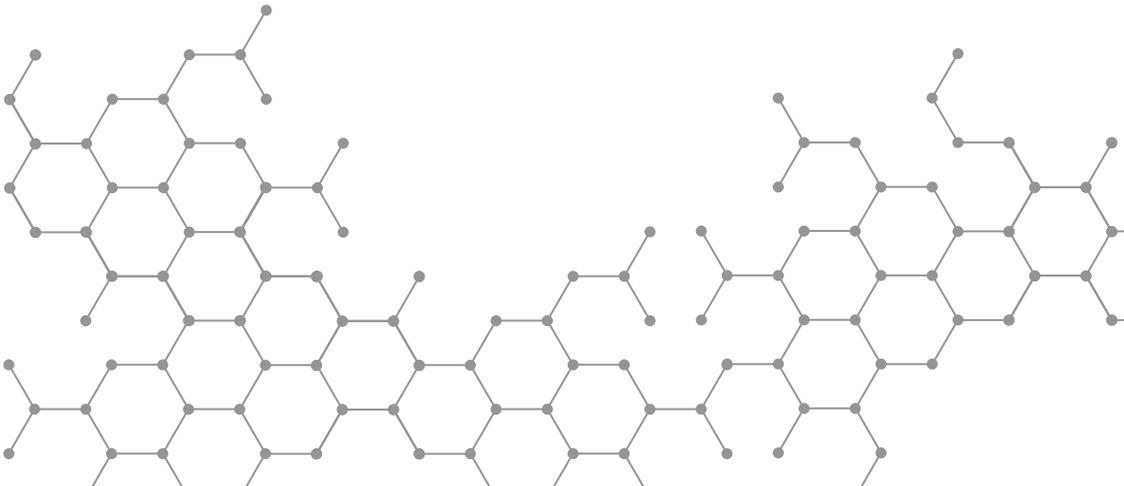
CASO
CLÍNICO

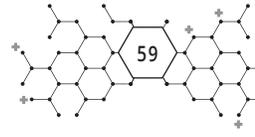
FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Teresa Alonso Domínguez
Iria Sánchez Martínez

Revisor: Consuelo García Motos

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia





FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Teresa Alonso Domínguez
Iria Sánchez Martínez

Revisor: Consuelo García Motos

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

ANTECEDENTES:

Paciente diagnosticada de fiebre mediterránea familiar (FMF) desde hace tres años. No alergias conocidas.

Madre con poliartritis seronegativa crónica y portadora de la mutación del gen MEFV (gen situado en el brazo corto del cromosoma 16 cuya mutación puede causar la fiebre mediterránea familiar).

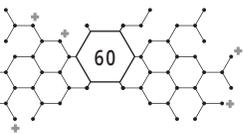
Dos mutaciones positivas heterocigóticas para la FMF: p.I640M y p.R653H

Desde hace 11 años sufre episodios recurrentes de fiebre de 2-5 días de duración (38,5 39,5°C) acompañados de artralgias en espalda, escoliosis y rash (lesiones maculares). Así como otras manifestaciones clínicas: úlceras orales, dolor abdominal, diarrea y artralgias periféricas.

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

VALORACIÓN AL DIAGNÓSTICO

— Datos analíticos de interés: Hb 11,5 g/L, GPT 76 U/L, GOT 92 U/L, PCR 0 mg/L, Ferritina 14ng/mL, FR (factor reumatoide) 0 U/mL.



- Estudio genético:
 - Mutación en heterocigosis codón 640 (exón 10).
 - Mutación en heterocigosis codón 653 (exón 10).
 - Estudio genético para el Síndrome Hiper-IgD (HIDS) negativo.
- Pruebas inmunológicas: ANA negativo y HLA B27 negativo.

VALORACIÓN A LOS 6 MESES TRAS EL DIAGNÓSTICO:

Pruebas complementarias:

Radiografía de tórax: estudio de tórax dentro de los límites de la normalidad.

Anticuerpos antitransglutaminasa IgA: 1,90 UI/ml.

Colonoscopia: exploración dentro de la normalidad.

Biopsia del colon e íleon: mucosa ileal con hiperplasia folicular linfoide. Mucosa de intestino grueso sin alteraciones relevantes.

Coprocultivo: flora habitual.

Bioquímica sanguínea:

- Glucosa: 75 mg/dL.
- Curva de glucosa: glucosa 30 min 121 mg/dL, glucosa 60 min 94 mg/dL y glucosa 120 min 86 mg/dL.

Exudado faríngeo/amígdala: positivo para *S. pyogenes* (grupo A)

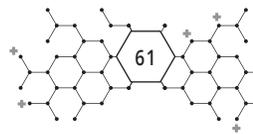
VALORACIÓN A LOS 12 MESES TRAS EL DIAGNÓSTICO:

Test de Quantiferon:

- IFN Gamma TB con antígeno TB: 0 UI/mL.
- IFN Gamma TB con mitógeno: 9,95 UI/mL.
- IFN Gamma TB sin estímulo: 0,03 UI/mL.

Producción de IFN gamma TB (método Quantiferon): negativo: La respuesta específica de producción de interferón gamma por linfocitos T tras estímulo antigénico específico con antígeno TB es negativa, aunque no presenta anergia, ya que es capaz de producir interferón gamma frente a un mitógeno convencional.

- Estudio genético:
 - HLA B27; B5: negativo.



— Pruebas complementarias:

Test de patergia: negativo (Enfermedad de Behçet: vasculitis).

Serología autoinmune: ANA1/80, A-ENA, AcAntifosfolípidos: negativos.

Calprotectina fecal: 231,0 $\mu\text{g/g}$. Valores de 50-250 $\mu\text{g/g}$ pueden ser representativos de un trastorno leve (se sugiere repetirla determinación o realizar otras pruebas diagnósticas adicionales).

VALORACIÓN A LOS 3 AÑOS Y MEDIO TRAS EL DIAGNÓSTICO:

— Estudio genético: mutación R92Q en heterocigosis en el gen asociado al Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor de TNF (TRAPS).

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO:

- Fiebre mediterránea familiar.
- 3 años después se diagnostica definitivamente de Fiebre periódica hereditaria asociada al receptor de TNF.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:

Al diagnóstico

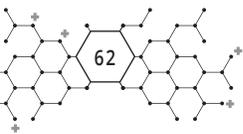
Inicio de tratamiento tras acudir a su hospital de referencia con episodios de fiebre y dolor articular:

— Tratamiento: colchicina 1 mg/12h voy omeprazol 20 mg/24hvo.

A los 6 meses

Intolerancia y eficacia parcial a colchicina: diarrea (7-10 deposiciones), enfermedad activa con 2-3 brotes/mes con rigidez nuca, fiebre de 2-3 días, mialgias generalizadas, artritis en miembros inferiores (MMII) e impotencia funcional, lesiones cutáneas tipo foliculitis.

— Plan actuación: espaciamiento de la dosis de colchicina 0,5 mg/8hvo.



A los 7 meses

Continúa con intolerancia a la colchicina.

- Tratamiento: talidomida 50 mg/24hvo+ colchicina 0,5 mg/12h voduante 2 semanas seguidos de talidomida 100 mg/24hvo + colchicina 0,5 mg/24hvo.

A los 8 meses

A pesar de haber desaparecido la diarrea y dolor abdominal, se plantea la suspensión de colchicina y talidomida por resistencia y cambio de diana terapéutica (anti-TNF). Ante la negativa por parte de la paciente del cambio de tratamiento e inicio con anti-TNF, se mantiene el mismo tratamiento.

A los 24 meses

Suspensión del tratamiento con talidomida por ineficacia.

- Tratamiento: colchicina 1,5 mg/24hvo, naproxeno 500 mg/12 h vo, omeprazol 20 mg/24hvo, dexametasona 4 mg/24 h vo. Si precisa paracetamol 1 g/8 h o metamizol 575 mg/8h.

A los 25 meses

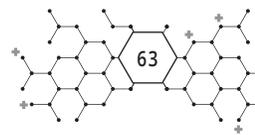
Se plantea de nuevo el cambio de diana terapéutica e iniciar tratamiento con un anti-TNF. Teniendo en cuenta que la paciente además de FMF presentaba cuadro clínico de posible enfermedad inflamatoria abdominal, se le informa del tratamiento con adalimumab 40 mg/2 semanas, que acepta y firma consentimiento informado, junto con:

- Naproxeno 500 mg: 1-0-1
- Omeprazol 20 mg /24h
- Colchicina 0,5 mg 1-0-0
- Si precisa Paracetamol 1g/ 8 h o metamizol 575 mg/8h

A los 3 años

Brote de su enfermedad con febrícula dos días de duración, rash folicular, dolor abdominal y diarrea.

- Tratamiento: Continúa en tratamiento con adalimumab 40 mg/2 semanas sc. Continúa con naproxeno 500 mg/12 h vo, omeprazol 20 mg/24



hvo, Prednisona 10 mg 3 días, 5 mg 3 días, colchicina 0,5 mg 1-0-0, Pregabalina 75: 0-0-1. Si precisa paracetamol 1 g/8 h o metamizol. 575 mg/8h

Tras un años con adalimumab

Tras 1 año con adalimumab: brotes inflamatorios, cuadros febriles y diarrea. Se suspende el tratamiento.

— Tratamiento: Inicio de tratamiento con anakinra 100 mg/24 h sc. Resto de tratamiento igual.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente diagnosticada de FMF desde hace 3 años. El diagnóstico se basa en la detección de dos mutaciones positivas heterocigóticas para la FMF: p.I640M y p.R653H. Tras su diagnóstico, según recomendaciones en guías clínicas, inicia tratamiento con colchicina 1 mg/12h.

A los 4 meses, la paciente acude a consulta por presentar de 2-3 brotes de diarrea al mes (7-10 deposiciones); fiebre de 2-3 días, mialgias generalizadas, artritis en miembros inferiores e impotencia funcional y lesiones cutáneas tipo foliculitis.

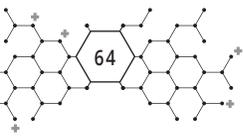
Ante la intolerancia y la falta de eficacia a la colchicina, se plantean distintas opciones de tratamiento:

- Reducción de dosis de colchicina y cambio de pauta espaciandola tomas de colchicina para mejorar la tolerabilidad de la misma.
- Inicio de tratamiento con medicamentos biológicos: anti-TNFy/o alfa-I-FN para las crisis.
- Inclusión en un ensayo clínico con talidomida.

Finalmente, se decide cambiar la pauta de colchicina, a 0,5 mg/8hvo, mientras se valoran las otras dos opciones.

Pasado un mes, se le cita en consulta, presentado los mismos síntomas sin mejoría alguna del cuadro sintomático. Tras la negativa de la paciente respecto al inicio del tratamiento biológico, se decide su inclusión en un ensayo clínico con talidomida.

Inicio de talidomida 50 mg/24hvo + colchicina 0,5 mg/12hvo durante 2 semanas seguidos de talidomida 100 mg/24hvo + colchicina 0,5 mg/24hvo.



Tras 2 años después del diagnóstico, acude a consulta por presentar brotes de lesiones pustulosas que coinciden con empeoramiento articular y diarrea crónica. Teniendo en cuenta el curso atípico de la enfermedad, y los síntomas digestivos, tales como la diarrea crónica que ha presentado la paciente durante toda su enfermedad se cursa una interconsulta a digestivo, para descartar cualquier enfermedad digestiva.

Pruebas realizadas:

- **Colonoscopia y biopsia** para descartar Enfermedad de Crohn.
- **Radiografía y Resonancia Magnética** para descartar displasia femoro-patelar.

Ante los resultados negativos de ambas pruebas, se decide suspender el tratamiento con talidomida y se mantiene con colchicina para que remitan los síntomas y citar en un mes.

Un mes tras la suspensión del tratamiento, la paciente continúa con síntomas atípicos de la FMF. Antes de iniciar un nuevo tratamiento, se decide descartar patologías con sintomatología similar, tales como la Espondiloartritis indiferenciada. Para ellos, se realizan las siguientes pruebas:

- Prueba genética HLA B27; B5 (negativo)
- Test de patergia: negativo (Enfermedad de Behçet: vasculitis).
- Serología autoinmune: ANA1/80, A-ENA, Ac Anti fosfolípidos: negativos.

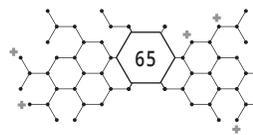
Plan de actuación: Continúa con colchicina 1,5 mg/24 h vo +AINES

Ante la sospecha de espondilo artritis indiferenciada y posible enfermedad inflamatoria intestinal, inicia tratamiento biológico con adalimumab. Después de 1 año de tratamiento con adalimumab, la paciente presenta brotes inflamatorios, cuadros febriles, disnea y expectoraciones.

Con el fin de descartar enfermedad asociada, se realizan las siguientes pruebas genéticas:

Pruebas genéticas: Mutación (p.Arg92Gln) en heterocigosis en el exón 4 del gen TNFRSF1A asociado al síndrome periódico asociado al receptor TNF-TRAPS

Prueba genética que resulta positiva. Ante estos resultados se procede a la suspensión adalimumab e inicio de anakinra: 100 mg/día vía subcutánea, que según datos de casos clínicos publicados resulta más eficaz en el caso de que se presenten ambas patologías.



DISCUSIÓN

La FMF pertenece al grupo de las fiebres periódicas hereditarias, que se caracterizan por presentar episodios febriles recurrentes y auto limitados con poliserositis, sinovitis y manifestaciones cutáneas¹.

Las fiebres periódicas son entidades autoinflamatorias, un grupo de enfermedades no infecciosas, sin sustrato autoinmune, ni asociado a inmunodeficiencias.

El tratamiento de la FMF contempla varios objetivos: el alivio sintomático, la prevención y el tratamiento de los ataques agudos y evitar la aparición de amiloidosis secundaria. El fármaco de elección es, de manera clásica, la colchicina².

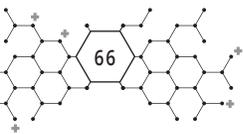
La colchicina ha demostrado en estudios aleatorizados ser eficaz en la prevención de ataques de la enfermedad³. Además de reducir el número de agudizaciones, disminuye la intensidad de éstas. La dosis varía desde 1 mg a 3 mg/día. Una vez iniciados los síntomas, la colchicina no es tan eficaz. En estos casos se recomienda la utilización de antiinflamatorios no esteroideos.

A pesar de su eficacia, la resistencia a la colchicina ocurre en torno al 13% de los pacientes con FMF y viene definida por 2 o más brotes al mes, con dosis máximas terapéuticas. En el caso de nuestra paciente, presentó síntomas de intolerancia tales como la diarrea, enfermedad activa con rigidez de nuca, fiebre de 2-3 días, mialgias generalizadas, artritis en MMII con impotencia funcional y lesiones cutáneas tipo funiculitis, que obligó a reducir la dosis y espaciar las tomas.

Como opciones de tratamiento para los pacientes que no responden a tratamiento tenemos: el alfa- INF , la talidomida, etanercept o anakinra⁴.

Nuestra paciente, tras presentar repetidos brotes de intolerancia, se procedió a la combinación de colchicina con talidomida; suspensión de la misma por adalimumab y finalmente por tratamiento con anakinra.

Anakinra es un fármaco que neutraliza la actividad biológica de la interleucina-1 α (IL-1 α) e interleucina-1 β (IL- β) al inhibir por mecanismos competitivos su unión al receptor de tipo I de la interleucina (IL-1R1) la cual es una citosina pro-inflamatoria, que interviene en la inflamación sinovial y que se encuentra en el plasma y líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide⁵. Sus usos aprobados en España son el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no han respondido bien a la administración de metotrexato solo.



El tratamiento con anakinra en pacientes con FMF se tolera bien en la mayoría de los pacientes y ha demostrado ser una opción terapéutica útil, eficaz y segura siendo el efecto adverso más frecuente las reacciones en el punto de inyección.

En el caso de nuestra paciente se solicitó, al igual que se hizo con el adalimumab, a la Comisión Regional, previo consentimiento informado de la paciente, su uso para el tratamiento de la FMF, como fármaco fuera de indicación, resultando ser un fármaco eficaz para el tratamiento de esta patología⁶.

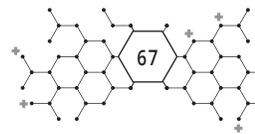
Actualmente la paciente continua en tratamiento con anakinra y clínicamente controlada.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

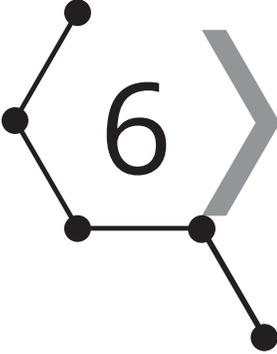
- Participación en la evaluación de selección del tratamiento dentro de la subcomisión de tratamientos biológicos del servicio de reumatología.
- Informe farmacoterapéutico a la dirección médica y a la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica para la aprobación de adalimumab y posteriormente anakinra, como uso en indicaciones distintas a las autorizadas en ficha técnica.
- Validación de pauta y esquema del tratamiento.
- Dispensación e información del tratamiento biológico a la paciente en la consulta de pacientes externos del servicio de farmacia.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia, seguridad y efectos secundarios en colaboración con facultativo responsable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garzón Fernando, Raggio Víctor. Fiebre mediterránea familiar: una afección frecuentemente subdiagnosticada. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2006 Sep [citado 2017 Dic 02]; 22(3): 231-235. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168803902006000300011&lng=es.



2. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644–51.
3. Ferris Villanueva E.,García Coronel M., Guerrero Bautista R. Uso de anakinra en un caso de fiebre mediterránea familiar *FarmHosp.*, 38 (2014), pp. 446-448 <http://dx.doi.org/10.7399/fh.2014.38.5.7555>Medline
4. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. [enlinea].*Cell* 1999[acceso 20/05/2013];97(1):133-44.
5. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M et al A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: a nationwide multi-center retrospective observational study. *Front Pharmacol* 7:380, doi:10.3389/fphar.2016.00380
6. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:19.



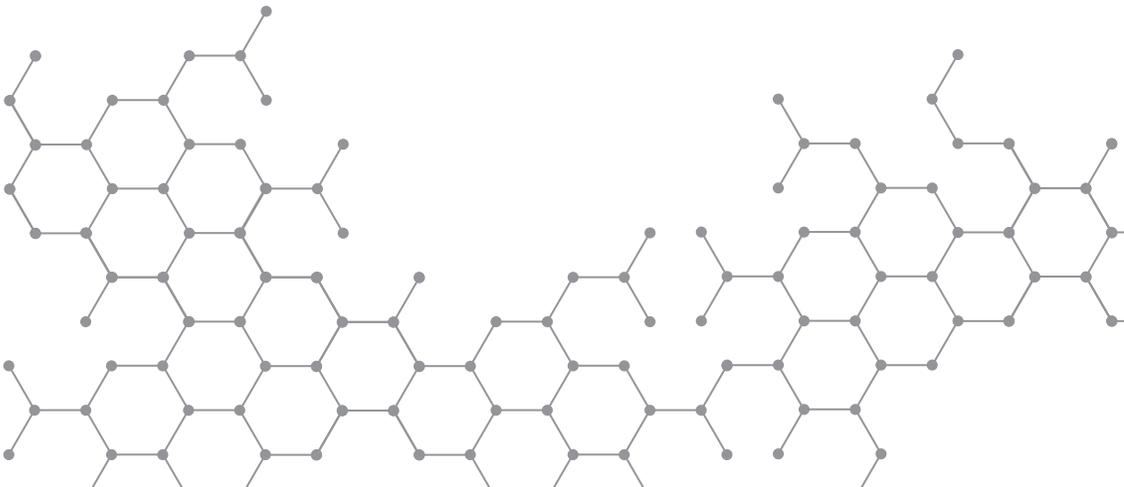
CASO
CLÍNICO

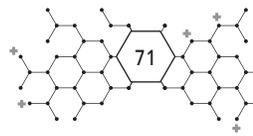
PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE:
TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL ATAQUE
AGUDO

Autores: María Onteniente Candela.
Mayte Gil Candel

Revisor: Carmen Caballero Requejo

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia





6 CASO CLÍNICO

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL ATAQUE AGUDO

Autores: María Onteniente Candela.

Mayte Gil Candel

Revisor: Carmen Caballero Requejo

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

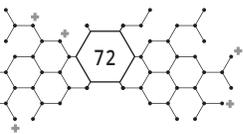
ANTECEDENTES

Paciente varón de 38 años, sin antecedentes médicos de interés, daltónico, fumador de un paquete de cigarrillos al día y sin hábito enólico. Sin tratamiento farmacológico e independiente para las ABVD.

Acude al Servicio de Urgencias (SU) por dolor intenso en hipocondrio derecho irradiado en cinturón a fosa renal derecha de 20 días de evolución.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

El paciente es diagnosticado en dos ocasiones en el SU de cólico renoureteral derecho con infección del tracto urinario y dado de alta a domicilio con analgesia y antibioterapia sin necesidad de ingreso hospitalario en ninguno de los casos. A pesar de completar los dos ciclos de tratamiento no presenta mejora de la clínica y vuelve al SU con reagudización del dolor en fosa renal derecha, hiporexia intensa, náuseas, vómitos y orina rojiza.



• **PRUEBAS DE VALORACIÓN SUBJETIVA:**

- Dolor abdominal que se inicia en hipocondrio-flanco derecho y se irradia a fosa ilíaca y región periumbilical
- Náuseas, vómitos
- Astenia
- Hiporexia
- Disuria
- Orinas rojizas

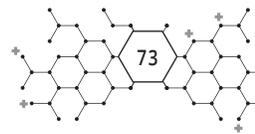
• **PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA:**

• EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Consciente y orientado. Buen estado general
- TA: 105/70
- FC: 68 lpm
- Tª: 36,6°C
- Discretamente diaforético
- Auscultación cardiopulmonar normal
- Abdomen: blando y depresible, levemente hipoperistáltico en flanco-fosa ilíaca derechos con dolor en hipocondrio derecho a la palpación, sin signos de irritación peritoneal
- Sin focalidad neurológica

• VALORES ANALÍTICOS:

Tabla 1. Resultados hemograma al ingreso.		
VR: Valor de referencia		
HEMOGRAMA		
PARÁMETRO	VALOR	VR
Hb	16,7 g/dL	14-18 g/dL
Hto	48,4%	42-52%
VCM	94 fL	80-94 fL
Leucocitos	6,83 x10 ³ /μL	4,8-10,8 x10 ³ /μL
Plaquetas	205 x10 ³ /μL	130-400 x10 ³ /μL



**Tabla 2. Resultados bioquímica al ingreso.
VR: Valor de referencia**

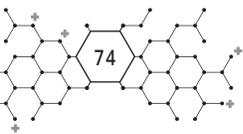
BIOQUÍMICA		
PARÁMETRO	VALOR	VR
Glucosa	97 mg/dL	70-110 mg/dL
Urea	32 mg/dL	15-50 mg/dL
Creatinina	0,9 mg/dL	0,6-1,3 mg/dL
Na	140 mmol/L	135-148 mmol/L
K	4 mmol/L	3,6-5,2 mmol/L
Amilasa	118 U/L	25-115 U/L
GPT	90 U/L	0-41 U/L

**Tabla 3. Resultados análisis de orina al ingreso.
VR: Valor de referencia**

ORINA		
PARÁMETRO	VALOR	VR
pH	7	5-8
Leucocitos	(-)	(-)
Eritrocitos	25 eri/ μ L	(-)
SEDIMENTO		
Eritrocitos	12-18	
Gérmenes	Moderados	

• EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- ECG: normal
- Rx tórax-abdomen: sin cardiomegalia, masas ni infiltrados.
- Ecografía abdominal: sin evidencia de lesiones focales ni signos ecográficos de colecistitis aguda. Nódulo de 2cm en cortical de riñón derecho. Ante este hallazgo se decide ingreso del paciente a cargo de Medicina Interna para estudio de un posible cáncer renal.
- Uro-TAC: Quiste hiperdenso renal derecho que puede corresponderse con quiste hemorrágico y que únicamente requiere control evolutivo con ecografía periódica por parte de Urología.



El resultado del Uro-TAC descarta el cáncer renal, pero, a pesar de la administración de analgesia intravenosa, el paciente sigue con dolor, que se hace difuso, de ambos flancos y fosas ilíacas pero con predominio derecho y con orinas rojizas con grado variable de dilución durante los días de ingreso.

Por este motivo, se realiza el Test de Hoesch y la exposición a la lámpara de Wood de la orina, ambos positivos y se solicita la medición de porfirinas totales, coproporfirinas, uroporfirinas, ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) en orina de 24h (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados porfirinas en orina 24h. VR: Valor de referencia

ORINA 24H		
PARÁMETRO	VALOR	VR
Volumen de orina 24h	1450 mL	500-2400 mL
Porfirinas totales	1376,9 mcg/24h	0-180 mcg/24h
Uroporfirinas	993 mcg/24h	0-60 mcg/24h
Coproporfirinas	383,7 mcg/24h	0-160 mcg/24h
ALA	13,5 mg/24h	1-7,5 mg/24h
PBG	20,80 mg/24h	0,01-3,40 mg/24h

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

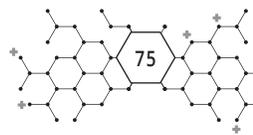
- **DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:** Debut de porfiria aguda.

Ante lo cual se realiza diagnóstico a nivel genético-molecular, que confirma la existencia de la alteración genética c.669_698del en el gen HMBS. Por tanto, se trata de un *debut de porfiria aguda intermitente*.

- **DIAGNÓSTICO SECUNDARIO:** Quiste hemorrágico renal

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Una vez confirmado el diagnóstico de porfiria aguda con el Test de Hoesch se inicia tratamiento con:



- **Hemina** 250 mg iv cada 24h: se administra un ciclo de cuatro días consecutivos, pero ante la persistencia de síntomas se repite el ciclo, por lo que se administra al paciente un total de ocho dosis de 250 mg. Siguiendo recomendaciones de ficha técnica, se canaliza una vía periférica de gran calibre en el antebrazo y se administra en 100 mL de suero fisiológico 0,9%; sin embargo, el segundo día de tratamiento, el paciente presenta una intensa flebitis antecubital que se asocia a la administración por vía periférica y se decide canalización de vía central. El día +8 el paciente sigue con tumefacción y presenta un cordón indurado en la vena braquial derecha, por lo que se solicitan niveles de Dímero D y una ECO doppler:
- **Dímero D:** 5659 ng/mL (positivo > 500)
- **ECO doppler:** Trombosis venosa profunda (TVP) en vena braquial derecha

Ante el diagnóstico de TVP se inicia tratamiento con **enoxaparina** 60 mg subcutánea cada 24h.

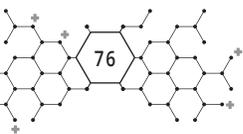
Paralelamente, se decide administrar el segundo ciclo de hemina en albúmina humana al 20%.

- 1500 mL de **SG 10%** en perfusión intravenosa (IV) de 24h con progresión a **dieta rica en hidratos de carbono** según tolerancia del paciente.
- **Paracetamol** 1g IV cada 8h para el dolor abdominal
- **Cloruro mórfico** 1/3 de ampolla IV de rescate
- **Lorazepam** 1 mg vía oral (VO) si precisa
- **Lactulosa** 10g VO cada 8h

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Una vez confirmado el diagnóstico de ataque agudo de porfiria se inicia tratamiento específico.

Tras la administración de dos ciclos completos de hemina IV (ocho dosis), el paciente presenta una clara mejoría clínica sin nuevos episodios de porfiria, disminución progresiva del dolor hasta desaparición y normalización de la exploración abdominal.



A su vez, presenta una disminución franca del dímero D (Tabla 5):

Tabla 5. Valores dímero D			
DÍMERO D			
Día +8	Día +10	Día +13	Día +17
5.659 ng/mL	3.226 ng/mL	1.921 ng/mL	1.340 ng/mL

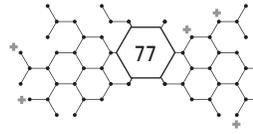
Ante estos datos, el paciente es dado de alta a domicilio a los 37 días de ingreso para seguimiento ambulatorio con el siguiente tratamiento:

- Dieta variada, equilibrada y evitando ayuno prolongado
- Abstención de tabaco y alcohol
- Consultar con médico responsable antes de iniciar cualquier medicación (se facilita la dirección web de la European Porphyria Network en la que hay publicadas dos listas de fármacos seguros y contraindicados respectivamente en la porfiria)¹.
- Enoxaparina 60 mg subcutánea cada 24h durante tres meses
- Paracetamol en caso de dolor

Durante los seis meses siguientes al alta, el paciente presenta cuatro nuevos ataques de porfiria aguda con empeoramiento progresivo de los síntomas (el dolor pasa a ser de tipo neuropático y se producen episodios de parestesias en dedos de las manos además de convulsiones), tres de los cuales requieren hospitalización para administración de hemina iv y la prescripción de oxicodona/naloxona a dosis ascendentes y gabapentina para el dolor, así como diazepam en caso de aparición de convulsiones.

Ante la recurrencia de brotes agudos a pesar del control de los posibles factores desencadenantes (el paciente refiere haber dejado de fumar) se decide la administración de hemina 250 mg iv en albúmina semanal en régimen profiláctico y la monitorización periódica de niveles de PBG y ALA en orina de 24h.

Actualmente, el paciente ha recibido alrededor de 72 dosis de hemina intravenosa en 18 meses, administradas de forma semanal. Durante este período de tiempo ha presentado nueve crisis de porfiria y refiere haber vuelto a fumar, aunque en menor cantidad (cinco cigarrillos al día). Seis de los brotes han requerido ingreso hospitalario con administración de un ciclo de hemina en cada



uno de ellos y tres se resolvieron en el SU con medidas generales; además, ha presentado cifras de Na^+ en el límite bajo de la normalidad en los últimos ingresos (130-134 mmol/L), cifras elevadas de PBG y ALA persistentes (sin llegar a alcanzar la normalidad entre las crisis) y está en seguimiento por el Servicio de Psiquiatría por cuadros de depresión relacionados con la enfermedad.

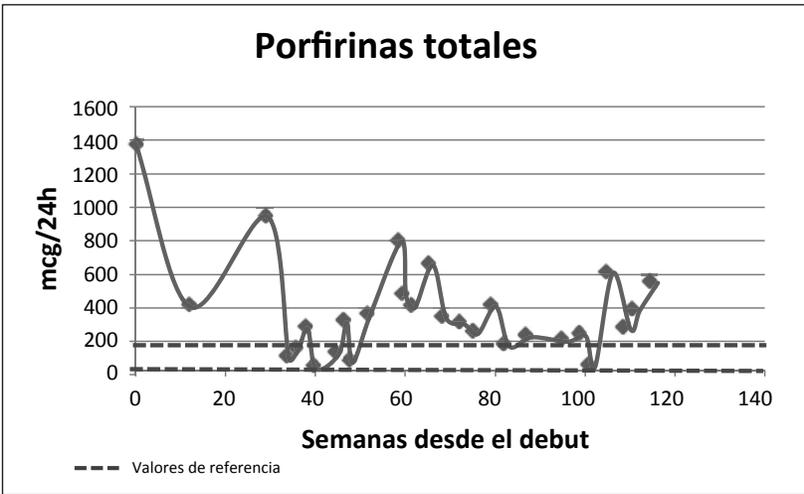


Gráfico 1. Valores de porfirinas totales

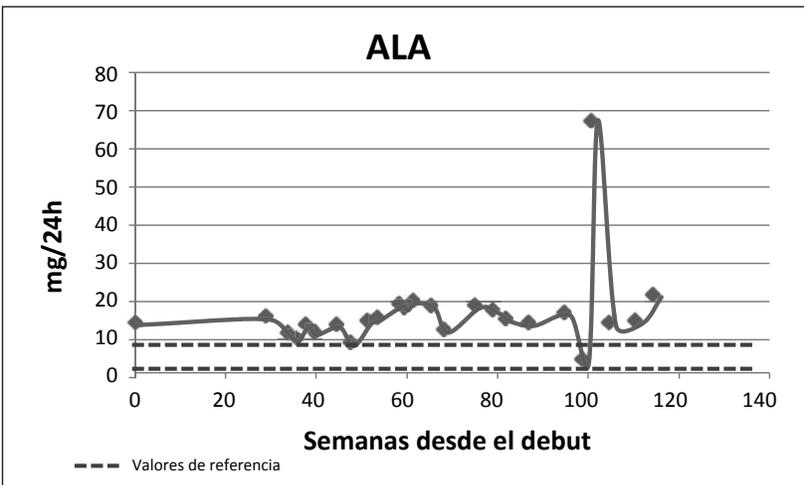


Gráfico 2. Valores de ácido aminolevulínico (ALA)

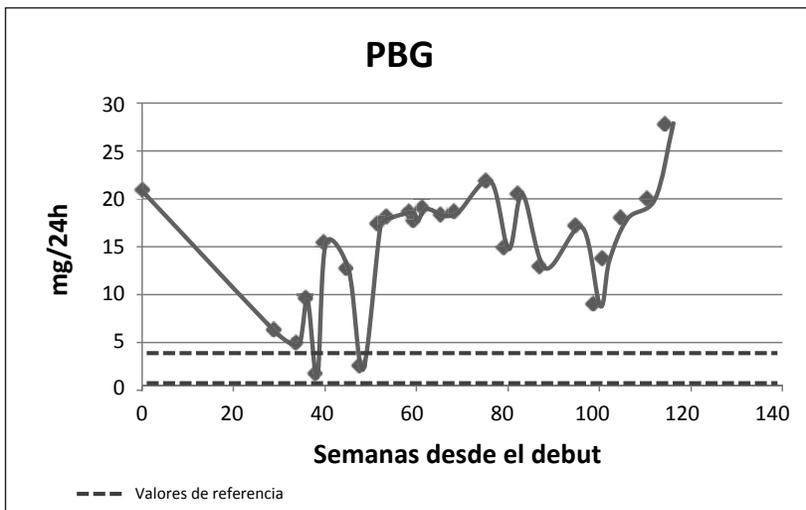
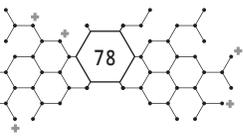


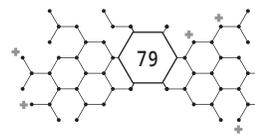
Gráfico 3. Valores de porfobilinógeno (PBG)

DISCUSIÓN

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad metabólica hereditaria producida por el déficit en la actividad de la enzima hidroximetilbilano sintasa (HMBS) en la biosíntesis del grupo hemo, necesario para una gran variedad de hemoproteínas como la hemoglobina, la mioglobina y las enzimas del CYP450². Está considerada enfermedad rara, su prevalencia en Europa es de 5,4 casos por millón de habitantes y en la Región de Murcia, aunque no se dispone de datos oficiales, se estima que esta prevalencia se multiplica por diez debido a la presencia de la mutación fundadora 669_698 del en el gen HMBS, responsable de la mayoría de casos³. Tiene una herencia autosómica dominante y muestra una penetrancia clínica baja, del 10-20%, por lo que la mayoría de los casos no sufren crisis².

Suele manifestarse en mujeres y después de la pubertad con crisis neuropsiquiátricas ocasionales asociadas a la acumulación de precursores de porfirina, como el ALA y el PBG que son liberados del hígado a la circulación sistémica como consecuencia de la inducción del enzima hepático ALA-sintetasa².

Diversos factores juegan un importante papel como precipitantes en los ataques de PAI:



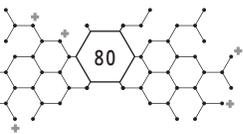
- Fármacos: son los factores implicados con mayor frecuencia, la mayoría por tener la capacidad de inducir la actividad de la ALA-sintetasa en el hígado a través de la inducción del CYP450.
- Factores nutricionales: dietas hipocalóricas o el ayuno prolongado pueden aumentar la excreción de precursores de porfirinas ya que el ayuno estimula la activación de la Hemo-1-oxigenasa y la hipoglucemia induce una mayor actividad de la ALA-sintetasa.
- Tabaco: los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el humo de los cigarrillos son inductores del CYP450 hepático.
- Alcohol: se aconseja que aquellos pacientes portadores de mutaciones del gen HMBSeviten tomar alcohol.
- Infecciones, cirugía y estrés: Debido al estrés metabólico y a las alteraciones nutricionales que conllevan.
- Cambios hormonales: las crisis en mujeres en edad fértil a menudo aparecen en la fase lútea del ciclo menstrual, por lo que la progesterona podría estar involucrada⁴.

Tras la revisión de los antecedentes del paciente, los principales factores desencadenantes de las crisis serían el tabaco y una posible dieta desequilibrada, por lo que las recomendaciones en este sentido son fundamentales.

La crisis aguda de PAI ocasiona un síndrome clínico de alto riesgo si no se establece el diagnóstico en las fases iniciales. Se presenta con:

- Sintomatología neurovisceral: dolor abdominal, vómitos y estreñimiento.
- Neuropatía periférica ascendente: debilidad progresiva y simétrica con parestesias con predominio del déficit motor sobre el sensitivo.
- Síntomas psiquiátricos: irritabilidad, agitación, psicosis aguda, manía, alucinaciones, convulsiones, encefalopatía y coma.
- Puede presentarse con leucocitosis y/o discreto ascenso de las transaminasas y de la bilirrubina indirecta.
- En el 30% de los casos puede producir hiponatremia severa⁴.

Estas manifestaciones clínicas son inespecíficas por lo que, a menudo, el diagnóstico se retrasa² (en este caso se diagnosticó al paciente de cólico renal en dos ocasiones, lo que retrasó el diagnóstico definitivo alrededor de dos me-



ses). Cabe destacar que durante la crisis la excreción aumentada de porfirinas por la orina, le da una coloración pseudocolúrica que se oscurece aún más cuando se acidifica ligeramente y se expone a la luz solar durante unas horas⁴.

Su diagnóstico debe abordarse desde el punto de vista bioquímico-molecular, en tres niveles diferentes que deben realizarse de modo secuencial:

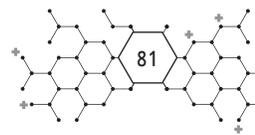
- Evidenciar la presencia de los precursores y/o porfirinas, principalmente en orina, mediante la observación directa de una muestra de orina reciente bajo un lámpara de fluorescencia (lámpara de Wood); la realización del Test de Hoesch (procedimiento rápido que produce el inmediato cambio de color de la orina a un tono rosáceo en contacto con el reactivo de Ehrlich) y el análisis de porfirinas totales, los precursores (ALA y PBG) y las diferentes porfirinas fraccionadas en una muestra de orina de 24 horas recogida en condiciones de refrigeración a 4°C y protegida de la luz .
- Cuantificar la actividad enzimática específica responsable del acúmulo de porfirinas y precursores para el diagnóstico diferencial.
- Analizar el gen que codifica la enzima alterada mediante PCR⁴.

En los pacientes ya diagnosticados de PAI, los brotes recurrentes son, generalmente, similares en calidad, aunque de severidad variable, y, en estos casos, el diagnóstico es principalmente clínico, como ocurre en este paciente, en el que, exceptuando alteraciones bioquímicas y electrolíticas, en las repetidas crisis se presentaba la sintomatología típica descrita anteriormente.

Una vez establecido el diagnóstico, el objetivo del tratamiento es frenar el ataque y proporcionar una estrecha monitorización hasta que éste se resuelva, por lo que el ingreso hospitalario suele ser necesario⁵.

Los tratamientos del brote agudo de PAI consisten en:

- Suprimir la actividad hepática de la ALA sintetasa:**
 - **Hemina iv:** 3-4 mg/kg (dosis máx. 250 mg) como dosis única diaria durante cuatro días consecutivos, pero si los síntomas no ceden podría repetirse durante cuatro días más, como fue el caso de este paciente. Según ficha técnica debe administrarse diluida en suero fisiológico 0,9% a través de una vía periférica de gran calibre o una



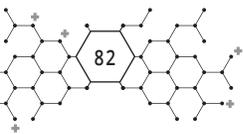
vía central para evitar la flebitis⁶. Existen estudios que demuestran que su dilución en albúmina humana al 20% estabiliza la preparación y reduce la formación de productos de degradación relacionados con la aparición de flebitis y TVP en el lugar de infusión⁷. En este caso se decidió seguir estas recomendaciones y las dosis de hemina se prepararon en el Servicio de Farmacia en la cabina de flujo laminar horizontal (CFLH).

— Aporte elevado de **carbohidratos** (300-500g/día): suero glucosado y, si es posible, a través de la dieta.

- **Tratamiento sintomático:**

- Dolor: analgésicos opioides
- Manifestaciones neurológicas: benzodiacepinas, gabapentina...
- Estreñimiento: laxantes osmóticos
- Electrolitos para corregir las posibles alteraciones

Los ataques agudos recurrentes de PAI (cuatro o más crisis en un año que requieren ingreso hospitalario) afectan a alrededor del 5% de los pacientes diagnosticados. Estos brotes pueden ocasionar neuropatía progresiva, dolor crónico, fracaso renal y un aumento del riesgo de presentar cáncer hepático, hecho que se traduce en serias dificultades para el paciente en las actividades de su vida cotidiana⁵. En este sentido, además del abordaje de los factores nutricionales y de estilo de vida, existen estudios con varios grupos de pacientes en los que la administración de hemina profiláctica 1 ó 2 veces por semana ha demostrado la reducción de episodios de ataque agudo y de la severidad de los mismos, aunque no exenta de efectos adversos^{5,8}. Este hecho supone el uso del fármaco en condiciones diferentes a las incluidas en ficha técnica y, según la evidencia, podría ser apropiado en pacientes que presenten crisis recurrentes graves a pesar de las medidas preventivas clásicas. En el caso de nuestro paciente, la administración semanal de hemina en régimen profiláctico no parece estar resultando efectivo, como demuestran las repetidas crisis y los niveles elevados de forma constante de porfirinas en orina. Ante las frecuentes hospitalizaciones, la falta de respuesta a la hemina y los síntomas neuropáticos podría plantearse el trasplante hepático, que ha resultado ser efectivo en algunos pacientes con estas mismas características^{2,5}.



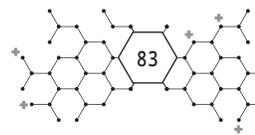
RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

Se trata de un paciente diagnosticado de PAI con ataques recurrentes que, aunque solo ocurren en un 5% de casos, requieren un diagnóstico precoz y hospitalización ya que, en muchas ocasiones, pueden poner en riesgo la vida del paciente. Conocer el abordaje terapéutico es fundamental y, en este sentido el farmacéutico juega un importante papel. En este caso, el farmacéutico intervino mediante:

- Preparación de hemina intravenosa, tanto de las dosis administradas en los ingresos hospitalarios como de las dosis semanales administradas en Hospital de Día Médico, y la correspondiente revisión bibliográfica acerca de la estabilidad, y la administración en albúmina humana al 20%.
- Revisión del tratamiento, tanto crónico como durante el ingreso, con el fin de detectar cualquier fármaco contraindicado en paciente con PAI.
- Revisión y valoración de la solicitud de Uso Fuera de Ficha Técnica de hemina iv semanal.
- Tramitación de la solicitud de Uso Fuera de Ficha Técnica según los cauces establecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Porphyria Network [sede Web]*. Cardiff: 2016 [acceso el 03 de febrero de 2018]. Drugs that are considered to be SAFE and UNSAFE for use in the acute porphyrias. Disponible en: <http://porphyria.eu/>.
2. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *The Application of Clinical Genetics*. 2015; 8:201-214.
3. Barrera-Sánchez M, López-González V, Ballesta-Martínez M, Sánchez-Soler M, Buendía J, Martínez-Romero M, et al. Características clínicas de la porfiria aguda intermitente en la Región de Murcia. En: XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Murcia: Rev Clin Esp. 2014; 214 (Espec Congr):995



4. González-Meneses López A, Aldana Espinal JM, Camacho Martínez F, Galindo Galindo A, García Morillo S, Jiménez Jiménez L, et al. Guía asistencial de porfirias. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2011.
5. Sood GK, Anderson KE. Management and prognosis of acute intermittent porphyria. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2018 [acceso 03 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Normosang®. OrphanEurope: Puteaux. 2015. Número de autorización: 63.116
7. Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, Shedlofsky SI. Reconstitution of hematin for intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 2006; 144(7):537-538
8. Marsden JT, Guppy S, Stein P, Cox TM, Badminton M, Gardiner T, et al. Audit of the Use of Regular HaemArginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. *JIMD Reports.* 2015; 22:57-65.



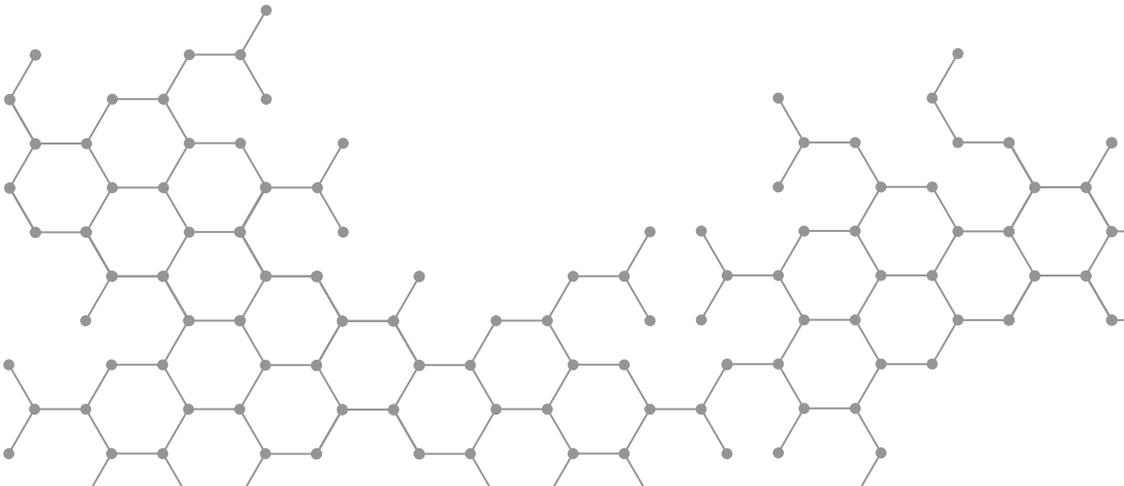
CASO
CLÍNICO

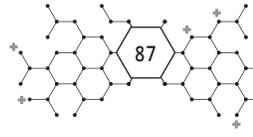
FARMACOCINÉTICA
DEL PACIENTE OBESO

Autores: Eduardo González Lozano
Juana Inés García Soler

Revisor: Ana Pareja Rodríguez De Vera

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





FARMACOCINÉTICA DEL PACIENTE OBESO

Autores: Eduardo González Lozano

Juana Inés García Soler

Revisor: Ana Pareja Rodríguez De Vera

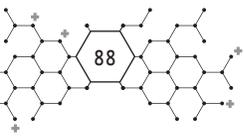
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

ANTECEDENTES

Paciente de 60 años de edad que ingresa en la Unidad de Anestesia y Reanimación por fiebre e insuficiencia respiratoria tras un curso tórpido con varios reingresos, impresionando estado de enfermedad y postración.

No alergias medicamentosas conocidas, no diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión en tratamiento, hiperuricemia, obesidad mórbida con peso de 126 Kg e IMC de 46 Kg/m², síndrome de apnea obstructiva del sueño tratada con CPAP e intervenido en 2008 de meningioma con buenos controles.

En cuanto a los antecedentes oncológicos cabe destacar un adenocarcinoma de recto-sigma T4 N2 M1b diagnosticado en marzo de 2014. Dos meses después se interviene mediante cirugía citorreductiva (CRS) (resección anterior + omentectomía + apendicectomía + implantes) y quimioterapia hipertérmica (HIPEC) con mitomicina-c a 42 °C durante 60 minutos, para tratar la carcinomatosis peritoneal. Tras la operación inicia tratamiento quimioterápico con esquema FOL-FOX6m (Folinato Cálxico, 5-Fluorouracilo, Oxaliplatino), presentando anafilaxia a oxaliplatino en el noveno ciclo, por lo que se suspende, completandofinalmente 12 ciclos con 5-FU. Se mantiene libre de enfermedad, cuando en enero de 2017 en el TAC de control se objetivan implantes peritoneales en contexto de carcinomatosis. Ante esta recidiva se decide tratar con FOLFIRI-Beva (Folinato cálcico, 5-Fluorouracilo, Irinotecan, Bevacizumab), hasta que en el nuevo control a los 6



meses se observa persistencia de la enfermedad. Tres meses después, se decide reintervenir de carcinomatosis peritoneal con otra CRS+HIPEC aunque durante el postoperatorio inmediato presentó un sangrado por el drenaje abdominal e inestabilidad hemodinámica por lo que se volvió a reintervenir para cerrar el punto sangrante. En las siguientes semanas se tuvo que volver a drenar hasta dos veces el absceso sangrante.

PRUEBAS DE VALORACIÓN SUBJETIVA

- Disnea: Debido a la insuficiencia respiratoria multifactorial.
- Oliguria: Posiblemente debido a la inestabilidad hemodinámica.
- Distensión abdominal: Por el absceso y la infección abdominal.
- Sensación distérmica y temblor: Debido a la infección abdominal.

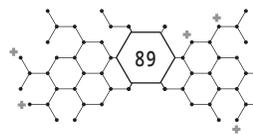
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA

- En el PET-TAC se informan dos colecciones abdominales y un tromboembolismo pulmonar crónico no obstructivo en arterias segmentarias.
- En la radiografía de tórax se aprecian varias atelectasias y derrame pleural bilateral.
- En la gasometría se objetiva baja presión parcial de O_2 y alta de CO_2 , por lo que ante los signos de insuficiencia respiratoria se decidió intubar al paciente con ventilación mecánica.
- La tensión arterial es baja (80/30) por lo que se instaura una perfusión continua de noradrenalina.
- Los valores de creatinina y urea son 0,88 mg/dL y 79 mg/dL. Dentro de la normalidad.
- Fiebre de 38 °C, PCR de 27 mg/L, procalcitonina de 0,42 ng/mL y leucocitos totales 10.120/ μ L. Altamente sugestivos de infección bacteriana.
- Hemocultivo positivo de líquido ascítico para *Staphylococcus haemolyticus*.

Diagnóstico principal y secundario

El paciente al momento del ingreso en REA tras la reintervención del hemo-peritoneo presenta varios problemas:

- Postoperatorio complejo y tórpido tras cirugía de citorreducción + quimioterapia hipertérmica por carcinomatosis peritoneal.



- Insuficiencia respiratoria
- Infección abdominal con cultivo positivo en líquido ascítico para *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus epidermidis*.
- Tromboembolismo pulmonar crónico leve en arterias segmentarias.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA

La medicación crónica que tomaba el paciente previa al ingreso era la siguiente: Amlodipino 5 mg 1-0-0, Nebivolol 2,5 mg 1-0-0, Irbesartán 150 mg 0-0-1, Alopurinol 300 mg 1-0-0, Omeprazol 20 mg 1-0-0, Fenofibrato/Pravastatina 160/40 mg 0-0-1.

Además, durante el ingreso a estudio estuvo en tratamiento con diversos antibióticos: Vancomicina durante 14 días (con monitorización farmacocinética) para tratar los Gram positivos del líquido ascítico y del hemocultivo, Amikacina durante 5 días (con monitorización) para el *Enterobacter cloacae* de los exudados, Ciprofloxacino a dosis plenas para el E. coli del líquido ascítico y Piperacilina/Tazobactam para tratar una posible infección pulmonar sugerida por la radiografía de tórax.

Adicionalmente, también se trató con Enoxaparina s.c. debido al TEP.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El paciente ingresa en REA al mes de la reintervención por el postoperatorio de hemoperitoneo. Durante dicha intervención se extraen cultivos de líquido ascítico y sangre, obteniéndose más tarde un resultado positivo para *Staphylococcus haemolyticus*. Ante este dato y el estado clínico del paciente que presentaba fiebre de 38 °C, inestabilidad hemodinámica, así como marcadores de infección elevados, se decidió iniciar el tratamiento con vancomicina y se recibió la solicitud de monitorización en Farmacia.

Los 3 primeros niveles de vancomicina estuvieron por debajo del rango terapéutico de 15-20 mg/L en nivel valle considerado para este paciente, ya que se comenzó con una dosis de 1 g c/12h y posteriormente se tuvo que aumentar para obtener unos niveles más eficaces. Tras aumentar sucesivamente la dosis de vancomicina hasta 750 mg c/6h, aproximándonos por tanto a una dosificación por peso real, se alcanzaron unos valores valle de 18-20 mg/L que se mantuvieron estables durante el resto del tratamiento como se puede observar en el Gráfico 1.

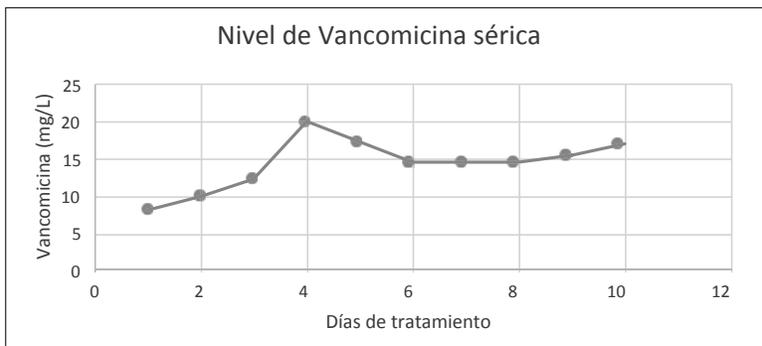
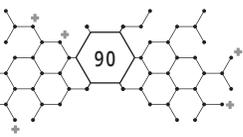


Gráfico 1. Evolución del nivel sérico de vancomicina en función del tiempo.

Sin embargo pese a alcanzar niveles terapéuticos, el día +6 el paciente seguía presentando cultivos positivos en líquido ascítico y en hemocultivo para *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* así como fiebre; y la PCR y leucocitos elevados.

Finalmente el día +10 senegativizaron los cultivos de Grampositivos en líquido ascítico y sangre, aunque seguía apareciendo una colonización crónica por *Enterobacter cloacae* portador de betalactamasas tipo BLEE y resistente a carbapenems, en exudados axilar y rectal.

Tras no detectarse fiebre desde el día +7; negativizarse los cultivos, y el descenso de los marcadores de infección como PCR, procalcitonina y leucocitos (Gráfico 2), se decidió suspender la vancomicina tras 14 días de tratamiento.

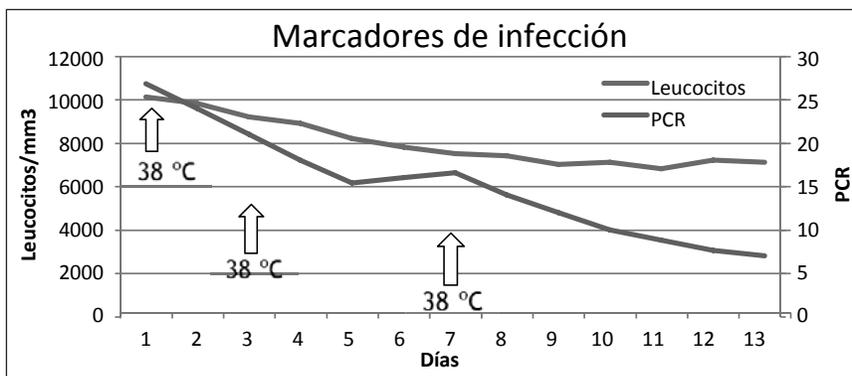
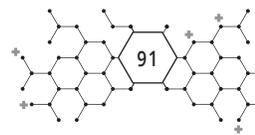


Gráfico 2. Evolución de los niveles de PCR y leucocitos en función del tiempo.



Tras suspender la vancomicina y estar 5 días afebril, el paciente vuelve a presentar febrícula de 37,5 °C y se eleva ligeramente la PCR sin leucocitosis, por lo que sospechan que puede ser debido a la colonización por *E. cloacae*. Para tratar a este microorganismo deciden usar amikacina, ya que es sensible a ésta, con una CMI=2.

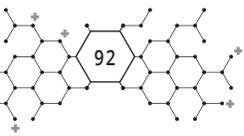
Asimismo, se monitorizan los niveles de amikacina, aunque sólo se obtienen 2 niveles en días alternos, con lo que sólo se puede hacer un ajuste de dosis. Para calcular el rango terapéutico objetivo de este antibiótico que es concentración dependiente, usamos la ecuación PK/PD para la amikacina que es $[C_{\text{máx}}/CMI] \geq 8-10$. Por tanto, si para este microorganismo tenemos una CMI de 2 para la amikacina, nos resulta una $C_{\text{máx}}$ objetivo de 16-20 mg/L. Posteriormente tras hacer los cálculos farmacocinéticos necesarios considerando que el V_d en un paciente crítico es más elevado que en un paciente de planta, nos resulta un pico de 21 mg/L, por lo que mantenemos la dosis que ha resultado en este nivel.

Sin embargo, a los 5 días de iniciar el tratamiento con amikacina y pese a no presentar signos ni síntomas de infección desde entonces, el paciente comienza a presentar deterioro del estado general debido a la insuficiencia respiratoria, que no puede compensarse con el aumento del flujo de la ventilación mecánica, por lo que presenta una desaturación, entrada en fibrilación ventricular, parada cardíaca y finalmente éxitus.

Paralelamente a la monitorización del tratamiento antibiótico, el paciente presentaba un tromboembolismo pulmonar. Debido a su obesidad, se solicitó a hematología el control de la anticoagulación con enoxaparina con niveles de factor Anti-Xa. Los primeros niveles estuvieron muy por debajo del rango profiláctico, por lo que se hicieron aumentos paulatinos de dosis para aproximarse al valor terapéutico. Fueron necesarios hasta 3 aumentos de dosis y 5 niveles de Anti-Xa para intentar llegar al nivel terapéutico aunque pese a dichos aumentos de dosis, no se llegó a alcanzar el rango terapéutico, tal y como se muestra en la tabla 1.

Fecha	Dosis	Nivel Anti-Xa	Dosis propuesta
17/11	80 mg c/12h	0,2	100 mg c/12h
22/11	100 mg c/12h	0,3	120 mg c/12h
30/11	120 mg c/12h	0,4	150 mg c/12h
5/12	150 mg c/12h	0,5	Dosis profilácta (Infraterapéutica)

Tabla 1. Evolución temporal de los niveles de Anti-Xa y dosis de enoxaparina.



DISCUSIÓN

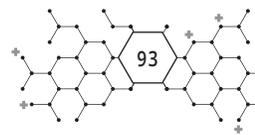
— Para realizar el ajuste farmacocinético de vancomicina y amikacina en este paciente hemos tenido que tener en cuenta las consideraciones cinéticas que se dan en los pacientes obesos.

En concreto, en estos pacientes se altera la distribución respecto a los pacientes de peso normal, ya que aumenta el porcentaje de tejido adiposo y disminuye el tejido magro y el porcentaje de agua corporal, aunque en global, se produce un aumento del volumen total de sangre, lo que tendrá que tenerse en cuenta en fármacos con bajo volumen de distribución como la amikacina. Además por ser un paciente crítico hemos considerado un aumento en el volumen de distribución, tal y como establecen las principales guías de pacientes críticos, ya que en éstos pacientes se suelen producir grandes edemas y retenciones de líquidos que afectan a la distribución del fármaco.

Por otra parte, aumenta el tamaño de órganos como el hígado o el riñón y su metabolismo asociado, por lo que se da un aumento en el metabolismo hepático y en la eliminación renal de estos pacientes¹.

También se ha tenido en cuenta la polaridad de los fármacos a la hora de hacer los cálculos farmacocinéticos. En fármacos polares como los aminoglucósidos y en particular en la amikacina, su dosis se calcula con el peso ideal ajustado que es un intermedio entre el peso real del paciente y el peso ideal que tiene en cuenta el aumento de volumen plasmático en éstos pacientes, ya que no se distribuye a tejido adiposo. Por el contrario, en fármacos apolares como la vancomicina, se ha usado para su dosificación el peso real, ya que su naturaleza apolar le confiere solubilidad en el medio lipídico de las células adiposas, por lo que en éstos pacientes al tener un alto porcentaje de grasa, el peso real es una variable más representativa del volumen de distribución del fármaco².

— Respecto al tratamiento anticoagulante con enoxaparina, la obesidad mórbida del paciente puede alterar la farmacocinética de éste fármaco y en esta situación si estaría indicado monitorizar los niveles de Anti-Xa para determinar la dosis óptima de la heparina de bajo peso molecular (HBPM). En función de diversos estudios, se ha establecido en nuestro hospital unos rangos terapéuticos anticoagulantes según los niveles de Anti-Xa sérico a las 4 horas tras administrar la HBPM (Tabla 2).



	Frecuencia	Rango Terapéutico	Rango Profiláctico
Enoxaparina	c/12h	0,6 - 1,0	<0,6
Enoxaparina	c/24h	1,0 - 2	<1,0

Tabla 2. Rangos terapéuticos y profilácticos de la enoxaparina según el factor Anti-Xa

Actualmente no existen protocolos consensuados internacionalmente sobre el ajuste de dosis de enoxaparina según los valores del factor Anti-Xa, por lo que los aumentos de dosis realizados en este paciente se hicieron empíricamente, aunque en la bibliografía se han encontrado algunos protocolos para guiar el ajuste³.

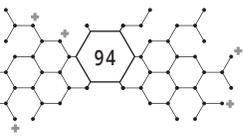
Aunque las heparinas de bajo peso molecular se consideran unos fármacos muy seguros y que no necesitan monitorización por presentar baja variabilidad en la mayoría de los pacientes⁴, sí que se ha demostrado que ciertas poblaciones se beneficiarían del ajuste de dosis en función del nivel de factor Anti-Xa:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada y/o grave.
- Embarazadas.
- Neonatos prematuros.
- Obesidad.
- Personas mayores de 75 años.

Relacionado con nuestro caso, debido a la exclusión de la población obesa en los ensayos clínicos, sólo existen unos pocos estudios independientes sobre el efecto de la enoxaparina en éstos pacientes. En un estudio prospectivo⁵ se sugiere la dosificación por peso real en la profilaxis del tromboembolismo en los pacientes obesos con IMC >35 kg/m², y se observó que hasta el 88% de los pacientes alcanzaron un adecuado nivel de anticoagulación de acuerdo al nivel de Anti-Xa (0,2-0,6 UI/ml). Además, en una revisión reciente⁶ se concluye que la dosificación de enoxaparina por peso real (hasta un límite de 190 kg) en pacientes obesos es más eficaz para alcanzar niveles deseados de Anti-Xa que la dosificación fija.

CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

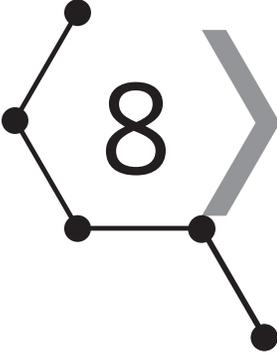
- Identificación de pacientes susceptibles de monitorización antibiótica debido a su gravedad, tipo de infección, función renal, peso, comorbilidad, edad...



- Monitorización clínica de los niveles de vancomicina y amikacina (y ajuste posológico en caso necesario) teniendo en cuenta para su interpretación los datos analíticos, clínicos y microbiológicos disponibles.
- Identificación de pacientes en tratamiento con HBPM susceptibles de monitorización de Anti-Xa (insuficiencia renal, embarazadas, obesos, ancianos, neonatos) y ajuste posológico en caso necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. En: Gamundi MC, coordinadora. Farmacia Hospitalaria. Tomo 1. Publicaciones de la SEFH. 2002.
2. García B, Aldaz A, Aumente MD, Calvo MV, Farré R, Ferriols R. Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1ª Ed. Madrid: Luzán 5; 2011.
3. Manresa N, Nájera MD, Page del Pozo MA, Sánchez I, Sánchez MM y Roldán V. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. Farmacia Hospitalaria. 2014;38(2):135-144.
4. UpToDate. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. Consulta en 2017.
5. Al Otaib N, Bootah Z, Al Ammari MA, Aldebasi TM, Alkatheri AM, Al Harbi SA, *et al.* Assessment of anti-factor Xa activity of enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese surgical patients. *Annals of Thoracic Medicine.* 2017;12(3): 199–203.
6. He Z, Morrissey H, Ball P. Review of current evidence available for guiding optimal Enoxaparin prophylactic dosing strategies in obese patients-Actual Weight-based vs Fixed. *Crit Rev OncolHematol.* 2017 May;113:191-194 .



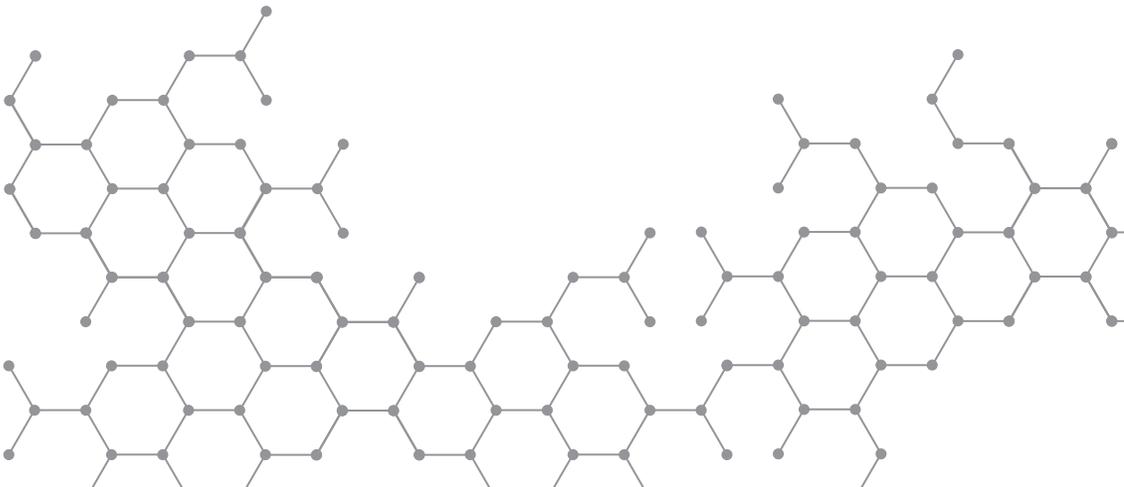
CASO
CLÍNICO

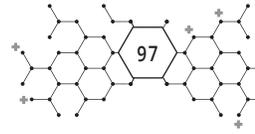
MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE
ANTI-TNF EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON
ENFERMEDAD DE CROHN

Autor: Alice Charlotte Viney

Revisor: María Rocío Gutiérrez Cívicos

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena





MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE ANTI-TNF EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON ENFERMEDAD DE CROHN

Autor: Alice Charlotte Viney

Revisor: María Rocío Gutiérrez Cívicos

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

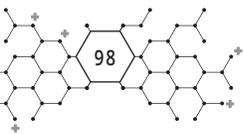
ANTECEDENTES

- Paciente de 11 años de edad con alergia conocida a codeína.
- No hipertensión arterial ni diabetes mellitus.
- Vacunación completa para la edad.
- Intolerancia a lactosa.
- Antecedentes quirúrgicos: No antecedentes quirúrgicos de interés.
- Antecedentes familiares: Tía y tío con colitis ulcerosa.
- Tratamiento crónico: No refiere.

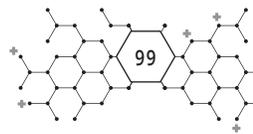
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

La paciente refiere desde hacía 2 meses varios episodios de diarrea y fiebre por los que acude al Servicio de Urgencias en varias ocasiones.

Tres meses más tarde, acude de nuevo al Servicio de Urgencias por presentar una pérdida de peso de 5 kg desde hace dos meses con unos 5 episodios diarios de diarrea sin sangre, acompañados de dolor abdominal intenso. Para el estudio diagnóstico y tratamiento, se solicita consulta al Servicio de Digestivo.



- Exploración física: Buen estado general, consciente, orientada y afebril. Buen estado de coloración e hidratación mucocutánea. Eupneica en reposo, sin soplos ni agregados y con murmullo vesicular conservado y ausencia de estertores. Abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación profunda ni superficial. Ausencia de cicatrices, masas y hernias visibles. Ruidos abdominales conservados. No palpación de masas ni visceromegalias. No signos ascíticos ni de peritonismo, Murphy y Blumberg negativos. Matidez hepática conservada. Puño percusión negativa. En los miembros inferiores no edemas ni signos de insuficiencia venosa o alteraciones en la perfusión. Pulsos pedios palpables y simétricos.
- Datos analíticos de interés (rango normal): PCR 4,4 mg/dL (<0,5 mg/dL), Hb 12,1g/dL (13,0-16,0g/dL), VCM 73fL (78-102fL), leucocitos $13,55 \times 10^9/L$ ($4,50-11,00 \times 10^9/L$), neutrófilos $10,27 \times 10^9/L$ ($1,80-7,70 \times 10^9/L$), plaquetas $532 \times 10^9/L$ ($150-450 \times 10^9/L$), IgA normal 287 mg/dL (70-400 mg/dL). Marcadores de celiaquía negativos.
- Estudio de heces (rango normal): ausencia de parásitos. Microflora normal. Calprotectina fecal $228 \mu\text{g/g}$ (< $50 \mu\text{g/g}$ heces).
- Gastroscopia: Esófago: calibre, mucosa y motilidad normal. Transición sin lesiones sobre cardias competente. Estómago: fundus, cuerpo y antro sin lesiones. Se toman biopsias en antro-cuerpo. Píloro centrado y permeable. Duodeno: sin lesiones hasta segunda porción duodenal. Se toman biopsias para descartar celiaquía. Diagnóstico: Sin hallazgos endoscópicos significativos.
Anatomía patológica: gastritis y duodenitis crónica activa. *H pylori* negativo.
- Ileocolonoscopia: Inspección externa: sin lesiones. Tacto rectal: sin masas. Colonoscopia: hasta ciego visualizando válvula ileocecal. Desde 13cm de margen anal se aprecian aftas difusas aisladas hasta ciego donde se hacen más numerosas, tomándose biopsias a este nivel. Se exploran los últimos 20 cm de íleon terminal apreciando ulceraciones estrelladas, fibrinadas, de 1cm, con mucosa sana entre ellas, compatibles con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, que se biopsia. Resto no se aprecian lesiones en el trayecto explorado. Diagnóstico: Compatible con Enfermedad de Crohn Ileocólica SES-CD 15 (actividad moderada). Anatomía patológica: íleon: compatible con Enfermedad de Crohn. Colón: colitis crónica activa.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

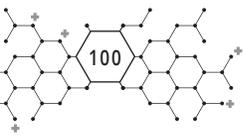
- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE CROHN ILEOCÓLICA (EN BROTE MODERADO).

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS:

- DIARREA
- DOLOR ABDOMINAL

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

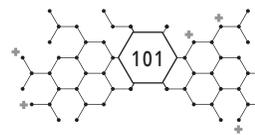
- Al inicio del estudio: Nutrición enteral exclusiva con dos dietas poliméricas hipercalóricas normoproteicas.
- Tras 2 semanas del inicio de la dieta: Respuesta parcial leve e intolerancia a una de las dietas poliméricas, inicia tratamiento con corticosteroides y mantiene tratamiento nutricional con una de las dietas poliméricas.
 - Prednisona: 30 mg/día durante 2 semanas con posterior pauta descendente reduciendo 5 mg cada 10 días hasta suspender.
- Al mes y medio del inicio del estudio: Comienza tratamiento inmunomodulador tras vacunación frente a VHB y VVZ.
 - Azatioprina: 50 mg/día después de la comida (1,5 mg/kg/día; peso 38,5kg).
 - Prednisona: pauta descendente.
- Tras un mes en tratamiento con azatioprina: Dudoso efecto adverso a azatioprina con episodios de diarrea y fiebre.
 - Azatioprina: suspendido.
 - Prednisona: 30 mg/día.
- Al mes de suspender azatioprina: Comienza tratamiento con terapia biológica por presentar sintomatología de la Enfermedad de Crohn.
 - Infliximab 5 mg/kg iv semanas 0,2,6 y mantenimiento cada 8 semanas.



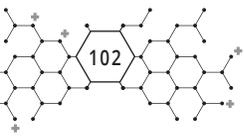
- Tras la inducción con infliximab: Reintroducción de tratamiento inmunomodulador con azatioprina asociado a terapia biológica con infliximab.
 - Azatioprina: 50 mg/día.
 - Infliximab: 5 mg/kg iv.
- 15 días después de la reintroducción de azatioprina: Ingreso hospitalario con diagnóstico de pancreatitis aguda en posible relación con el tratamiento de azatioprina.
 - Azatioprina: suspendido.
 - Infliximab: 5 mg/kg iv.
- Tras 1 año y 5 meses con infliximab: Inicia tratamiento con adalimumab debido a una concentración sérica indetectable de infliximab y un posible falso negativo en la medida de los anticuerpos.
 - Adalimumab: semana 0: 80 mg; semana 2: 40 mg; después 40 mg cada 15 días.
- 5 meses después de iniciar adalimumab: Se suspende tratamiento con adalimumab por ausencia de respuesta y reinicia tratamiento con infliximab.
- A las 2 semanas de reiniciar infliximab: Se suspende el tratamiento con infliximab por presentar una reacción infusional en la segunda dosis. Reinicia tratamiento con adalimumab.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Fecha	Fármaco	Nivel/Síntomas	Decisión terapéutica
Inicio de infliximab: mes 0	INFLIXIMAB 5 mg/kg iv (semana 0, 2, 6 y mantenimiento cada 8 semanas)	— Asintomática — PCR normal	Mantener misma pauta.
1 año y 3 meses	INFLIXIMAB 5 mg/kg iv cada 8 semanas	— Sintomatología clínica	Intensificación de la dosis a 5 mg/kg cada 6 semanas.
1 año y 4 meses	INFLIXIMAB 5 mg/kg iv cada 6 semanas	— CDAI = 297 (severo) — Cp < 0,04 µg/mL (rango: 3-10 µg/mL) — Anticuerpos negativos	Se cambia a ADALIMUMAB debido a una concentración sérica indetectable y un posible falso negativo en la medida de los anticuerpos.



Inicio de adalimumab: 1 año y 5 meses	ADALIMUMAB _{sc} (semana 0: 80 mg; semana 2: 40 mg; después 40 mg/15 días)	<ul style="list-style-type: none"> — Cp = 11,62 µg/mL (rango: 5-12 µg/mL) — Paciente ingresa por fiebre en varias ocasiones 	Se suspende el tratamiento con ADALIMUMAB por ausencia de respuesta clínica (múltiples ingresos, fiebre secundaria a absceso, patrón fistulizante). Tratamiento con antibióticos.
Reinicio de infliximab: 1 año y 10 meses	INFLIXIMAB 5 mg/kg iv (semana 0, 2, 6 y mantenimiento cada 6 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> — Reacción infusional tras la 2ª dosis 	Se suspende tratamiento con INFLIXIMAB .
Reinicio de adalimumab: 1 año y 11 meses	ADALIMUMAB _{sc} (semana 0: 80 mg; semana 2: 40 mg; después 40 mg/semanal)	<ul style="list-style-type: none"> — PCDAI 40-50 (moderado) — Inducción con remisión y control de la actividad perianal además del brote 	Mantener pauta semanal.
2 años	ADALIMUMAB _{sc} 40 mg/semanal	<ul style="list-style-type: none"> — Cp = 11,00 µg/mL (rango: 5-12 µg/mL) — PCDAI 5 (remisión) 	Mantener misma pauta
2 años y 3 meses	ADALIMUMAB _{sc} 40 mg/semanal	<ul style="list-style-type: none"> — Odinofagia y caída excesiva de pelo 	Se amplía el intervalo a cada 2 semanas
2 años y 3 meses	ADALIMUMAB _{sc} 40 mg/bisemanal	<ul style="list-style-type: none"> — Cp = 19,5 µg/mL (rango: 5-12 µg/mL) — Aún presenta alopecia significativa 	Se amplía el intervalo a cada 3 semanas
2 años y 5 meses	ADALIMUMAB _{sc} 40 mg/3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> — Cp = 8,02 µg/mL (rango: 5-12 µg/mL) — Resolución de aftas orales y caída de pelo 	Mantener misma pauta
2 años y 8 meses	ADALIMUMAB 40 mg/3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> — Sospecha de brote de EC con PCDAI 27 (brote leve) — Paciente ingresa por reactivación de enfermedad perianal y drenaje del absceso. — PCR alto 	<p>Opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Acortar intervalo de ADALIMUMAB a cada 2 semanas. — Cambiar a otro biológico con otra diana terapéutica (CERTOLIZUMAB o USTEKINUMAB).



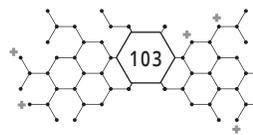
DISCUSIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica de etiología desconocida asociada a una respuesta inmunológica alterada. Cursa con periodos de actividad y remisión, pudiendo condicionar gravemente la calidad de vida de los pacientes¹.

La EII no presenta signos o síntomas patognomónicos, por lo que para su diagnóstico y manejo se utilizan una combinación de datos clínicos, analíticos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Los índices clínicos, utilizados habitualmente en la práctica clínica, son subjetivos y poco específicos. Durante el proceso inflamatorio se produce un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal por lo que se puede detectar en las heces leucocitos y proteínas leucocitarias. Una de las proteínas leucocitarias mejor evaluadas es la calprotectina fecal (CPF), con su presencia en las heces, siendo directamente proporcional a la actividad de los neutrófilos en la luz intestinal, utilizándose como marcador de actividad en la EII².

La utilización de distintos índices de actividad para la EC es de gran utilidad para un adecuado control del curso evolutivo y para un mejor manejo terapéutico. El grado de actividad de la EC puede medirse estudiando distintos parámetros como el grado de afectación de la enfermedad (analizando las manifestaciones objetivas y subjetivas de la propia enfermedad), o el grado de la inflamación intestinal, o usando una combinación de ambos parámetros y, además, incluyendo datos de laboratorio y del examen físico para obtener una serie de puntuaciones conocidas, como el Crohn's Disease Activity Index (CDAI) o Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), que nos indican un índice de actividad de la enfermedad inflamatoria: remisión clínica, enfermedad leve, moderada o grave³.

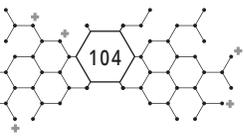
La EC en pediatría tiene peculiaridades clínicas y psicosociales que la diferencian de la del adulto y que pueden condicionar enfoques terapéuticos distintos, especialmente la posible repercusión sobre el estado nutricional y el crecimiento⁴. El manejo de este perfil de pacientes es complejo, al igual que la farmacoterapia que le acompaña, con la utilización de fármacos de alto riesgo, con requerimientos de ajuste de dosis basados en el peso de los pacientes y con monitorización de los niveles de fármaco para ajustar el tratamiento y asegurar un efecto terapéutico.



Según las guías de la EII de la Asociación Española de Pediatría⁴ y bibliografía de otros estudios realizados⁵, el tratamiento de primera línea de EC lleocólica sigue siendo la nutrición enteral exclusiva demostrando ser más efectiva que los corticosteroides para alcanzar la curación de la mucosa, sin presentar sus efectos secundarios, produciendo remisión clínica y bioquímica con recuperación del peso en pacientes nuevamente diagnosticados con EC.

Las tiopurinas azatioprina y su metabolito 6-mercaptopurina son los inmunomoduladores más empleados en la EC fistulizante con una seguridad y eficacia similares. La eficacia terapéutica se consigue después de 6 a 12 semanas de iniciar el tratamiento⁴. En este caso, debido a la falta de inmunización frente a VHB y VVZ, no se pudo iniciar el tratamiento inmunomodulador con azatioprina, indicándose en primer lugar la vacunación acelerada de ambos virus previo inicio al tratamiento con azatioprina. La actividad inmunosupresora de azatioprina contraindica la administración conjunta con vacunas vivas (vacuna de la varicela) pudiendo causar infección en el paciente o incluso la reducción de la respuesta a vacunas inactivadas como la vacuna de la hepatitis B⁶. Posteriormente se solicitó una analítica para determinar los niveles de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) para pautar la dosis inicial individualizada de azatioprina, siendo el resultado de 15,23U/mL correspondiendo con una dosificación de 1,5 mg/kg/día⁷.

Debido a la imposibilidad de reducir los corticosteroides por corticodependencia y la sospecha de una pancreatitis aguda secundaria al tratamiento de azatioprina, se decidió comenzar tratamiento con terapia biológica. Los tratamientos biológicos como infliximab⁸ y adalimumab⁹ han revolucionado el tratamiento de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias como artritis reumatoide, psoriasis y EC entre otras. Son macromoléculas proteicas, generalmente citoquinas, anticuerpos monoclonales o proteínas fusionadas, que debido a su naturaleza proteica exógena, pueden inducir una reacción inmune que puede poner en compromiso la eficacia clínica o seguridad del tratamiento. Actualmente se ha comenzado a realizar de manera rutinaria en varios hospitales la monitorización de los niveles séricos de los fármacos biológicos y los anticuerpos anti-fármaco, permitiendo una monitorización terapéutica individualizada y añadiendo un parámetro objetivo a los criterios de respuesta clínica, adaptando la cantidad del fármaco a la respuesta en el paciente para obtener una eficacia del tratamiento más coste-efectiva¹⁰. Al

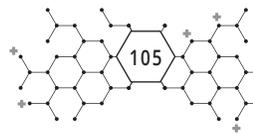


monitorizar estos tratamientos, es importante tener en cuenta las concentraciones plasmáticas del fármaco, la presencia o no de anticuerpos anti-fármaco y la sintomatología clínica del paciente para realizar los ajustes necesarios. Las extracciones de la muestra se realizan en concentración valle y el protocolo a seguir depende del fármaco, realizando monitorización de los niveles tras acabar la pauta de inducción y, a continuación, cada 6 meses en pacientes respondedores o cuando se considera necesario en pacientes no respondedores, ante una sospecha de fracaso terapéutico o de presencia de anticuerpos anti-fármaco.

En nuestro caso se realizaron extracciones en concentración valle del fármaco siguiendo los protocolos de actuación. Se tuvo en cuenta la concentración plasmática, la presencia o no de anticuerpos anti-fármaco y la sintomatología clínica del paciente para tomar una decisión terapéutica junto con el médico responsable. Los ajustes terapéuticos consistieron en acortar o alargar el intervalo de dosificación o cambiar el tratamiento con el objetivo de conseguir la máxima efectividad y beneficio clínico del tratamiento biológico.

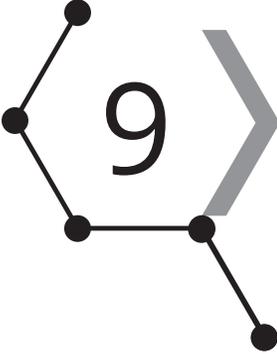
RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Se llevó a cabo la validación farmacéutica de las prescripciones médicas, además de la preparación en el Servicio de Farmacia de infliximab para su administración en hospital de día.
- Se proporcionó información escrita y oral sobre la posología, forma de administración y conservación de adalimumab, así como de los posibles efectos adversos y los consejos sobre medidas para paliarlos.
- Se realizó el seguimiento del tratamiento detectando posibles reacciones adversas medicamentosas.
- Se monitorizaron los niveles de los fármacos biológicos anti-TNF teniendo en cuenta la sintomatología clínica y la presencia o no de anticuerpos frente al fármaco para determinar, como parte del equipo multidisciplinar, el plan terapéutico y colaborar en las decisiones terapéuticas en cuanto al tratamiento farmacológico.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. *MedClin (Barc)*. 2017;S0025-7753(17):30844-8.
2. Rodríguez-Moronta F, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. Fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. *GastroenterolHepatol*. 2013;36(6):400-6.
3. Ortigosa L. Manejo clínico y diagnóstico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la infancia y adolescencia. *Canarias pediátrica*. 2006;3(1):25-40.
4. Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Sociedad Española de Pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. España p.151-160.
5. Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Lacasa Maseri S, Girón Fernández-Crehuet F, Serrano Nieto MJ, Vicioso Recio MI et al. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *AnPediatr (Barc)*. 2015;83(1):47-54.
6. Ficha técnica Imurel®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FT_50043.html (CIMA) (último acceso 11/02/2018).
7. Alvarez Beltran M, Infante Pina D, Tormo Carnicé R, Segarra Cantón O, Redecillas Ferreiro S. Optimising azathioprine treatment: determination of thiopurinomethyltransferase activity and thiopurine metabolites. *AnPediatr (Barc)*. 2009;70(2):126-31.
8. Ficha técnica de Remicade®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99116001/FT_99116001.pdf (CIMA) (último acceso 12/02/2018).
9. Ficha técnica de Humira®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/103256017/FT_103256017.html.pdf (CIMA) (último acceso 12/02/2018).
10. García Ruíz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, LlinaresTello F, Valor Méndez L. Anti-tumor necrosis factor drug therapy: The usefulness of monitoring drug levels and anti-drug antibodies in clinical practice. *MedClin (Barc)*. 2016;147(9):410-416.



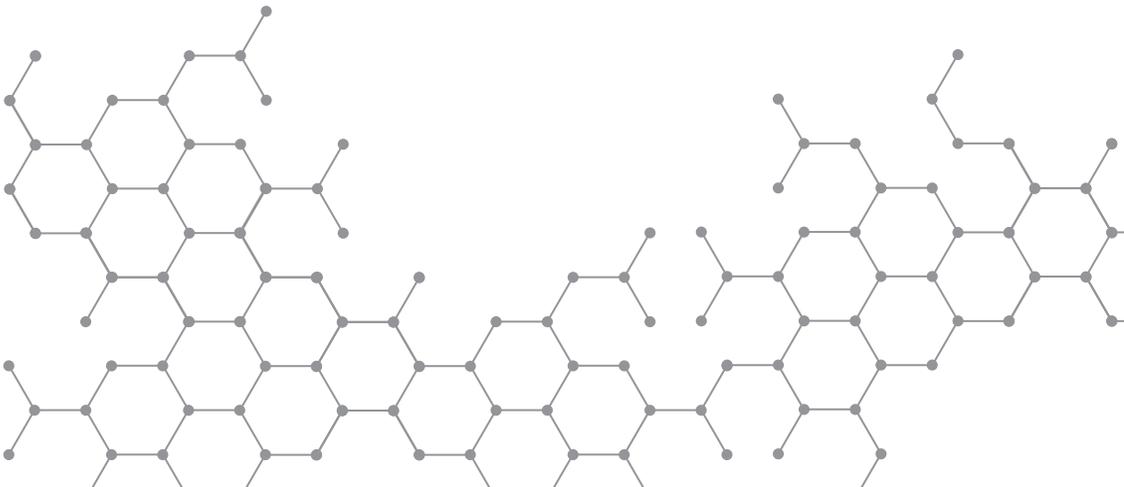
CASO
CLÍNICO

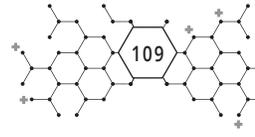
MANEJO DEL NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO EN PACIENTE PEDIATRICO

Autores: Andrés García Márquez
Iris Muñoz García

Revisor: María Henar García Lagunar

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena





MANEJO DEL NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO EN PACIENTE PEDIATRICO

Autores: Andrés García Márquez

Iris Muñoz García

Revisor: María Henar García Lagunar

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

ANTECEDENTES

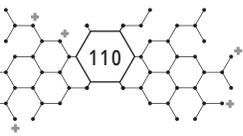
Paciente de 7 años que llega al Servicio de Oncología Pediátrica remitido desde Reumatología con sospecha de neuroblastoma. Consulta por artralgia de miembros inferiores, superiores y espalda de 2 meses de evolución que incluso impedían la deambulación. Fiebre de 38°C y pérdida de 4 kg en el último mes. Resto sin interés.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Medidas antropométricas al diagnóstico: peso 30 kg, talla 134 cm, superficie corporal (SC) 1,03 m²

Ecografía abdominal al diagnóstico: Tumor sólido suprarrenal izquierdo de 12,2 x 7,98 x 9,74 cm, sin metástasis hepáticas ni infiltración vascular aparente.

Gammagrafía con Tc99 metaestable: Se observan múltiples focos de hipercaptación del trazador en vértebras L1, D11, D10, D8 y D2, en parte posterior de 6° arco costal derecho, pequeño foco en 6° arco costal izquierdo, captación



en cabeza humeral y apófisis coracoides izquierdas, así como hipercaptación en parte superior de sacro iliaca derecha y acetábulo derecho. Todos estos hallazgos por su distribución y patrón gammagráfico sugieren patología infiltrativa metastásica. Además, se observa hipercaptación del trazador a nivel centroabdominal-paravertebral izquierdo, adyacente a últimas vértebras dorsales, compatible con neuroblastoma.

Hemograma, bioquímica y radiografía de tórax sin hallazgos significativos al diagnóstico (valores normales entre paréntesis)

- Hb 11,8 g/dL (11,5 – 14,5 g/dL)
- Hematíes $4,2 \times 10^6/\mu\text{L}$ (4 - $5,2 \times 10^6/\mu\text{L}$)
- Leucocitos $6,31 \times 10^9/\text{L}$ (4,5 – $13,5 \times 10^9/\text{L}$)
- Neutrófilos $3,58 \times 10^9/\text{L}$ (1,5-8 $\times 10^9/\text{L}$)
- Linfocitos $2,04 \times 10^9/\text{L}$ (1,5 - $6,8 \times 10^9/\text{L}$)
- Plaquetas $301 \times 10^9/\text{L}$ (150-450 $\times 10^9/\text{L}$)

Hormonas tiroideas día +30: T3L 3,6 pg/ml (2,7-5,2 pg/mL), T4L 1,97 ng/dL (1,1-1,7 ng/dL); TSH 2,74 mUI/ml (0,28-4,3 mUI/mL).

Inmunología día +30: CD3+ 54% (335/ μL) (Valor de Referencia (VR): 55-78%); CD4+ 4% (26/ μL) (VR: 33-40%); CD+8 49% (304/ μL) (VR: 14-34%) cociente CD4/CD8 0,09 (VR: 0,9-2,6); CD19+ 0% (2/ μL) (VR:10-31%), CD16+/56+ 36% (220/ μL) (VR: 3-8%).

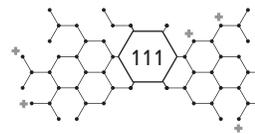
IgG 584 mg/dL (700-1700 mg/dL), IgA 47 mg/dL (70-350 mg/dL), IgM 12 mg/dL (50-300 mg/dL)

Determinación de **enolasa específica neuronal** > 370 ng/mL en dos determinaciones consecutivas (valores normales < 30 ng/mL).

Catecolaminas en orina: Dopamina 12.771 mg/g creat (valores normales entre 20-720 mg/g creatinina), ácido vanilmandélico 100 mg/g creat (valores normales entre 4-15 mg/g creatinina), ácido homovanílico 132,7 mg/g creat (valores normales entre 2-16 mg/g creatinina).

Resonancia magnética nuclear: Gran masa sólida suprarrenal izquierda con extensión medial hacia región prevertebral, cruzando línea media y alcanzando hilio hepático. Mide 9,7 x 11,3 x 13,5 cm. Múltiples lesiones metastásicas óseas en vértebras dorso-lumbares.

Gammagrafía con Meta Iodo Bencil Guanidina (MIBG): gran masa suprarrenal izquierda con múltiples calcificaciones en su interior. Se observan ade-



más múltiples focos patológicos de hipercaptación a nivel óseo en columna dorso-lumbar en L2-L4, D12, D11 y con menor intensidad D10 y D9, hipercaptación intensa en sacro, articulación sacroiliaca derecha, cresta iliaca derecha e izquierda, ambos acetábulos y ambas diáfisis femorales y tercio proximal de ambas diáfisis humerales.

Biopsia médula ósea: confirmación de infiltración medular por neuroblastos, que muestran expresión intensa a los marcadores cromogranina A y sinaptosina.

Biopsia masa abdominal: fragmento cilíndrico único que presenta células de Schwann grandes y maduras y otra serie de células pequeñas e inmaduras, compatible con ganglioneuroblastoma.

Se toman muestras para diagnóstico y se canaliza vía central. Se incluye al niño en el ensayo clínico "High Risk Neuroblastoma 1.7" (HRNBL 1.7/SIOPEN) (1), obteniendo previamente el consentimiento y se incluye en la rama N7.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

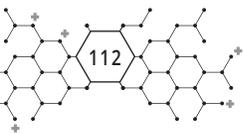
- Neuroblastoma de alto riesgo
- Apendicitis aguda
- Nefrectomía izquierda
- Toxicidad grave por aldesleukina
- Colelitiasis
- Hipoacusia iatrogénica

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

5 ciclos de quimioterapia de inducción, agrupados de la siguiente manera:

Ciclos 1,2 y 4 (CAV):

- Ciclofosfamida 70 mg/kg/día, perfusión intravenosa (IV), 2 dosis
- Doxorubicina 25 mg/m²/día, en infusión IV de 24h, 3 dosis.
- Vincristina 0,022 mg/kg/día, en infusión IV de 24 h, 3 dosis



Ciclos 3 y 5 (P/E):

- Cisplatino 50 mg/m²/día, perfusión IV, 4 dosis
- Etoposido 200 mg/m²/día, perfusión IV, 3 dosis

Tras cada ciclo de quimioterapia, se administra filgrastim 150 µg subcutáneo, durante 7 días tras administración de la quimioterapia.

Tras cada ciclo P/E, se añadió al tratamiento aporte oral de magnesio 1 comprimido/24h.

Profilaxis anti-pneumocystis: cotrimoxazol suspensión 8/40 mg/mL, 9 mL c/12h, los sábados y los domingos.

Ingreso hospitalario no programado post 2º ciclo.

- Piperacilina/tazobactam 2 g IV c/6h
- Amikacina 500 mg IV c/24h
- Teicoplanina 250 mg IV c/12 h tres dosis, después 250 mg c/24h
- Anfotericina B liposomal 75 mg IV c/24h
- Al alta:
 - o Amoxicilina/clavulánico solución 100/12,5 mg, 7 días: 7 mL/8h.
 - o Megestrol solución 40 mg/mL: 1,5 mL/8h

Tras los cinco ciclos, se administra lenograstim 105 µg subcutáneo (sc) c/12h, durante 7 días, previo al trasplante autólogo, para movilizar progenitores hematopoyéticos y realizar aféresis.

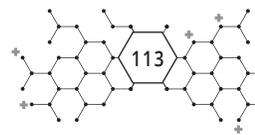
Administración de 2 ciclos TVD, que consistieron en:

- Topotecan 1,55 mg perfusión IV 30 minutos/24h, 3 dosis.
- Vincristina 1 mg/día, perfusión IV de 24h, 2 dosis
- Doxorubicina 22,5 mg/m²/día, perfusión IV de 24h, 2 dosis
- Filgrastim 150 µg/día vía subcutánea durante 7 días tras finalizar infusión de vincristina y doxorubicina.

Nifedipino oral para controlar los picos de tensión arterial tras nefrectomía.

Acondicionamiento BUMEL pediátrico (2):

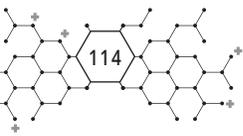
- Busulfano 0,95 mg/kg/6h, perfusión IV de 3h desde día -7 a -3 previo a trasplante
- Melfalan 140 mg/m², perfusión IV de 30 min, día -1
- Terapia de soporte
 - o Hidratación 3 L/m²/ + 10 mEq/L KCl + 40 mEq/L HCO₃
 - o Alopurinol 5 mg/kg/día



- o Omeprazol 0,5 mg/kg/día
- o Clonazepam 0,01 mg/kg/8h
- o Ondansetron 0,45 mg/kg/día
- o Dexametasona 0,04 mg/kg/día
- o Lorazepam 0,05 mg/kg/día
- o Ursodesoxicólico solución 5 mg/kg/8h (mantener desde -7 a +30)
- o Enoxaparina 0,5 mg/kg/día
- o Cotrimoxazol 2,5 mg/kg/12h hasta día -2
- o Meropenem 20 mg/kg/8h desde día -1
- o Fluconazol 4 mg/kg/día
- o Aciclovir IV 250 mg/m²/12h
- o Filgrastim 5 µg/kg/día vía sc, a partir del día +5
- o Infusión de progenitores hematopoyéticos premedicados con dexclorfeniramina, paracetamol e hidrocortisona IV.

Medicación tras el alta post trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):

- Omeprazol 20 mg c/24h
- Dexametasona 0,5 mg una semana y 0,5 mg c/48h otra semana más.
- Ursodesoxicólico 150 mg comprimidos vía oral (vo) c/8h
- Aciclovir solución 400 mg/5 mL: 3,5 mL c/12h
- Fluconazol 400 mg/5mL: 1,5 mL c/24h
- Magnesio 53 mg, 3 comprimidos c/24h
- Ciproheptadina/lisina/carnitina 0,5/1,25/62,5 mg/mL, 4 mL c/8h
- Dexclorfeniramina solución 0,5 mg/mL
- Amitriptilina 10 mg c/24h
- Clobetasol 0,5 mg/g crema
- Terapia diferenciadora con isotretinoína 80 mg vo c/12h, durante 14 días consecutivos, desde el día +90 al trasplante autólogo, según protocolo de ensayo (1), durante 6 ciclos.
- Vitamina E tópica concomitantemente con isotretinoína.
- Megestrol 40 mg/mL vo.
- Inmunoterapia con aldesleukina, 3 millones de unidades (MU)/m² durante 10 dosis repartidas de la siguiente manera:
 - o 5 primeras dosis consecutivas
 - o Las restantes se administraron junto al anticuerpo en un intervalo de 48h



- Inmunoterapia con anticuerpo anti-GD2 (ch14.18/CHO) durante 10 días consecutivos en infusión IV de 24h. Recibió 5 ciclos de anticuerpo.

Tanto aldesleukina como anticuerpo anti-GD2 requirieron premedicación con dexclorfeniramina y paracetamol previo a la infusión.

Por otro lado, se administró gabapentina en pauta ascendente desde 3 días previos hasta final de ciclo con anticuerpo para prevenir el dolor neuropático que producía éste como efecto indeseable.

Durante el ingreso para recibir el primer ciclo de anticuerpo, precisó antibioterapia empírica con cefotaxima y teicoplanina por aparición de síndrome febril de origen inmune.

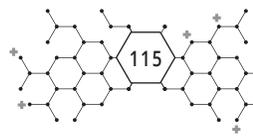
MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:

- Apendicetomía
- Transfusiones de hematíes y concentrados de plaquetas (ambos irradiados y desleucocitados) frecuentes
- Resección de masa tumoral primaria
- Nefrectomía izquierda
- Radioterapia localizada
- Alimentación selectiva e hidratación

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Se realizan pruebas de valoración y estadificación según protocolo HRNBL 1.7 de la SIOPEN (1) previo al inicio del tratamiento, que incluyeron radiografía de tórax, analítica con hemograma, bioquímica, marcadores tumorales específicos (enolasa), catecolaminas en orina, pruebas de imagen (resonancia magnética, ecografía abdominal y cardiaca, y gammagrafía con marcador inespecífico y específico).

Tras el primer ciclo de quimioterapia de inducción, aparecieron vómitos grado III, anemia y dolores óseos y abdominales. Fueron controlados con antieméticos, morfina y transfusión de concentrado de hematíes. Requirió apoyo con estimulantes de colonias (filgrastim 150 µg subcutáneo, 7 dosis) empezando al día siguiente tras la quimioterapia.



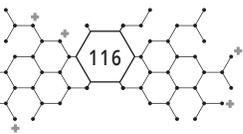
Una semana más tarde, acudió a Urgencias por fiebre de 39°C, vómitos, dolor abdominal intenso en flanco izquierdo además de masa palpable grosera. Además, presentó pancitopenia como consecuencia de la quimioterapia intensiva recibida. La ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, sugirieron apendicitis aguda que fue resuelta por apendicetomía. Durante este proceso, se administraron antibióticos de amplio espectro como piperacilina/tazobactam, amikacina, teicoplanina y metronidazol. Durante el ingreso, se administraron concentrados de hematíes y de plaquetas.

Se administró el segundo ciclo con CAV sin incidencias, aunque 4 días más tarde ingresó por fiebre y neutropenia. Se pautó piperacilina/tazobactam, amikacina, teicoplanina y anfotericina B liposomal y desapareció la fiebre al 5º día, coincidiendo con la recuperación de los neutrófilos. Se fue de alta con amoxicilina/clavulánico suspensión, durante 7 días y megestrol solución por evidente anorexia selectiva del niño.

Ingresó para recibir el tercer (P/E), el cuarto (CAV), y el quinto ciclo de quimioterapia (P/E) que fueron administrados sin incidencias y bien tolerados, con aporte de filgrastim subcutáneo. Se realizó una primera ecografía abdominal tras diagnóstico que informó de una masa heterogénea a nivel suprarrenal izquierdo con múltiples calcificaciones, reducción importante de enolasemia (21 ng/mL) y hemograma y bioquímica adecuados. Durante el seguimiento, se realizaron pruebas como ecografía abdominal, y gammagrafía con MIBG, que recogió las desapariciones de las lesiones óseas en columna vertebral y crestas ilíacas.

Se administró el factor estimulante de colonias lenograstim 105 µg vía sc c/12h durante 7 días para recoger células CD34+ suficientes extraídas mediante sesión de aféresis para trasplante autólogo y se produjo una evaluación del tratamiento, que destacó en una reducción importante de la masa tumoral inicial aunque enfermedad microscópica resistente en biopsias de cresta ilíaca, por lo que se aplazó la cirugía y el trasplante y se decidió administrar más quimioterapia. El tratamiento de rescate fue dos ciclos de TVD (topotecan/vincristina y doxorubicina), administrando el topotecan a nivel ambulatorio en Hospital de Día. Los otros dos fármacos requirieron ingreso hospitalario para administrarse en perfusión de 48h. Preciso apoyo transfusional por aplasia.

La evaluación tras los 2 ciclos TVD incluyó un ecocardiograma normal, función tubular renal normal, audiología con ototoxicidad, enolasemia de 15 ng/mL, catecolaminas normales, ecografía y RM abdominal con persistencia de masa

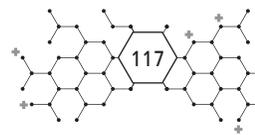


abdominal abigarrada de 8 x 7,6 x 11,4 cm, un rastreo MIBG con resolución de todos los focos esqueléticos y reducción de la captación y extensión del primario (mejoría frente a la previa), un aspirado medular con buena celularidad sin evidencia de infiltración tumoral y una biopsia de médula en la que no se apreció infiltración a nivel óptico y a nivel inmunohistoquímico apreciaron 1 célula en una de las crestas, por lo que continuó con la siguiente fase del tratamiento.

Se sometió a cirugía para realizar resección del tumor primario, que incluyó nefrectomía izquierda por imposibilidad de separar la arteria renal de la masa. Post operatorio en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica, sin incidencias, salvo algún pico tensional que fue controlado con nifedipino oral. Se programó estudio pretrasplante que incluyó hemograma, bioquímica, recuento de reticulocitos, aclaramiento de creatinina, serología, ecografía abdominal, resonancia magnética (RM), espirometría, TAC craneal, catecolaminas en orina y estudio de anatomía patológica, que no detectaron alteraciones significativas salvo la muestra del tumor extraído que presentó escasos neuroblastos.

Ingresó de nuevo y comenzó megaterapia con el régimen de acondicionamiento "BUMEL pediátrico" previo a auto-TPH. Consistió en busulfano IV 0,95 mg/kg/6h durante cinco días (-7 a-3) en infusión IV de 3h, seguido de melfalan IV 140 mg/m² en perfusión de 30 minutos, un día antes del trasplante con hiperhidratación antes y después de este fármaco y siguiendo la terapia de soporte asociada en el protocolo de acondicionamiento BuMel pediátrico del centro sanitario (2). Se realizó infusión de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica autólogos por vía central. Presentó fiebre sin foco asociando teicoplanina el día +8 post- trasplante, sin documentación microbiológica. A nivel digestivo, presentó mucositis grado IV que fue tratada con perfusiones de morfina y a nivel neurológico, una crisis comicial secundaria a la administración de busulfano. Recibió el alta con omeprazol, dexametasona en pauta descendente, ursodesoxicólico, aciclovir, fluconazol y suplementos de magnesio.

Durante los primeros 30 días tras el TPH, acudió todos los días a Hospital de Día a transfundirse hematíes y plaquetas. Se realizaron pruebas de seguimiento como RM, que informa de ausencia de hallazgos significativos, ecocardiograma, función tiroidea e inmunoglobulinas también normales; biopsias y aspirados medulares que no detectaron infiltración tumoral, enolasemia de 11 ng/mL y catecolaminas en orina en niveles aceptables (ácido homovanílico 7,9 mg/g creatinina (4,5-11,5) y vanilmandélico 6,1 mg/g creatinina (0-10)). La audiometría resultó alterada con hipoacusias bilaterales de 40 dB.



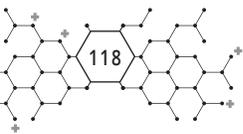
Entre los días +30 y + 60 post TPH, aparecieron unas lesiones en pubis y glúteos en forma de vesículas compatibles con herpes zóster, por lo que añadieron aciclovir al tratamiento. Este proceso derivó en neuralgia post herpética con dolor y picor, que fue tratado con amitriptilina, dexclorfeniramina y clobetasol durante 2 semanas.

Recibió radioterapia localizada durante 14 días (desde +75 a +89), una dosis total de 21 Gy (1,5 Gy diarios). Durante este período, se transfundieron 3 concentrados de plaquetas por trombopenia persistente. Una semana más tarde, se programó evaluación correspondiente a estudio post radioterapia que incluyó unos niveles de enolasa de 13 ng/ml, catecolaminas en orina dentro de los valores normales, ecocardio normal, ecografía abdominal con presencia de coleditiasis, placa de tórax sin hallazgos, espirometría, examen oftalmológico, pruebas de función tiroidea, inmunología sin alteraciones y un aspirado medular sin infiltraciones por neuroblastoma. Audiometría informó de un aumento de la hipoacusia preexistente.

El día +103 comenzó el tratamiento frente a la enfermedad mínima residual, con el primer ciclo de terapia diferenciadora con isotretinoína 80 mg vo c/12h, 6 ciclos durante dos semanas consecutivas y se establecieron recomendaciones de seguimiento como monitorizar los niveles de bilirrubina (< 1,5 veces el valor normal), transaminasas (< 5 veces límite superior), toxicidad cutánea < grado 1 common terminology criteria adverse events (CTCAE), triglicéridos < 500 mg/dL, calcemia < 11,6 mg/dL, creatinina < 1 mg/dL y ausencia de hematuria y proteinuria. Añadieron vitamina E tópica en los labios.

El día +124 recibió primer ciclo con aldesleukina en Hospital de Día durante 5 días consecutivos. Se administraron 3 MU vía subcutánea cada día, monitorizando constantes y tensión arterial a los 30, 60 y 120 minutos. Comenzó la neuroprotección con gabapentina en pauta ascendente hasta 300 mg c/8h previo a la administración del anticuerpo según protocolo (1).

El día +131 ingresó para recibir el anticuerpo quimérico anti-GD2 ch14.18 a 10 mg/m²/día durante 10 días consecutivos, reforzado con aldesleukina, 3 MU subcutáneo c/48h. Sin embargo, tras la segunda infusión de anticuerpo, apareció un síndrome de fuga capilar con edema agudo de pulmón y un cuadro confusional que requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica, perfusión de dopamina y ventilación mecánica no invasiva, con lo que se suspendió el tratamiento hasta recuperación. Estos efectos indeseables (síndrome

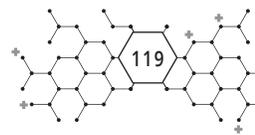


de fuga capilar, alteraciones en el nivel de conciencia) están descritos en el protocolo (1) y en la ficha técnica de aldesleukina (10). El día +138, se reanudó la administración del anticuerpo y aldesleukina a mitad de dosis. Además, durante el ingreso, apareció un síndrome febril asociado a la inmunoterapia que fue tratado empíricamente con cefotaxima y teicoplanina.

El día +150 comenzó segundo ciclo de isotretinoína, administrado sin incidencias y se realizó una primera evaluación que incluyó ecocardiograma, espirometría y radiografía de tórax cuyos resultados fueron normales. El hemograma mostró leucocitos y plaquetas en ascenso ligero. El día +166, comenzó la administración de aldesleukina y anticuerpo antiGD2 con reducción de dosis al 50%, destacando la suspensión de las 3 últimas dosis de aldesleukina por reaparición del síndrome de fuga capilar con edema agudo de pulmón, que en este caso fue controlado con oxigenoterapia y diuréticos; por otro lado, el anticuerpo se administró sin incidencias y fue aceptablemente tolerado, con aparición de emesis leve, hiporexia y dolor neuropático, efectos adversos esperables según protocolo de ensayo (1).

El día +201 comenzó con el tercer ciclo de isotretinoína y se realizó la evaluación a mitad de la inmunoterapia, que incluyó una enolasemia de 10 ng/mL, catecolaminas en orina dentro de niveles normales, aspirado medular en grumo con celularidad adecuada y ausencia de infiltraciones neoplásicas. Posteriormente, se administró el tercer ciclo de anticuerpo a mitad de dosis los 5 primeros días de infusión y posteriormente a 10 mg/m²/día tras buena tolerancia. Fue omitida la dosis de aldesleukina por toxicidad previa. En los últimos ciclos, apareció leve hiponatremia resuelta espontáneamente y reacción urticariforme controlada con antihistamínicos. Finalizó el tratamiento con el sexto y último ciclo de isotretinoína oral y después acudió a las consultas de seguimiento, en las cuales, se realizaron pruebas correspondientes a la valoración fin de tratamiento. El ecocardiograma, electroencefalograma y la exploración oftalmológica fueron normales, la excreción urinaria de catecolaminas dentro de los niveles aceptados. Se obtuvo enolasemia de 13 ng/mL, los resultados del aspirado medular y biopsia informan de celularidad adecuada y ausencia de infiltración neoplásica, así como gammagrafía con MIBG sin hallazgos. La ecografía abdominal informó de litiasis biliar.

En el día +338, se reinició la vacunación, las plaquetas superaron las 100.000 unidades/ μ L, se documentó hipoacusia neurosensorial con pérdida de audición

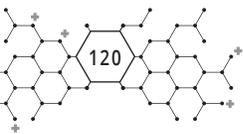


del 20% en ambos oídos que finalmente ocasionó puesta de audífonos. Tras la última evaluación en consultas de Oncología Pediátrica, se informó de ausencia de enfermedad localizada y a distancia, con recuperación total del hemograma. Peso 35,5 kg, talla 1,44 m SC 1,19 m², buen estado general y colecistectomía pendiente de realizar.

DISCUSIÓN

El neuroblastoma es el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia. Representa un 8% de los tumores pediátricos. Su incidencia estimada es de 1 de cada 100.000 recién nacidos vivos, lo que en España supone unos 100 casos nuevos al año. Deriva de las células de la cresta neural que migran en el embrión para formar los ganglios simpáticos y la médula suprarrenal. El 90% de estos tumores se diagnostican antes de los 5 años. Los tumores pueden formarse en el tejido nervioso de la glándula suprarrenal (sitio más frecuente), en el cuello, tórax, abdomen o pelvis, o pueden estar diseminados en otras áreas o sistemas del cuerpo, como los huesos o médula ósea (metástasis). Los síntomas se detectan cuando el tumor empieza a crecer y causa signos apreciables. En el momento en que se diagnostica, habitualmente el cáncer ya hizo metástasis.

Aproximadamente el 70% de los pacientes mayores de un año debutan con enfermedad metastásica. Los signos y síntomas al diagnóstico son muy variables y dependen tanto de la localización del tumor primario como de la presencia de enfermedad metastásica. Los síntomas iniciales del neuroblastoma son muy vagos y en general incluyen fatiga y pérdida de apetito. A medida que la enfermedad progresa, pueden aparecer síntomas determinados por la localización del tumor. Si es en el abdomen, puede aparecer un vientre algo hinchado, dolor abdominal y estreñimiento o diarrea. En el pulmón, puede dar sensación de dificultad respiratoria. Si afecta a la médula espinal, el enfermo notará debilidad muscular y dificultad para caminar. Si es en el sistema nervioso central, puede dar dolor de cabeza, alteraciones de la visión o alteración en el tamaño de los ojos. Algunos niños sufren dolor en los huesos y articulaciones, sobre todo si existe afectación de alguno de ellos. Los síntomas suelen ser banales e inespecíficos (3). En el caso de nuestra paciente, los dolores en articulaciones y en huesos aparecieron incluso imposibilitando el caminar, con síntomas como fiebre y pérdida de peso.



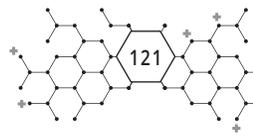
El diagnóstico se realiza estableciendo unos criterios consensuados:

- Diagnóstico anatomopatológico del tejido tumoral con o sin inmunohistoquímica, microscopía electrónica o aumento de catecolaminas urinarias (o séricas) o sus metabolitos (ácido homovanílico, vanilmandélico o dopamina).
- Infiltración de médula ósea (aspirado o biopsia) por células tumorales y aumento de la excreción urinaria de catecolaminas.
- Ecografía: muy sensible para tumores abdominales, e incluye la detección de metástasis linfáticas y hepáticas, sin embargo, el TAC y la RM valoran mejor el volumen del tumor y la afectación del canal medular.
- Gammagrafía ósea con MIBG: es un isótopo que sigue las mismas rutas metabólicas que las catecolaminas; es captado específicamente por el tumor y sus metástasis en el 86% de los neuroblastomas, por lo que se recomienda en el diagnóstico y en las evaluaciones posteriores. En los casos en los que no hay captación en el tumor primitivo, debe realizarse gammagrafía con tecnecio 99 para excluir la presencia de metástasis óseas.

La determinación de catecolaminas en orina es uno de los métodos más fiables para el diagnóstico y seguimiento del tumor durante y después del tratamiento. La sensibilidad y especificidad de la técnica oscila el 90-95% (4).

En nuestro paciente, se realizaron todas y cada una de las pruebas necesarias al diagnóstico y durante todo el seguimiento, según el protocolo del ensayo clínico, que estuvo basado en las recomendaciones de manejo del neuroblastoma.

Este neuroblastoma presenta un amplio espectro de comportamiento, desde regresión espontánea y diferenciación a tumor benigno hasta tumores metastásicos muy agresivos. La estratificación de los pacientes por grupos de riesgo permite adecuar el tratamiento a partir de factores pronósticos como la edad, el estadio, la amplificación N-myc, la delección 1p, la ploidía y la histología. Por norma general, niños con edad superior a 18 meses, estadios avanzados de enfermedad, amplificación del gen N-myc y delección del brazo cromosómico 1p, son factores de mal pronóstico (4). Nuestro paciente poseía la amplificación N-myc en biopsia, masa abdominal y metástasis óseas, por lo que se clasificó dentro del grupo de alto riesgo y se planificó tratamiento



específico, que consistió en la inclusión en un ensayo clínico avalado por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica Europea en Neuroblastoma, de la cual los tutores legales del paciente fueron informados al diagnóstico y de los que se obtuvo el consentimiento informado.

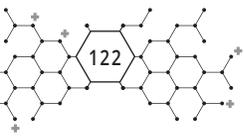
La enolasa específica neuronal se emplea como marcador tumoral en tumores neuroendocrinos: neuroblastoma, tumor carcinoide, gastrinoma o tumor de Wilms, así como en algunos sarcomas y en carcinomas indiferenciados de células pequeñas de pulmón, y se monitoriza durante el seguimiento de los pacientes con neuroblastoma. En el caso que nos ocupa, las cifras al diagnóstico fueron elevadas y se normalizaron en el transcurso del tratamiento.

Las modalidades de tratamiento usadas en el neuroblastoma son cirugía, quimioterapia y radioterapia, más modificadores de la respuesta biológica y/o inmunoterapia añadidos recientemente. La utilización de cada uno de ellos y su mayor o menor intensidad van a depender del grupo de riesgo al que se asigne el paciente, es decir, de la anticipación del comportamiento clínico que se espera que tenga cada caso individual (4).

Los tumores de buen pronóstico requieren un tratamiento mínimo, generalmente sólo cirugía, a excepción de los casos que presentan síntomas de compresión medular o afectación hepática. En tumores de riesgo intermedio, la cirugía y la quimioterapia de intensidad moderada con ciclofosfamida, vincristina, etopósido y carboplatino ofrece muy buenos resultados.

En pacientes de riesgo alto, la supervivencia libre de enfermedad ha mejorado hasta casi un 30% a partir de 1990 y la tasa de respuesta al tratamiento alcanza el 80%. El tratamiento de estos pacientes consta de quimioterapia de inducción (se han descrito multitud de esquemas para este fin, casi todos utilizan ciclofosfamida, vincristina, etopósido y carboplatino o cisplatino, en diferentes dosis y con resultados similares (5), cirugía, megaterapia con trasplante autólogo (6) y tratamiento de enfermedad residual mínima con agentes diferenciadores como isotretinoína (7) y anticuerpos específicos (8) frente a los gangliósidos presentes en las células de la membrana de los neuroblastos y las células del sistema nervioso.

El objetivo de la quimioterapia de inducción es reducir el tamaño del tumor primario y desvitalizarlo para que sea más fácilmente abordable quirúrgicamente.



El objetivo de la cirugía es eliminar la mayor parte del tejido tumoral existente.

El objetivo de la megaterapia es resetear la médula ósea afectada por el neuroblastoma. Consistió en recolectar previamente un concentrado de progenitores hematopoyéticos que se administraron tras una terapia mieloablativa de alta intensidad.

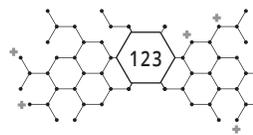
El objetivo de la radioterapia es eliminar la mayor parte de las células cancerosas mediante la aplicación de alta energía. El neuroblastoma es un tumor radiosensible y por ello está indicado su uso para eliminar pequeñas células invisibles al ojo humano.

La inmunoterapia se utiliza cuando la carga tumoral es pequeña. Se trata de capacitar a las células del sistema inmunitario para detectar y destruir a las células de neuroblastoma que han sobrevivido a la quimioterapia y a la radioterapia. Consiste en la inyección intravenosa del anticuerpo anti-GD2.

La terapia de diferenciación consiste en administrar conjuntamente con la inmunoterapia, isotretinoína durante 6 meses para estimular la maduración de las células del neuroblastoma.

Se asoció gabapentina para contrarrestar la reacción de dolor asociada a la administración del anticuerpo, ya que éste se une a una proteína que está presente en las células del neuroblastoma y también en las células sensitivas nerviosas.

La reacción adversa que motivó la retirada del fármaco aldesleukina, está recogida en la ficha técnica del medicamento. Se trata del síndrome de fuga capilar, que se caracteriza por pérdida de tono vascular y extravasación de proteínas y líquido plasmáticos en el espacio extravascular. El síndrome ocurre generalmente a las pocas horas de haber iniciado el tratamiento con aldesleukina, y la aparición de los síntomas clínicos (p.ej. hipotensión, taquicardia, disnea, edema pulmonar) tiene lugar de 2 a 12 horas tras la administración. En algunos pacientes la hipotensión se resuelve sin terapia, en otros se requiere un tratamiento con uso cauteloso de fluidos intravenosos. En los casos más rebeldes es necesario administrar dosis bajas de catecolaminas para mantener la presión arterial y la perfusión de los órganos. (10). En nuestro paciente, en la primera manifestación requirió medidas no invasivas y perfusión de dopamina en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica y en la segunda manifestación, oxigenoterapia y diuréticos.



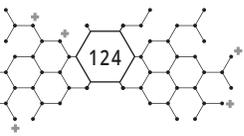
Para finalizar, el tratamiento multimodal permite incrementar la supervivencia de los pacientes afectados de neuroblastoma de alto riesgo, como nuestro paciente.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

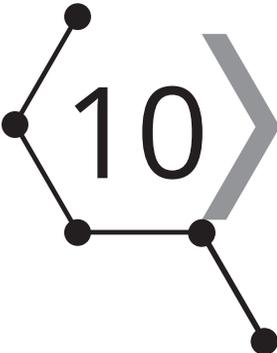
- Monitorización de niveles plasmáticos de teicoplanina y amikacina durante el ingreso por apendicetomía.
- Adquisición y dispensación de lenograstim y explicación adecuada sobre la forma de administración.
- Recomendación de la prescripción de nutrición parenteral tras el trasplante y de vitamina E concomitante con isotretinoína.
- Detección y comunicación de interacción significativa entre busulfano y paracetamol.
- Preparación de anfotericina B liposomal, busulfano, melfalan, aldesleukina y anticuerpo anti-GD22 en cabina de flujo laminar y explicación adecuada al personal de enfermería de su forma de administración.
- Recepción, almacenamiento y conservación óptima de las muestras de ensayo clínico.
- Notificación de reacciones adversas al Centro Regional de Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ladenstein R, Cañete A, Garaventa A. Viena, 2014. High risk neuroblastoma study 1.7 of SIOP-EUROPE (SIOPEN). Disponible en: http://www.gyermekdaganat.hu/wp-content/uploads/NBL_01_HRNBL1-7-Protocol-R4-randomisation-Juni-2014.pdf
2. Esquema de acondicionamiento BUMEL pediátrico. Servicio de Hematología. Unidad de Terapia Celular- TPH. Hospital Virgen de la Arrixaca
3. Fundación Neuroblastoma. Accesible desde Google: fundación neuroblastoma. Fecha de acceso 25/04/17. Título de la sección: Qué es el neuroblastoma <https://www.fneuroblastoma.org/que-es-el-neuroblastoma/>



4. Balaguer J, Castel V. Neuroblastoma.. An Pediatr Contin [revista en internet] 2008 [fecha de consulta];6(5):276-83. Disponible en: http://appsww.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=80000449&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=51&ty=151&accion=L&origen=apcontinuada&web=www.apcontinuada.com&lan=es&fichero=v6n5a349pdf001.pdf&anuncioPdf=ERROR_publici_pdf
5. Castel V, Navajas A, García-Miguel P, et al. Stage IV neuroblastoma in children over 1 year of age: results of a cooperative study using high-dose cisplatin-Vm-26 and cyclophosphamide-doxorubicin as initial therapy. Inter J Ped Hematol/Oncol. 1995;2:255-63
6. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med. 1999;341(16):1165-73
7. Kohler JA, Imeson J, Ellershaw C, Lie SO. A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. Br J Cancer. 2000;83 (9):1124-7
8. Cheung NKV, Kushner BH, Cheung IY, Kramer K, Canete A, Gerald W, et al. Anti-GD(2) antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. J Clin Oncol. 1998;16(9):3053-60
9. Valores de referencia hemograma en pediatría. Disponible en http://www.parcdesalutmar.cat/mar/interpretacion%20_hemograma_2013.pdf
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica de Proleukin®18 x 10(6) UI polvo para solución inyectable sc (aldesleukina). [internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 25/03/17]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/62287/FichaTecnica_62287.html



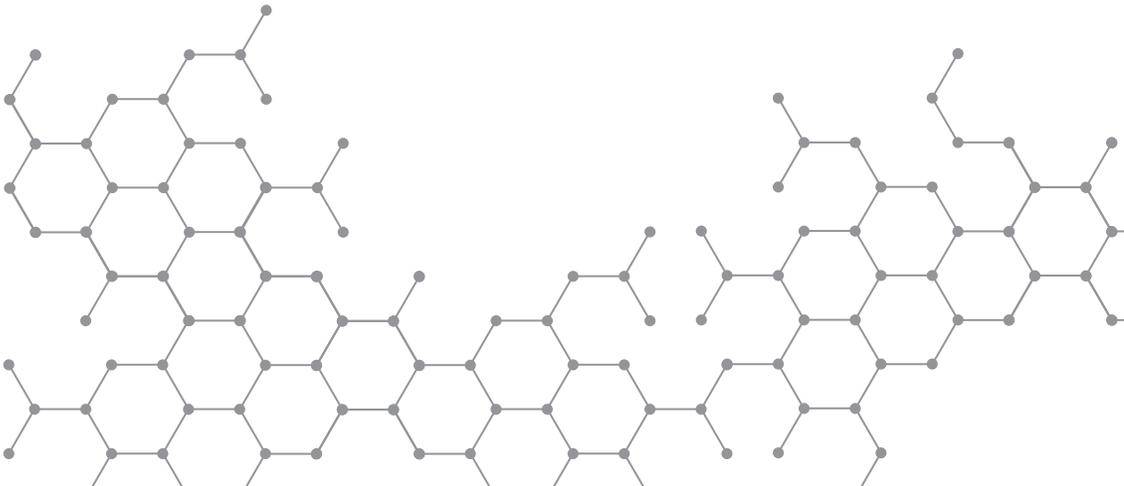
CASO
CLÍNICO

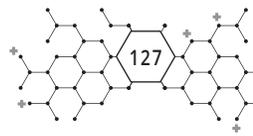
USO DE D,L-3-HIDROXIBUTIRATO EN
PACIENTE PEDIÁTRICO CON DEFICIENCIA
MÚLTIPLE DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA

Autores: Aina Tomás Luiz
María Sáez Garrido

Revisores: Miguel Almanchel Rivadeneyra
Juan José Fernández Ávila

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





10 CASO CLÍNICO

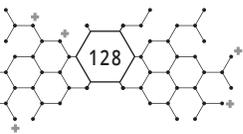
USO DE D,L-3-HIDROXIBUTIRATO EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA

Autores: Aina Tomás Luiz
María Sáez Garrido
Revisores: Miguel Almanchel Rivadeneyra
Juan José Fernández Ávila

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

ANTECEDENTES

Paciente pediátrico diagnosticado en el cribado neonatal de deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa, con mutación c.463A>G en el gen ETFDH. Inició tratamiento convencional de forma precoz con suplementos de carnitina y riboflavina. Posteriormente se controló la dieta en grasas y se añadió maltodextrina. La evolución es favorable salvo rabdomiolisis a los 10 meses y leucoencefalopatía secundaria documentada a los 22 meses; dispone de resonancia magnética (RM) que objetiviza afectación de la sustancia blanca periventricular, de predominio pericalloso en estadio crónico, en relación con regiones de gliosis/desmielinización. El paciente denota retraso leve del desarrollo mental (puntuación en la escala de Bayley del desarrollo infantil III: 100) y afectación de la función motora (leve temblor intencional junto a inestabilidad de la marcha). Ha sufrido varios episodios de descompensación metabólica acompañados de hipotonía muscular, siempre con recuperación posterior.



PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

En RM de control se observa mayor afectación de sustancia blanca periventricular y subcortical, respecto a estudios previos. Así mismo, en consulta de seguimiento el paciente impresiona de mayor estado hipotónico. Se realiza estudio de niveles de coenzima Q10 (CoQ10) en plasma y linfocitos, obteniendo valores en el límite inferior normal de referencia y por debajo de éste, respectivamente:

- CoQ10 (linfocitos): 66 mmol CoQ10/g prot. (valor de referencia: 80-187)
- CoQ10 (plasma): 0,69 $\mu\text{mol/l}$ (valor de referencia: $0,91 \pm 0,35$)

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

Diagnóstico principal:

- Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa.

Diagnósticos secundarios:

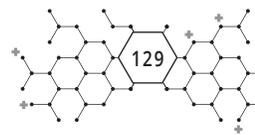
- Leucodistrofia.
- Hipotonía muscular.
- Retraso leve del desarrollo.
- Deficiencia de coenzima Q10.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento farmacológico/medidas dietéticas:

- Riboflavina 200 mg/día
- Carnitina 500 mg/8h
- Dextrinomaltosa 15g/4 veces al día
- Dieta baja en grasas, evitando ayunos de más de 8 horas.

Ante el empeoramiento clínico se decide aumentar dosis de riboflavina a 400 mg/día, restricción proteica a RDA (Recommended Dietary Allowances) y suplementación con CoQ10 100 mg/24h, valorando aumentar dosis hasta 600 mg según respuesta (5-10 mg/kg/día). Del mismo modo, se solicita al Servicio de



Farmacía iniciar tratamiento con cuerpos cetónicos (D,L- 3-hidroxi butirato) a dosis de 150 mg/kg, que se aumentará de forma progresiva hasta 600 mg/kg/día, elaborándose papelillos a partir del producto químico.

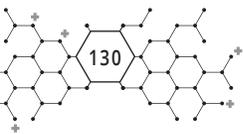
EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras cuatro meses en tratamiento con D,L-3-hidroxi butirato se realiza RM de control, que muestra aumento de las lesiones en comparación con RM previa; se observan extensas áreas de desmielinización periventricular y subcortical, con afectación generalizada del cuerpo calloso. No obstante, tras un año en tratamiento el paciente se mantiene clínicamente estable; a nivel mental impresiona de nivel cognitivo conservado. A nivel motor, persiste torpeza, sin signos de empeoramiento, y mínimo temblor intencional. El examen neurológico refiere hipotonía generalizada simétrica. Así mismo, no ha sufrido descompensaciones metabólicas.

Dado que no se denotan cambios clínicos, se decide aumentar dosis de CoQ10 a 200 mg/día y de D,L-3-hidroxi butirato a 600 mg/kg/día, y aumentar progresivamente hasta 1200 mg/kg/día si tras un mes no se consiguen niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos post dosis por encima de 2 mmol/l, manteniendo al menos durante tres meses más el tratamiento.

DISCUSIÓN

La deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa (MADD) es una enfermedad genética, de carácter autosómico recesivo. La alteración se debe a mutaciones en el gen que codifica la flavoproteína transferidora de electrones deshidrogenasa (ETF_{DH}) o las dos subunidades de la ETF (ETF_A y ETF_B). Estas enzimas se encuentran activas en la mitocondria, y están involucradas en la oxidación de los ácidos grasos y el metabolismo proteico. Los episodios de descompensación metabólica aguda pueden desencadenarse por situaciones de gran requerimiento energético (infección, fiebre, cirugía, dietas de bajo consumo de energía o pérdida de peso, etc.), y pueden cursar con acidosis metabólica, hipoglucemia no cetósica, elevación de transaminasas, rabdomiolisis con niveles elevados de creatina quinasa e hiperamonemia. Otras características clínicas adicionales incluyen hipotonía, miocardiopatía, hepatomegalia, olor a “pies sudorosos”, coma y muerte



neonatal. Aunque existe un alto riesgo de morbimortalidad, el pronóstico es muy bueno en la mayoría de los casos, siempre que se establezca un diagnóstico temprano y el abordaje terapéutico correcto. El tratamiento consiste en evitar el ayuno prolongado, junto con la administración de una dieta rica en hidratos de carbono, pobre en grasas y proteínas, manteniendo la ingesta calórica total normal. La administración de carnitina es indispensable en los pacientes con deficiencia primaria de carnitina (100 mg/kg de peso y día divididos en cuatro dosis). Algunos pacientes afectados de MADD responden a la suplementación con riboflavina (50-200 mg/día). Las mutaciones en el gen ETFDH pueden también causar deficiencia a nivel muscular de CoQ10, que puede tratarse con este coenzima a dosis de 4-20 mg/kg/día, en combinación con riboflavina¹.

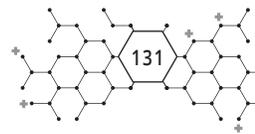
En la literatura encontramos cinco casos descritos de niños con MADD y diagnóstico secundario de leucodistrofia^{2,3} (2) y cardiomiopatía^{3,4} (3) tratados con D,L-3-hidroxitubirato. La edad media fue de 2 años [rango 5-30 meses], y se emplearon dosis máximas comprendidas entre 565 y 2600 mg/kg/día. Durante el tiempo de seguimiento se observó mejora de la función cardiaca y neurológica (función motora y reducción del tamaño de la lesión, en los casos de leucodistrofia), y ausencia de descompensaciones metabólicas.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO:

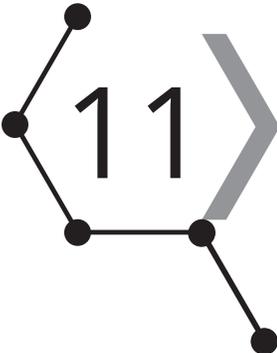
- Adquisición del producto químico.
- Solicitud a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios autorización como medicamento en situación especial.
- Elaboración y dispensación de la fórmula magistral.
- Atención farmacéutica individualizada al paciente durante las visitas periódicas al área de pacientes externos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ribes Rubió A. Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos. En: Rozman C, Cardelach López F (editores) Farreras-Rozman. Medicina Interna. 18º Ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2016. p. 1752-1763.



- 2 Gautschi M, Weisstanner C, Slotboom J, Nava E, Zurcher T, Nuoffer JM. Highly efficient ketone body treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency-related leukodystrophy. *Pediatr Res* 2015 Jan;77(1-1):91-98.
- 3 Van Hove JL, Grunewald S, Jaeken J, Demaerel P, Declercq PE, Bourdoux P, et al. D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet* 2003 Apr 26; 361(9367):1433-1435.
- 4 Van Rijt WJ, Heiner-Fokkema MR, du Marchie Sarvaas GJ, Waterham HR, Blokpoel RG, Van Spronsen FJ, et al. Favorable outcome after physiologic dose of sodium-D,L-3-hydroxybutyrate in severe MADD. *Pediatrics* 2014 Oct;134(4):e1224-8.



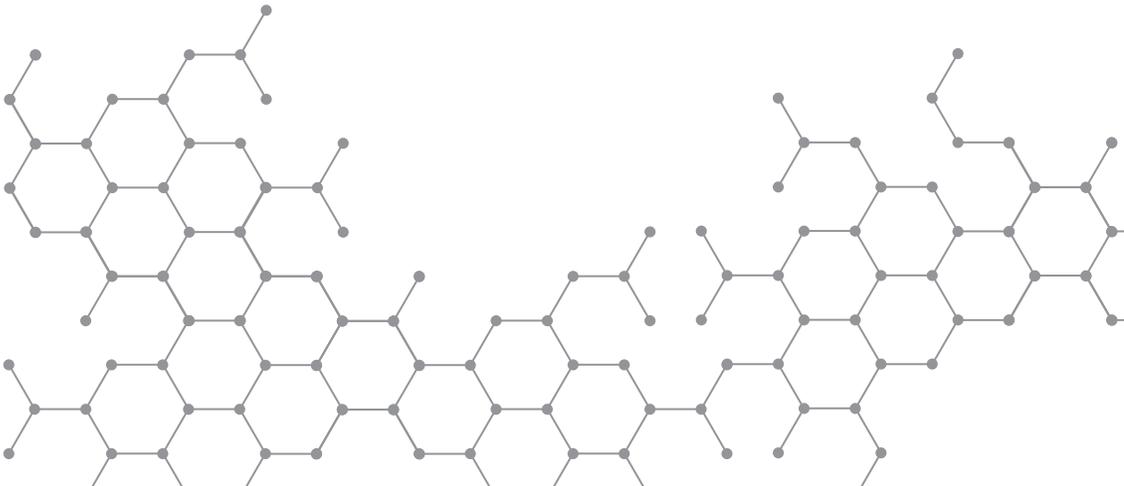
CASO CLÍNICO

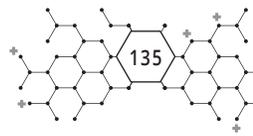
CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN EN PACIENTE CRÓNICO COMPLEJO CON HIPOTENSIÓN, HIPOGLUCEMIA Y CERVICALGIA

Autores: Manuel Soria Soto
Sheila Clavijos Bautista

Revisor: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia





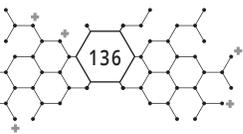
CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN EN PACIENTE CRÓNICO COMPLEJO CON HIPOTENSIÓN, HIPOGLUCEMIA Y CERVICALGIA

Autores: Manuel Soria Soto
Sheila Clavijos Bautista
Revisor: María Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

ANTECEDENTES

- Varón de 76 años sin alergias medicamentosas conocidas.
- Incluido en el programa de pacientes crónicos complejos multiingresos (PPCM) por presentar 2 o más patologías según el Índice de Comorbilidad de Charlson y al menos 2 ingresos hospitalarios en el último año.
- Hipertensión arterial (HTA) de larga evolución. Diabetes Mellitus (DM) de larga evolución en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO). Dislipemia (DLP). Exfumador desde hace 10 años (50 paquetes/año). No hábito enólico.
- Flutter auricular vs Arritmia completa por fibrilación auricular (ACxFA) anticoagulada con warfarina. Cardiopatía isquémica: Enfermedad de 3 vasos con revascularización incompleta. Stent en arteria descendente anterior media y circunfleja media. Coronaria derecha ocluida. Múltiples consultas por dolor torácico que se relacionan con posibles rachas de FA rápida. En seguimiento por Cardiología con estabilidad desde el punto de vista cardiológico.



- Diagnosticado de bronquiectasia en 2009 con cultivos negativos en ese momento.
- Ingreso en medicina interna en noviembre 2015 por reagudización de bronquiectasias y reagudizaciones ambulatorias con necesidad de antibiótico durante 3-4 veces/año.
- Ingreso en neumología en diciembre 2015 con diagnóstico de Bronquiectasias cilíndricas postinfecciosas en lóbulo inferior izquierdo (LII) y lóbulo medio (LM) con sobreinfección por *Pseudomonasaeruginosa*. Tratamiento con Colistimetato de sodio inhalado 1 MUI c/12 horas con buena tolerancia
- Ingreso en neumología en mayo de 2016 con diagnóstico de neumonía comunitaria y sobreinfección de bronquiectasias bilateral LII y LM.
- Claudicación intermitente: enfermedad arterial periférica grado 2B/ Bypass aorto-femoral miembro inferior izquierdo.
- Temblor de reposo sin signos de Parkinsonismo estudiado por neurología con alta
- Lumbociatalgiaderecha crónica. Caída accidental en diciembre 2015 con fractura-aplastamiento L2.
- Cirugía: Prótesis de rodilla derecha. Apendicectomía.

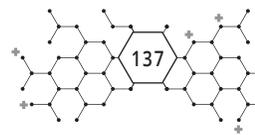
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

El paciente acude a urgencias remitido por médico de atención primaria por deterioro del estado general, presentando cifras de glucemias bajas (35 mg/dL) e hipotensión (83/45 mm Hg). Según refiere el paciente, debilidad y astenia en los últimos días con pérdida de apetito. No fiebre. Refiere tos habitual con aumento de esputo. Cervicalgia tras caída brusca.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Consciente y orientado. Regular estado general. Palidez mucocutánea.

Tensión arterial (TA): 83/45 mmHg. Frecuencia Cardíaca 60 lpm. Saturación O₂ 96% con gafas nasales a 2 lpm. Frecuencia respiratoria 17 rpm. Glucemia 35 mg/dL.



No adenopatías ni ingurgitación yugular. Dolor cervical a la rotación izquierda.

Auscultación pulmonar: Rítmico sin soplos. Murmullo vesicular conservado.

Abdomen: Blando y depresible, no doloroso a la palpación, sin masas ni megalias. No signos de irritación peritoneal.

Extremidades Inferiores: Sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda (TVP). Pulsos distales conservados.

Neurología: Glasgow 15. Tendencia al sueño. Resto de exploración sin focalidad.

HALLAZGOS ANALÍTICOS RELEVANTES:

Bioquímica de urgencias: Glucosa: 35 mg/dL, Creatinina: 1,49 mg/dL, Na: 137 mmol/L, K: 4,2 mmol/L.

Hemograma urgencias: Hb 12,6 g/dL, VCM: 92, Hematocrito: 36,5 %, VCM: 83,7 fL, Hematíes: 4,7 10^3 /uL, Plaquetas: 231,0 10^3 /uL, Leucocitos: 11,9 10^3 /uL, Neutrófilos: 78,0 %, Linfocitos: 13,5 %, Monocitos: 0,8 %, Eosinófilos: 0,1 %, Coagulación Urgencias: INR: 1,23. Actividad de Protrombina: 37,0.

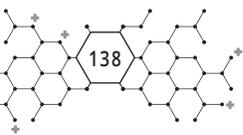
Gasometría Arterial urgencias: pH: 7,328, pCO₂: 30,0, PO₂: 63,0, HCO₃: 19,6, SatO₂: 92,3, Ion lactato: 13,7.

IMAGEN:

Radiografía de tórax: Consolidación con pérdida de volumen en ambos lóbulos inferiores que puede estar en el contexto de la sobreinfección de las bronquiectasias conocidas. Obliteración del seno costofrénico izquierdo que puede deberse a pequeño derrame.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO:

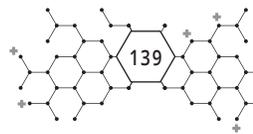
- Acidosis metabólica e hipoglucemia en probable relación con toma de ADO (repaglinida y metformina).
- Hipotensión.
- Insuficiencia renal aguda.
- Cervicalgia.
- Probable sobreinfección de bronquiectasias.



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico según informes médicos	Tratamiento crónico real tras entrevistar al paciente	Patología tratada
Warfarina según calendario de hematología	Warfarina según calendario de hematología	Fibrilación auricular. Cardiopatía isquémica.
Clopidogrel 75 mg	Clopidogrel 75 mg 0-1-0	Fibrilación auricular. Cardiopatía isquémica.
Bisoprolol 2.5 mg 1/2-0-1/2	Bisoprolol 5 mg 1/2-0-1/2	Cardiopatía isquémica.
Amiodarona 200 mg 0-1-0 menos sábado y domingo	Amiodarona 200 mg 0-1-0 menos sábado y domingo	Fibrilación auricular.
Mononitratoisosorbidaretard 60 mg 1-0-0	Mononitratoisosorbidaretard 60 mg 1-0-0	Angina de pecho
Furosemida 1-1-0	Furosemida 40 mg 1-1-0	Hipertensión arterial
Atorvastatina 40 mg	Atorvastatina 40 mg 0-0-1	Dislipemia. Hipercolesterolemia. Angina de pecho.
Ramipril 2.5 mg 0-1/2-0	Ramipril 2.5 mg 0-1/2-0	Hipertensión arterial.
Esomeprazol	Esomeprazol 40 mg 1-0-0	Prevención úlcera gástrica.
Ranolazina 500 mg 1-0-1	Ranolazina 500 mg 1-0-1	Angina estable.
Repaglinida 0.5 mg 1-1-1	Repaglinida 0.5 mg 1-1-1	Diabetes mellitus.
Metformina 850 mg 1-0-1	Metformina 850 mg 1-0-1	Diabetes mellitus.
Pregabalina 75 mg 0-0-1	Pregabalina 75 mg 0-0-1	Dolor neuropático.
Colistimetato de sodio 1MUI 1-0-1	Colistimetato de sodio 1MUI 1-0-1	Bronquiectasias postinfecciosas (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>).
Tamsulosina 0.4 mg 0-0-1	Tamsulosina 0.4 mg 0-0-1	Hiperplasia benigna de próstata.
	Paracetamol 1 gramo si precisa por dolor	Analgesia.
	Zolpidem 10 mg 0-0-1	Insomnio.
	Tiotropio bromuro 18 mcg 1-0-0	Bronquiectasia crónica.
	Budesonida/Formoterol 160/4.5 mcg 1-0-1	Bronquiectasia crónica.

Nota: En color gris las diferencias más significativas.



EVOLUCIÓN CLÍNICA

Día 1 (Urgencias): Llegada a urgencias con glucemia de 35 mg/dl y TA 80/40 mmHg. Se suspende todo su tratamiento oral y se comienza con la reposición de fluidos intravenosos monitorizando constantes.

- Suero fisiológico (SF) 0,9% 500 ml hasta un total de 2000 ml en dos horas.
- Posteriormente SF 0,9% 500 ml en perfusión hasta su ingreso.
- Suero glucosado 5% 500 ml a 100 ml/h para corregir también la hipoglucemia.
- Suero de glucosa al 10% 500 ml hasta su ingreso.
- 4 ampollas de glucosmon al 33% a lo largo de su estancia en urgencias.

Día 2 (Medicina Interna MI): Ingresa en MI con una TA: 93/42 mmHg y glucemia de 118 mg/dL

Se entrevista al paciente, se concilia la medicación (ver historia farmacoterapéutica descrita en el apartado anterior), se realiza adecuación y se hacen recomendaciones al médico prescriptor.

Fluidoterapia: 1000 cc SF 0,9% en 24h + 1000 cc Suero glucosado 5% en 24h.

Se inicia dieta para diabéticos, glucometer cada 8 horas y rescate con insulina rápida si precisa (a lo largo del día precisó 2U de insulina rápida). ADO suspendidos.

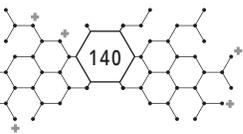
Se decide suspender furosemida y ramipril y se reduce dosis de bisoprolol a 2,5 mg 1/2-0-1/2

Día 3 (Medicina Interna): Fluidoterapia: 1000 cc SF 0,9% c/24h. Se retira el suero glucosado y se deja únicamente con dieta para diabetes mellitus.

Glucometer cada 8 horas y rescate con insulina rápida si precisa. Durante el ingreso no llevó nunca insulina basal. Se decidió controlar únicamente con los rescates de insulina rápida si eran necesarios (a lo largo del día únicamente precisó 3 U de insulina rápida).

Tratamiento antiHTA:

Bisoprolol 2.5 mg 1/2-0-1/2



Se reinicia furosemida 40 mg 1/2-0-0 (originalmente 40 mg 1-1-0 en tratamiento crónico) por tensiones algo más elevadas en día previo.

Ramipril se mantiene suspendido.

Día 4 (Medicina Interna): No fluidoterapia.

Dieta para diabetes mellitus. Glucometer cada 8 horas y rescate con insulina rápida si precisa (precisó 2 U de insulina rápida).

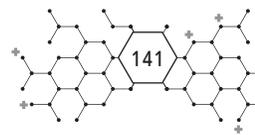
Tratamiento antiHTA: Únicamente bisoprolol 2.5 mg 1/2-0-1/2.

Día 5 (Medicina Interna y Alta): TA (08:00h) 122/56 mmHg. Glucemia (09:00) 128 mg/dL.

Tratamiento al alta:

Warfarina según calendario de hematología
Clopidogrel 75 mg 0-1-0
Bisoprolol 2.5 mg 1/2-0-1/2
Amiodarona 200 mg 0-1-0 menos sábado y domingo
Mononitratoisosorbidaretard 60 mg 1-0-0
Furosemida 40 mg 1-1-0. SUSPENDER.
Atorvastatina 40 mg 0-0-1
Ramipril 2.5 mg 0-1/2-0. SUSPENDER
Esomeprazol 40 mg 1-0-0
Ranolazina 500 mg 1-0-1
Repaglinida 0.5 mg 1-1-1
Metformina 850 mg 1-0-1. SUSPENDER
Pregabalina 75 mg 0-0-1
Colistimetato de sodio 1MUI 1-0-1
Tamsulosina 0.4 mg 0-0-1
Paracetamol 1 gramo si precisa por dolor
Zolpidem 10 mg 0-0-1/2.
Tiotropio bromuro 18 mcg 1-0-0
Budesonida/Formoterol 160/4.5 mcg 1-0-1

Nota: En color gris las diferencias más significativas.



Para el desarrollo del caso y discusión a continuación se muestra un resumen de las cifras de tensión arterial y glucemias presentadas en el paciente desde el ingreso hasta el alta.

Cifras de TA (mmHg):

C. Salud Día 1	Urgencias Día 1 15:30h	Urgencias Día 1 19:30h	Urgencias Día 2 01:00h	MI Día 2 09:00h	MI Día 2 16:00h	MI Día 3 08:00h	MI Día 3 23:00h	MI Día 4 08:00h	MI Día 4 22:00h	MI Día 5 08:00h
80/40	83/43	93/46	93/42	120/50	127/45	106/52	93/48	113/53	125/60	122/56

Cifras de glucemia (mg/dL):

Urgencias Día 1 15:30h	Urgencias Día 1 18:00h	Urgencias Día 2 01:00h	MI Día 2 09:00h	MI Día 2 19:00h	MI Día 3 09:00h	MI Día 3 13:00h	MI Día 3 20:00h	MI Día 4 09:00h	MI Día 5 09:00h
35	68	118	110	157	124	218	143	116	128

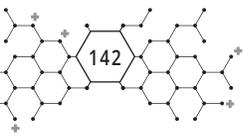
DISCUSIÓN

1. Hipotensión arterial farmacológica

Podemos definir la hipotensión arterial como una bajada de cifras de tensión arterial y ocurre cuando la presión sistólica está por debajo de 90mmHg o bien ocurre una reducción mayor de 40 mmHg respecto a los valores normales del paciente¹.

Manejo de la hipotensión:

- La vía aérea debe estabilizarse y asegurarse un acceso intravenoso adecuado para que los pacientes puedan ser tratados inmediatamente con fluidos intravenosos para restablecer la perfusión tisular adecuada. Los fluidos intravenosos son los agentes de primera línea en el tratamiento de pacientes con hipotensión indiferenciada y shock. Pueden repetirse hasta que la presión sanguínea y la perfusión tisular sean aceptables, se produzca edema pulmonar o hipertensión intraabdominal o el líquido no aumente la perfusión. La elección óptima del líquido es desconocida. Sin embargo la mayoría de los pacientes se tratan con cristaloides (por ejem-



plo, Ringer lactato o suero fisiológico), y aquellos con shock hemorrágico deben ser tratados preferentemente con productos sanguíneos. Se recomienda evitar la administración de hidroxietil almidón¹.

- Los pacientes críticos que se han estabilizado y los pacientes con hipotensión leve deben someterse a un diagnóstico más formal, mientras las terapias de resucitación inicial están en curso¹.
- Es importante destacar que los pacientes pueden volverse hemodinámicamente inestables durante la evaluación y el período de tratamiento inicial, lo que puede requerir una reorientación rápida del enfoque a la administración de terapias urgentes¹.

Una de las causas más frecuentes de hipotensión arterial es la secundaria al tratamiento con fármacos antihipertensivos.

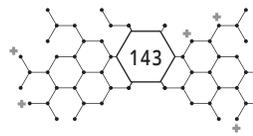
En el caso de nuestro paciente nos encontramos que está en tratamiento con:

- Bisoprolol 5 mg 1/2-0-1/2.
- Furosemida 40 mg 1-1-0
- Ramipril 2.5 mg 0-1/2-0

Si consultamos las fichas técnicas de dichos medicamentos^{2,3,4} encontramos que en todos ellos aparece descrita la hipotensión arterial como efecto adverso y como contraindicación para su uso si la hipotensión es sintomática. Especialmente se debe llevar precaución en la combinación de diurético+IECA (furosemida+ramipril).

Manejo de la hipotensión arterial en nuestro paciente:

- Reponer la caída de las cifras de tensión con fluidoterapia intravenosa. Para ello se decide usar tanto suero fisiológico como glucosado para compensar también la hipoglucemia.
- Monitorización de las cifras de tensión arterial.
- Conciliación de la medicación crónica con la del ingreso hospitalario. Tras entrevistar al paciente nos damos cuenta que toma el doble de dosis de bisoprolol de la que tenía prescrita.
- Adecuar el tratamiento antihipertensivo a las características del paciente. Se decide la retirada de furosemida y ramipril y reducir la dosis de bisoprolol a 2.5 mg 1/2-0-1/2 siendo éste su único fármaco antihipertensivo prescrito al alta hospitalaria.



2. Hipoglucemia secundaria a antidiabéticos orales

En los pacientes con diabetes, la hipoglucemia se define como todos los episodios de una concentración de glucosa en plasma anormalmente baja (con o sin síntomas) que exponen al individuo a daño^{5,6}. En pacientes con diabetes, los síntomas y signos de hipoglucemia ocurren como consecuencia de la terapia. El objetivo en un paciente con diabetes es modificar el tratamiento en un intento de minimizar o eliminar los episodios de hipoglucemia. En las personas con diabetes podemos considerar hipoglucemia a un nivel de glucosa en sangre ≤ 70 mg / dL (3.9 mmol / L)⁷.

Además el riesgo de hipoglucemia está relacionado con la duración de la diabetes y parece estar aumentado en los adultos mayores⁸.

Los fármacos son la causa más común de hipoglucemia⁵. La insulina exógena y los secretagogos de insulina (p. Ej., Gliburida, glipizida, glimepirida, repaglinida, nateglinida) son los fármacos con más posibilidades de producir hipoglucemia.

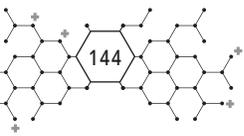
La metformina sola no produce hipoglucemia, sin embargo, aumenta el riesgo de hipoglucemia al combinarla con secretagogos de insulina como la repaglinida.

Nuestro paciente está en tratamiento con metformina 850 mg 1-0-1 y repaglinida 0.5 mg 1-1-1.

Debemos considerar que nuestro paciente sufre acidosis metabólica al ingreso probablemente secundaria al tratamiento con metformina. Y además se trata de un paciente con insuficiencia renal. Las guías de práctica clínica como la guía de práctica clínica sobre DM tipo 2 del Sistema Nacional de Salud (SNS)⁹ contraindica el tratamiento con metformina en pacientes con insuficiencia renal y creatininas séricas mayores a 1.5 mg/dL en hombres mientras que no hace ninguna alusión al uso de repaglinida en pacientes con insuficiencia renal.

Manejo de la hipoglucemia en nuestro paciente:

- Corregir de forma urgente sus cifras de glucemia gracias a la reposición con fluidos con glucosa al 5 y 10% y con glucosmon al 33%.
- Monitorización de las cifras de glucemia.



- Conciliación de la medicación antidiabética. Por protocolo se deciden suspender los antidiabéticos orales y mantener únicamente rescates de insulina si precisa.
- Optimización del tratamiento para diabetes mellitus al alta en paciente con acidosis metabólica e insuficiencia renal. Se decide suspender metformina y mantener repaglinida con controles domiciliarios de glucemia.

3. Cervicalgia

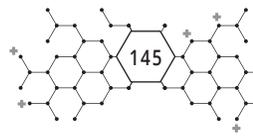
La cervicalgia, es decir, la presencia de dolor en la región cervical, viene a englobar un amplio abanico de alteraciones que, como causa o efecto, tienen su ubicación en las partes posterior y posterolaterales del cuello, con o sin irradiación a las zonas y segmentos adyacentes. Esencialmente, son dolencias de origen óseo, articular o muscular que afectan a la región perirraquídea, siendo la etiología más frecuente los procesos degenerativos¹⁰.

Entre las causas de las cervicalgias se encuentran las caídas que pueden ser secundarias al tratamiento con hipnóticos en pacientes ancianos.

El objetivo de cualquier plan de tratamiento es reducir el dolor, la irritabilidad muscular, el espasmo y restablecer la lordosis cervical normal. La mayoría de los casos leves a moderados se resuelven en las primeras dos o tres semanas con medidas conservadoras¹¹. En los casos más graves se puede añadir tratamiento farmacológico a las medidas posturales como paracetamol, AINES o tramadol aunque su evidencia es limitada^{12,13}.

Manejo de la cervicalgia en nuestro paciente:

- Conciliación de la medicación. En la entrevista con el paciente se descubre que está en tratamiento con Zolpidem 10 mg sin que haya constancia en ningún informe ni lo sepa su internista de referencia.
- Criterios STOPP: Cataloga Zolpidem como *"Fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores y que pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia"*¹⁴
- Resolución con medidas conservadoras y posturales. Se añadió paracetamol al alta.
- Prevención secundaria del riesgo de caídas modificando al alta la dosis de zolpidem a 5 mg c/24h

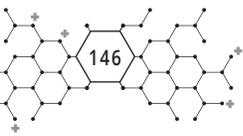


RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

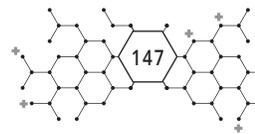
- Colaboración con el equipo médico en la toma de decisiones y seguimiento de los efectos terapéuticos y los Resultados Negativos en el uso de Medicamentos (RNM). Detección de la presencia de hipoglucemia y una ligera acidosis metabólica en paciente que es insuficiente renal por lo que recomendamos suspender la metformina y mantener únicamente repaglinida hasta revisión controlando en domicilio las cifras de glucemia.
- La conciliación de la medicación al ingreso y alta mediante entrevista con el paciente facilitó la identificación de posibles reacciones adversas a medicamentos tales como la sedación diurna posiblemente asociada a zolpidem que puede estar relacionada con las caídas del paciente y la cervicalgia. Tras comentarlo con su médico se generó la modificación de la posología del fármaco con reducción de la dosis al 50%.
- Identificación de error en la administración del medicamento bisoprolol del que toma el doble de la dosis prescrita en sus informes médicos por lo que atendiendo a la monitorización de tensiones durante el ingreso se decidió modificar el tratamiento antihipertensivo suspendiendo ramipril y seguril y reduciendo la dosis de bisoprolol a la mitad.
- Contribución a la docencia y difusión del conocimiento sobre el uso de medicamentos a través de la realización de este caso clínico cuya difusión se realiza en respeto a la confidencialidad del paciente cuyos datos clínicos han sido tratados por motivos puramente científicos respetando el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

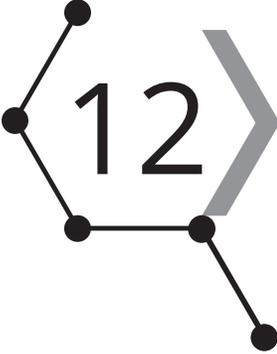
1. UpToDate: Evaluation of and initial approach to the adult patient with undifferentiated hypotension and shock [actualizado May 26, 2016, citado Mar 02, 2017]. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-and-initial-approach-to-the-adult-patient-with-undifferentiated-hypotension-and-shock>



2. Ficha técnica Emconcor 2.5 mg [actualizada Jul 2012, citado Mar 01 2017]. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/63046/FichaTecnica_63046.html
3. Ficha técnica Seguril 40 mg comprimidos [actualizada Nov 2016, citado Mar 01 2017]. Disponible www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/39969/FichaTecnica_39969.html
4. Ficha técnica Acovil 2.5 mg comprimidos [actualizada May 2016, citado Mar 01 2017]. Disponible www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/59564/FichaTecnica_59564.html
5. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J ClinEndocrinolMetab.* 2009;94(3):709.
6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. American Diabetes Association, Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013;98(5):1845.
7. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1245.
8. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2948
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 2008.
10. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum,* 1997; 40: 446-52
11. Gennis P, Miller L, Gallagher EJ, Giglio J, Carter W, Nathanson N. The effect of soft cervical collars on persistent neck pain in patients with whiplash injury. *AcadEmerg Med* 1996; 3:568.
12. Aker PD, Gross AR, Goldsmith CH, Peloso P. Conservative management of mechanical neck pain: systematic overview and meta-analysis. *BMJ* 1996; 313:1291.



13. Deyo RA. Drug therapy for back pain. Which drugs help which patients? Spine (PhilaPa 1976) 1996; 21:2840.
14. E. Delgado Silveira, B. Montero Errasquín, M. Muñoz García, M. Vélez-Díaz-Pallarés, I. Lozano Montoya, C. Sánchez-Castellano. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. RevEspGeriatrGerontol 2015;50:89-96



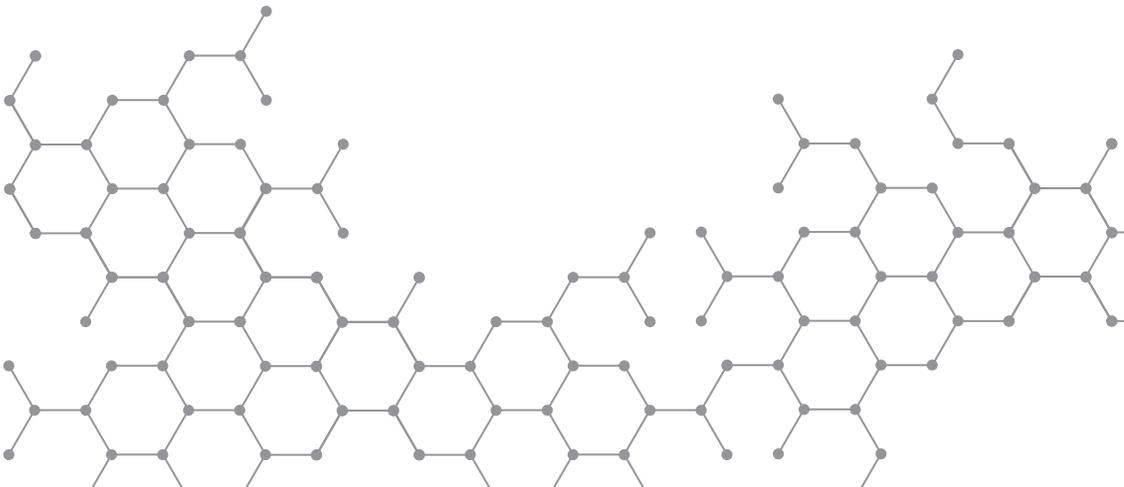
12 CASO
CLÍNICO

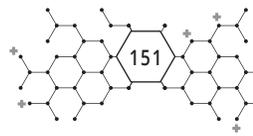
MANEJO TERAPÉUTICO DE UNA INTOXICACIÓN POR PLOMO: SATURNISMO

Autores: Iris Muñoz García
Andrés García Márquez

Revisores: Bárbara Fernández-Lobato.
Cristina González Pérez-Crespo

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena





12 CASO CLÍNICO

MANEJO TERAPÉUTICO DE UNA INTOXICACIÓN POR PLOMO: SATURNISMO

Autores: Iris Muñoz García
Andrés García Márquez

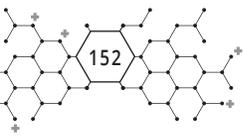
Revisores: Bárbara Fernández-Lobato
Cristina González Pérez-Crespo

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

ANTECEDENTES:

Paciente en activo profesionalmente, sin alergias a medicamentos conocidas. Sin antecedentes de hipertensión arterial ni diabetes mellitus. Dislipemias conocidas. Fumador de unos 30 cigarrillos diarios. Independiente para la actividades basales de la vida diaria. Sin tratamiento crónico. El paciente se dedica a extraer plomo de las piedras de una mina abandonada desde hace unos años.

Acude a las consultas externas de medicina interna refiriendo artromialgias de una semana de evolución, disnea de mínimos-moderados esfuerzos con asfenia y sensación distérmica no termometrada, acompañada de tos escasa, sin expectoración. Se acompaña de orina más oscura de color anaranjado, dolor abdominal, náuseas, vómitos aislados y pérdida de peso no cuantificada. Se decide ingreso para estudio.



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

Exploración física: Normohidratado. Palidez cutánea y tinte icterico conjuntival, eupneico en reposo. Consciente y orientado. Aceptable estado general. Ribete dentario de Barton.

Temperatura: 36.0°C; Frecuencia cardiaca: 97 lpm; Saturación O₂: 97%; pCO₂: 45,0 mmHg; Glasgow 15/15.

Auscultación cardiaca: rítmica, sin soplos audibles.

Auscultación pulmonar: capacidad vital máxima, sin ruidos patológicos.

Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho y epigastrio. Signos de de Murphy y Blumberg negativos. Puño percusión renal (PPR) bilateral negativa. Sin ascitis a tensión. Peristaltismo conservado y miembros inferiores sin edema.

Analítica:

Creatinina: 0,67 mg/dL (0,70-1,30),

Bilirrubina total: 2,8 mg/dL (0,20-1,20), Bilirrubina directa: 0,9 mg/dL (<0,2), Bilirrubina indirecta: 1,9 mg/dL (<0,4)

Ferritina: 711 ng/mL (22-322), Transferrina: 162 mg/dL (215-365), IST: 60% (25-50)

PCR: 0,8 mg/dL (<0,5)

Lactatodeshidrogenasa: 338 UI/L (120-246)

Plomo en sangre: 941 µg/dL

Densidad orina: >1,030 (1,010-1,020)

Glucosuria y bilirrubinuria, no cuantificada.

Ratio urato/creatinina en orina: 608,8 mg/g creat (240-440)

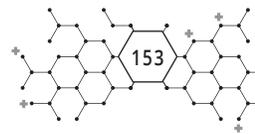
Proteinuria: 156,6 mg/24h (<150)

Excreción de plomo en orina: 2024 µg/dL

Urobilinógeno en orina: 8 mg/dL (<0,2)

Hematíes: 3 x10¹²/L (4,5-5,9), Hemoglobina: 8,2 g/dL (13,5-17,5), Hematocrito: 25,1% (41-53), Ancho de distribución eritrocitaria: 17,6% (11,5-15)

Leucocitos: 13,29x10¹²/L (4,5-11), Neutrófilos: 10,65x10¹²/L (1,8-7,7)



Morfología celular del frotis sanguíneo: Serie roja con 4% eritoblastos, eritoblastos con punteado basófilo (ver imagen adjunta), microhematíes hipercrómicos con punteado basófilo, normohipocromia con anisocitosis (esferocitos 3%, dianocitos 1%, esquistocitos 1%). Serie mieloide: leucocitosis a expensas de neutrofilia sin rasgos displásicos. Test de Coombs directo e indirecto negativos. Reticulocitos 5,6%.

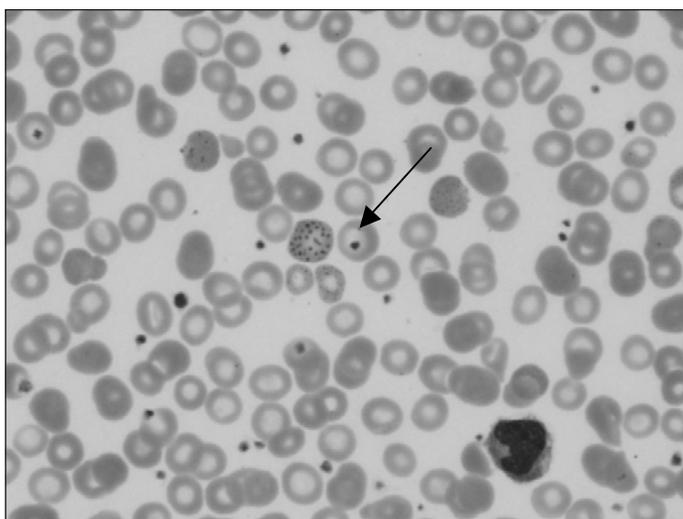


Ilustración 1: Frotis sanguíneo con punteado basófilo en eritoblastos

Gasometría venosa: pH: 7,38 (7,31-7,41); pCO₂: 45 mmHg (41-51), Lactato: 2mmol/L (0,5-1,6)

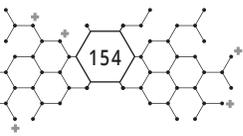
TAC de torax-abdomen:

Tracto fibrocicatricial apical derecho. En cuerpo vertebral de D8 se identifica lesión, sugestiva de hemangioma. Enfisema centroacinar apical bilateral con ganglios de hasta 1,1 cm en mediastino y granulomas basales bilaterales.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO:

Anemia hemolítica secundaria a intoxicación por plomo.

Hiperbilirrubinemia indirecta secundaria a anemia hemolítica.



Enfisema centroacinar

Hipercolesterolemia

Hipertigliceridemia

Hipertiroidismo subclínico

ITU nosocomial

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:

A su ingreso, dada la presencia de anemia hemolítica con llamativo punteado basófilo en >2% de hematíes y eritoblastos con punteado, habiendo descartado hemolisis autoinmune, se mantiene como diagnóstico de presunción más probable la existencia de anemia secundaria a intoxicación por plomo y déficit de pirimidina-5-nucleotidasa.

Se decide transfundir 2 concretados de hematíes, comenzar con ácido fólico 5 mg comprimidos al día.

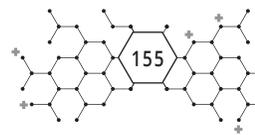
Se inicia tratamiento analgésico con paracetamol 1g comprimidos cada 8 horas si dolor, y si no se controla, añadir dexketoprofeno 25 mg sobres cada 8 horas.

Se inicia Cefixima 400 mg/24h durante 7 días junto a Omeprazol 20 mg cápsulas cada 24h.

Se solicitan niveles de plomo en sangre, así como ceruloplasmina, cobre y zinc.

Con los resultados de plumbemia, se contacta con el servicio de farmacia para el manejo farmacoterapéutico de la intoxicación.

Se planifica iniciar tratamiento quelante, previa canalización de vía central, con dimercaprol(BAL) intramuscular profundo, 1 ampolla (200 mg/2mL) cada 4 horas, los días +1 y +2, cada 6 horas los días +3 y +4 y cada 12 horas el día +5, coadministrado con procaína al 2% intradérmica, junto con edetatodisódico (EDTA) de calcio 500 mg/dL, 3 ampollas cada 12 horas a pasar en 6 horas, siendo la primera dosis administrada 4 horas después de la administración intramuscular de BAL. Se incluyó como premedicación, una ampolla de dexclorfeniramina 5 mg cada 8 horas y 500 mL. de bicarbonato 1/6 molar cada 12h, para alcalinizar la orina.



Se recomienda no fumar ni beber alcohol y beber abundantes líquidos.

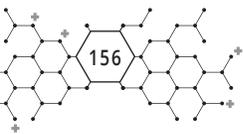


EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el tratamiento quelante la evolución clínica fue satisfactoria, sin deterioro de la función renal y sin complicaciones debidas al tratamiento. Se decide alta, realizándose interconsulta al servicio de neumología por funcionalismo pulmonar y se solicita analítica de control de los niveles de plumbemia. El tratamiento domiciliario se basa en ácido fólico 5 mg orales diarios, abandono de hábito tabáquico y evitar la exposición de la fuente de intoxicación. Se avisa al paciente telefónicamente de los resultados de control y se cita en 3 meses para revisión, recomendando de nuevo evitar la exposición al tóxico. A los 6 meses del tratamiento se realiza una nueva revisión con resultados analíticos normales y permaneciendo el paciente asintomático. Se decide retirar el tratamiento con ácido fólico y se introduce atorvastatina 10 mg diarios y fenofibrato 145 mg diarios, ante cifras elevadas de colesterol-LDL y triglicéridos. De acuerdo con el servicio de neumología, se inicia con bromuro de tiotropio 2,5 mg/hidrocloruro de olodaterol 2,5 mg, dos inhalaciones al día. Se realiza nueva revisión a los 9 meses tras el tratamiento, continuando con analítica normal y decidiéndose alta.

Los resultados de niveles de plomo en sangre y orina obtenidos durante el proceso han sido:

	Plumbemia (ug/dL)	Excreción de Plomo en orina (ug/24h)	Hemoglobina (g/dL)	Bilirrubina (mg/dL)
Previo al tratamiento	941	2024	8,2	2,8
Control al finalizar el tratamiento	70	162	13	Sin determinar
Control 6 meses tras el tratamiento	Sin determinar	23,1	16,1	Sin determinar
Control 9 meses tras el tratamiento	27,25	12	16,4	0,4



DISCUSIÓN

El plomo es un metal tóxico presente de forma natural en la corteza terrestre. Su uso generalizado ha dado lugar en muchas partes del mundo a una importante contaminación del medio ambiente, un nivel considerable de exposición humana y graves problemas de salud pública.

Entre las principales fuentes de contaminación ambiental destacan la explotación minera, la metalurgia, las actividades de fabricación y reciclaje y, en algunos países, el uso persistente de pinturas y gasolinas con plomo. La exposición se produce principalmente a través de la inhalación de partículas de plomo o la ingestión de polvo, agua o alimentos contaminados¹.

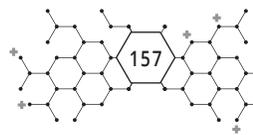
Si el plomo es ingerido, éste se absorbe activamente, dependiendo de la forma, tamaño, tránsito gastrointestinal, estado nutricional y la edad. Habrá mayor absorción si la partícula de plomo es pequeña, si hay déficit de hierro y/o calcio, si hay gran ingesta de grasa o una inadecuada ingesta calórica, si el estómago está vacío y en edades infantiles, ya que en niños la absorción del metal oscila entre el 30-50%, mientras que en el adulto es del 10%².

Tras la absorción, el plomo se distribuye por la sangre unido a los glóbulos rojos hasta alcanzar tejidos blandos como hígado, riñón, médula ósea y sistema nervioso central. Transcurridos un o dos meses desde la absorción, el plomo se difunde a los huesos donde es inerte y no tóxico, pero en situaciones de embarazo, hipertiroidismo, tratamientos farmacológicos, edad avanzada o inmovilidad, el plomo puede volver a movilizarse³. El plomo cruza la placenta y la barrera hematoencefálica. Finalmente se excreta un 90% por la orina y el resto, por bilis, piel, cabellos, uñas, sudor y leche materna⁴.

La toxicidad aguda por plomo tras una exposición respiratoria a altas concentraciones cursa con encefalopatía, insuficiencia renal y síntomas gastrointestinales. Mientras que la toxicidad crónica, más frecuente, se manifiesta con compromiso multisistémico: hematopoyético, sistema nervioso, gastrointestinal, renal y sistema reproductivo. Con clínica de dolor abdominal, astenia, cefalea, irritabilidad, dificultad en la concentración y constipación, entre otros³.

Se ha confirmado que cuanto mayor es el nivel de exposición al plomo, más aumentan la diversidad y la gravedad de los síntomas¹.

El Institute for Health Metrics and Evaluation estimó, según datos de 2015, que la exposición al plomo causó 494.550 muertes mundiales y la pérdida de 9,3 millones de años de vida ajustados debido a sus efectos a largo plazo en la salud,



siendo el plomo el responsable del 12,4% de la carga mundial de discapacidad del desarrollo intelectual idiopático, del 2,5% de la carga mundial de cardiopatía isquémica, y del 2,4% de la carga mundial de accidentes cerebrovasculares¹.

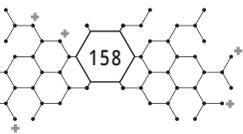
Por estas razones, la Organización Mundial de la Salud ha incluido el plomo dentro de una lista de diez productos químicos causantes de graves problemas de salud pública.

El tratamiento consiste en primer lugar en el alejamiento de la fuente de exposición y en el tratamiento quelante del plomo. En el caso de intoxicaciones agudas de sales solubles, se practica el lavado gástrico cuya eficacia puede comprobarse por radiografía de abdomen, al ser el plomo radio-opaco⁵.

Respecto al tratamiento quelante, existe diversa bibliografía^{6,7,8,9,10} acerca de las pautas a seguir, aunque todas coinciden en que el tratamiento debe llevarse a cabo combinando BAL y EDTA cálcico-disódico, las diferencias se basan en la edad del paciente, en los niveles de plumbemia y sintomatología para emplear esquemas de tratamiento con dosis más o menos elevadas, en las pautas de dosificación y en la duración del mismo.

Una de las referencias⁶ que con mayor detalle indica el tratamiento en casos de intoxicaciones crónicas distinguirá entre adultos o niños con encefalopatía o plumbemia superior a 100 mcg/dL (A), adulto o niño sintomático sin encefalopatía o plumbemia entre 70 y 100 mcg/dL (B), adultos asintomáticos o plumbemia inferior a 70 mcg/dL (C), niños asintomáticos con plumbemia entre 45-69 mcg/dL (D) o niños asintomáticos con plumbemia entre 20-44 mcg/dL (E). El tratamiento en cada caso consistirá:

- A) BAL intramuscular 24 mg/kg/día en 6 dosis durante 3-5 días, añadiendo EDTA cálcico-disódico 30-50 mg/kg/día (máximo: 3g/día) en infusión continua intravenosa (diluida en 250-500 mL suero salino o suero glucosado al 5%¹⁰) durante 5 días a comenzar 4 horas después del BAL.
- B) EDTA cálcico-disódico 30-50 mg/kg/día (máximo: 3g/día) en infusión continua intravenosa (diluida en 250-500 mL suero salino o suero glucosado al 5%) durante 5 días, que se puede repetir a las 48 horas si la plumbemia es superior a 50 mcg/dL.
- C) No recomendado el uso de quelantes.
- D) EDTA cálcico-disódico 30 mg/kg/día (máximo: 3g/día) en infusión continua intravenosa (diluida 250-500 mL suero salino o suero glucosado al 5%) durante 5 días.
- E) No utilizar quelantes inicialmente.



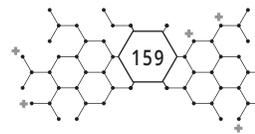
Tras el tratamiento quelante es preciso evaluar su eficacia mediante la verificación de la eliminación urinaria, así como de niveles de plomo en sangre y recuperación de los parámetros analíticos y clínicos alterados por el proceso tóxico.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

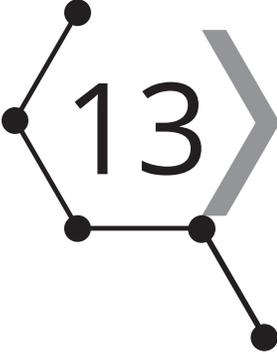
- Adecuación del tratamiento a las características de la intoxicación del paciente.
- Adquisición del tratamiento quelante como medicamentos extranjeros: BAL y EDTA.
- Planificación de la administración del tratamiento, dispensación del mismo e información detalla al personal implicado de la correcta administración.
- Monitorización analítica de la función renal (creatinina y filtrado glomerular), hematológica (recuperación de hemoglobina), iones séricos, función hepática (ASL, ALT) y del tóxico durante el tratamiento y al alta.
- Monitorización de la tensión arterial durante el tratamiento con BAL.
- Mantenimiento adecuado (en cantidad y estado de conservación) del botiquín de antidotos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Intoxicación por plomo. OMS. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs379/es/>
2. Shannon Michael. «Lead» en Haddad, Shanon y Winchester editores: Clinical Management of Poisoning and DrugOverdose. WB Saunders, 3ra edición, 1998.
3. Krantz A, Dorevitch S. Metal exposure and commonchronicdiseases: A guide-fortheclinician. DisMon 2004; 50:215- 262.
4. Valdivia Infantas MM. Lead poisoning. Rev. Soc. Per. Med. Inter. 18(1) 2005: 22-27.
5. Nogué, S. Protocolos de Tratamiento de las Intoxicaciones de la Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología. 2007: 213-230.



6. Guía de antídotos en intoxicaciones agudas. Hospital Universitario de Ciudad Real. SESCAM. Consultada app en enero de 2018.
7. Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antídotos en los hospitales según su nivel de complejidad asistencial. *Emergencias*. 2016;28:45-54.
8. Toxiconet [Internet]. Murcia: MurciaSalud; 2017; citado 10 noviembre 2017. Disponible en: http://www.murciasalud.es/toxiconet.php?op=listado_protocolos&idsec=4014
9. Dimercaprol [Internet]. Micromedex®; 2018 [actualizado 10 Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>
10. Edetatecalciumdisodium [Internet]. Micromedex®; 2018 [actualizado 10 Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>.



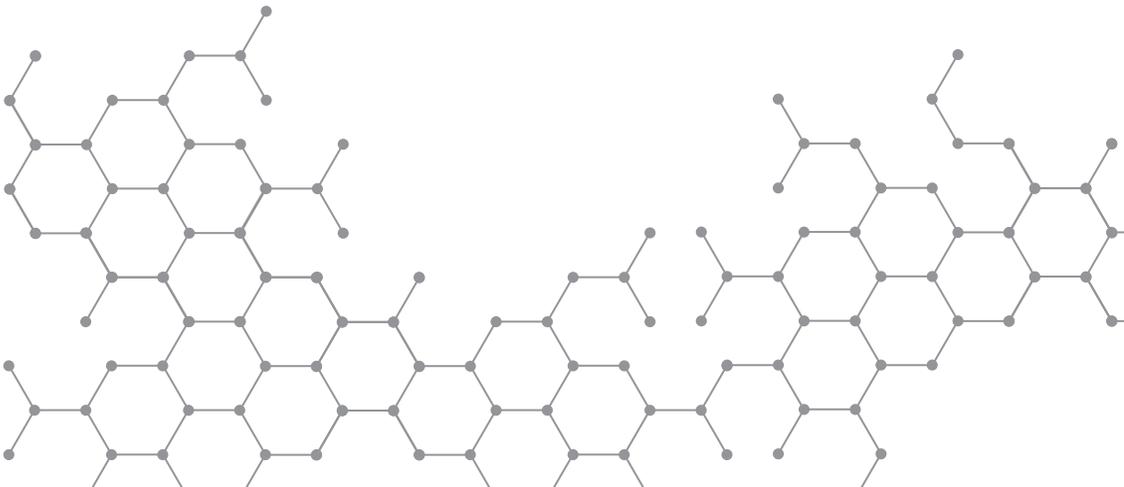
13 CASO
CLÍNICO

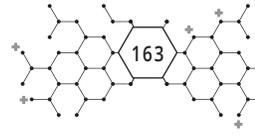
PACIENTE CON POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE AXONAL AGUDA

Autores: Iria Sánchez Martínez
Teresa Alonso Domínguez

Revisores: José Carlos Titos Arcos
Vanessa Domínguez Leñero

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia





PACIENTE CON POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE AXONAL AGUDA

Autores: Iria Sánchez Martínez
Teresa Alonso Domínguez
Revisores: José Carlos Titos Arcos
Vanessa Domínguez Leñero

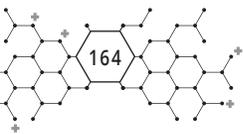
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

ANTECEDENTES

Mujer de 58 años, con hipertensión arterial y dislipemia, ésta última sin tratamiento. Intolerancia a sulpirida (discinesia). No diabetes mellitus. No hábitos tóxicos. No cardiopatía ni broncopatía conocidas. Hipotiroidismo subclínico. Coxartrosis bilateral, pendiente de prótesis. Síndrome depresivo reactivo. Fiebre reumática en la infancia con cardiopatía reumática resuelta. Antecedentes quirúrgicos: histerectomía por miomas. No refiere infecciones recientes, vacunas, picaduras o viajes a lugares de riesgo.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

— Exploración neurológica al ingreso: En la exploración neurológica destaca leve torpeza en miembro superior izquierdo (MSI) (referida por la paciente), debilidad 4/5 proximal en ambos miembros inferiores (MMII), reflejos osteotendinosos (ROT) vivos en miembros superiores (MMSS): bicipital, tricipital y estilorradiar con aumento de área, pectorales presente bilateral, ROT

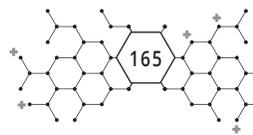


rotulianos presentes y simétricos, aquileos débiles, reflejo cutáneo plantar (RCP) flexor bilateral. Hipoestesia tactoalgésica en región distal de las cuatro extremidades. Sensibilidad térmica conservada. No disimetrías.

- Electromiograma (E mg) al ingreso: se encuentra una disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos y de la velocidad de conducción sensitiva en nervios mediano y cubital derechos, y descenso de la amplitud de los potenciales motor y de la velocidad de conducción motora del nervio mediano, cubital y peroneal derechos e izquierdos. Aumento de latencia de la onda F de los nervios mediano, cubital, tibial posterior y peroneal derecho y peroneal izquierdo. Aumento de polifasia y pérdida de unidades motoras.
- E mg +5 meses: El estudio de conducciones nerviosas es anormal por ausencia del potencial sensitivo evocado de todos los nervios explorados, tanto en MMSS como inferiores. Ausencia del potencial motor evocado de los nervios tibial posterior y peroneal, derechos e izquierdos. Gran incremento de la latencia distal motora, severa reducción en la amplitud del potencial motor evocado y severa reducción de la velocidad de conducción motora de los nervios mediano y cubital derechos. Ausencia de onda F tras el estímulo del nervio cubital derecho. Importante incremento de latencia de la onda F del nervio mediano derecho. El estudio E mg es anormal por la presencia de ondas positivas muy escasas y agotables en los músculos tibial anterior derecho e izquierdo, gemelo interno izquierdo y primer interóseo dorsal derecho. Ausencia de trazado voluntario en los músculos explorados en MMII y pérdida severa de unidades motoras en los músculos primer interóseo dorsal y bíceps derecho. En este último se observan potenciales de unidad motora de morfología polifásica.
- Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR): LCR sindisociación albumino-citológica.
- Valores analíticos relevantes:

	INGRESO	+3MESES	+ 6 MESES	+9 MESES
Proteína C reactiva (mg/dL) (0-1)	-	3,90	7	4,60
Albumina (g/dL) (3,4-4,8)	-	3,9	3,6	3,3

- Eco-doppler: Tras episodio de dolor torácico. Por sospecha de tromboembolismo. Se ha realizado ecografía Doppler de MMII no evidenciándose signos de trombosis venosa profunda en territorio venoso femoropoplíteo o infra-poplíteo.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

Principal

- Polineuropatía sensitivo-motora, desmielinizante crónica de grado muy severo, en contexto probable de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), refractario a tratamiento con inmunoglobulinas, esteroides y plasmaféresis.

Secundarios

- Insuficiencia respiratoria
- Disfagia
- Reagudización del estado depresivo

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico de la paciente: sertralina 50 mg/24h, nebivolol 2,5 mg/24h, azatioprina 50 mg/24h, levotiroxina 25 mcg/24h, pravastatina 20 mg/24h (no lo tomaba), prednisona 30 mg, condroitin sulfato 800 mg/24h, betahistina a demanda y ácido zoledrónico anual 5 mg. Se mantiene durante el ingreso.

Primer ingreso:

- Inmunoglobulinas (Ig) vía intravenosa (IV) durante 3 días.

+ 2 meses: Nuevo ingreso hospitalario:

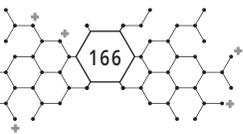
- Nuevo ciclo de Ig vía IV durante 5 días con buena respuesta
- Prednisona: Ingreso y posterior alta en pauta descendente oral

+ 6 semanas: Nuevo ingreso hospitalario:

- Retirada de los corticoides por mala tolerancia
- Nuevo ciclo Ig IV durante 5 días
- Inicia azatioprina 50 mg

+ 1 semana: Nuevo ingreso hospitalario: Se administraron de forma sucesiva los siguientes tratamientos y medidas no farmacológicas desde su ingreso en el hospital:

- Colocación de sonda nasogástrica (SNG) por disfagia
- Reinicio corticoides: bolos de 500 mg metilprednisolona diarios



- Micofenolato de mofetilo
- Nuevo ciclo de Ig IV
- Plasmaféresis con albúmina al 5%: seis sesiones sin mejoría significativa.
- Rituximab: 1000 mg/15 días (total: 3 ciclos)
- Ciclofosfamida: 1000 mg (total: 6 ciclos)

Tratamiento del dolor:

Paracetamol si precisa

Carbamacepina 200 mg/12h

Gabapentina 300 mg/24h

Metamizol si precisa

Fentanilo en perfusión

Comprimidos de Fentanilo sublingual

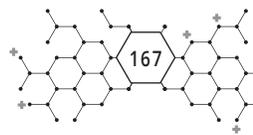
Parches de Fentanilo transdérmico

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente que ingresa en un hospital comarcal por cuadro de cuatro semanas de evolución de parestesias distales en las cuatro extremidades que en los últimos días ascienden hasta la rodilla izquierda y se acompaña de torpeza motora subjetiva en mano izquierda. Previamente había iniciado con dolor lumbar unos días antes y comenzado tratamiento con corticoides por indicación en urgencias.

Tras varios días de ingreso, se objetiva modificación de ROT en MMII con desaparición de reflejos aquíleos y presencia débil de rotulianos. Tras las pruebas iniciales se diagnostica de polineuropatía desmielinizante sensitivo-motora severa subaguda o Síndrome de Guillain-Barré y se inicia ciclo completo de Ig con mejoría, siendo alta a domicilio tras ciclo de 30 mg de metilprednisolona intravenosa durante tres días al que responde favorablemente. La paciente permaneció con parestesias en ambos pies, aunque de predominio izquierdo.

Dos meses después, la paciente ingresa de nuevo por reagudización de secuelas en miembro inferior izquierdo, con diagnóstico de probable polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), mejorando tras administración de nuevo ciclo de Ig (125 g) durante 5 días por lo que se le da el alta con pauta descendente de prednisona.



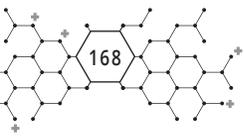
La paciente inicialmente experimenta mejoría, pero tras seis semanas comienzan a empeorar las alteraciones sensitivas, afectando a las cuatro extremidades, acompañadas de debilidad de predominio izquierdo. También presenta mala tolerancia a los corticoides, con la aparición de insomnio, nerviosismo. Teniendo en cuenta la persistencia de los síntomas, se vuelve a ir de alta con un nuevo tratamiento: Ig cada 5 semanas y azatioprina 50 mg.

Tras una semana, la paciente sigue empeorando hasta presentar tetraparesia que le impide caminar, se reinicia tratamiento con 30 mg de prednisona sin mejoría y la paciente queda de nuevo ingresada, esta vez en un hospital de segundo nivel. Inicia con disfagia por lo que se coloca SNG y continúa la debilidad distal de las manos. Se inicia tratamiento con micofenolato de mofetilo. Tras este empeoramiento de los síntomas, se administran 500 mg de metilprednisolona diarios y un nuevo ciclo de Ig. A pesar de ello, la paciente sufre un empeoramiento de la función motora y respiratoria, lo que provoca su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y requiere intubación orotraqueal que conllevó una posterior traqueostomía. Posteriormente la paciente recibió seis sesiones de plasmaféresis sin respuesta, por lo que se solicitó autorización para tratamiento con rituximab en condiciones diferentes a las autorizadas en régimen de 1000 mg quincenales.

Seis días después de la administración de la primera dosis de rituximab (1000 mg), comienza a apreciarse mejoría en la paciente, que inicia movimientos de aducción y extensión del miembro inferior izquierdo, aunque permanece una situación de arreflexia global. Esta mejoría permite programar una retirada progresiva de esteroides y subir dosis de micofenolato a 1000 mg/12h. Progresivamente va mejorando la movilidad en las manos y en hombros, aunque la paciente continúa sin fuerza en los miembros inferiores. Se administra la segunda dosis de rituximab y termina el tratamiento con Ig. Posteriormente mejora ligeramente la parestesia facial bilateral y mejora mínimamente la flexión de los dedos de las manos. La fuerza en los MMII es de 0/5 con atrofia de la musculatura distal (en forma de “patas de cigüeña con botella de champán invertida”). Permanece la ausencia de reflejos global.

Poco después, y ante la falta de mejora significativa de la paciente, se decide nuevo tratamiento con ciclofosfamida (recibe tres ciclos de 500 mg y cuatro de 1000 mg), nuevas plasmaféresis y un ciclo más de rituximab.

Tras un total de nueve meses tras el primer ingreso, y de forma muy lenta y progresiva, la paciente va recuperando la capacidad respiratoria y se encuentra



en proceso de retirar la cánula de la traqueostomía. Ha comenzado tolerancia oral y está pendiente de su traslado a un hospital de parapléjicos para continuar con su recuperación. Muy lentamente va mejorando la capacidad de movimiento de las extremidades. Sigue en tratamiento con ciclofosfamida 1000 mg, micofenolato 1000 mg/12h y rituximab 1000 mg cada seis meses (o antes si hay repoblación prematura CD19/CD20) hasta completar dos años de tratamiento.

Durante el ingreso la paciente ha manifestado sentir dolor desde el inicio del proceso. Este dolor se ha ido tratando y controlando sucesivamente con los siguientes fármacos: paracetamol si precisa, carbamacepina 200 mg/12h, gabapentina 300 mg/24h, metamizol si precisa, fentanilo en perfusión, comprimidos de fentanilo sublinguales de 100 mcg y parches de fentanilo transdérmico.

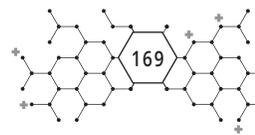
También durante el desarrollo de esta patología, la paciente sufrió un cuadro de dolor torácico con elevación de troponinas que precisó coronariografía urgente. Los resultados de la coronariografía y del electrocardiograma fueron normales. Este episodio se clasificó como “posiblemente” relacionado con el tratamiento con Ig IV según el algoritmo de Karl-Lasagna.

Durante el tratamiento la paciente manifestó trastornos psiquiátricos como nerviosismo y agitación que se clasificaron como consecuencia directa (causalidad definida) del tratamiento con corticoides. Esto, junto con la depresión de la paciente, llevaron a un estado ansioso-depresivo que requirió tratamiento farmacológico con mirtazapina 30 mg/24h, sertralina 100 mg/24h, olanzapina 5 mg/24h y diazepam 5 mg si precisa.

DISCUSIÓN

El SGB es una patología autoinmune que produce pérdida de la mielina, sobre todo en los nervios motores, pero a veces también de los sensoriales y autonómicos. Es de etiología incierta y es la causa más común de parálisis flácida aguda desde la desaparición de la poliomielitis. Recientemente, se ha notificado un incremento en la incidencia de SGB en pacientes con enfermedad por el virus Zika.

La incidencia mundial es de 0,8-1,9 (mediana 1,1) casos por 100.000 habitantes/año¹. Esta incidencia incrementa con la edad (0,6 por 100 000/año en niños y 2,7 por 100.000/año en personas mayores de 80 años) y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres¹.



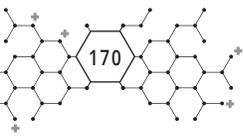
Entre las características de la enfermedad, además de la parálisis, destaca que hasta un 70% de los pacientes presentan algún tipo de inestabilidad autonómica como arritmias y tensiones arteriales extremas. Además, hasta un 20% puede desarrollar una disfunción autonómica potencialmente fatal, con un 5% de mortalidad incluso con cuidados óptimos.

Se considera una enfermedad potencialmente mortal, ya que el 20–30% de los pacientes que la padecen desarrollarán un fallo respiratorio².

Aproximadamente dos tercios de los casos de SGB están precedidos por una infección. Los posibles detonantes más habituales incluyen: bacterias (ej. *Campylobacter jejuni*) y virus (ej. dengue, chikungunya, cytomegalovirus, HIV); administración de vacunas, cirugía etc.

En general el tratamiento de esta patología va encaminado a mejorar los síntomas y a acortar la duración del proceso. Los tratamientos más utilizados para esta patología son:

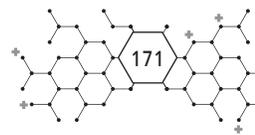
- Plasmaféresis: Dada la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad, en la fase aguda suele tratarse con inmunoterapia, como Ig IV o plasmaféresis para eliminar los autoanticuerpos. Generalmente, los mayores beneficios se obtienen cuando la inmunoterapia se inicia 7 a 14 días después de la aparición de los síntomas. Consiste en reemplazar el plasma del paciente con un plasma artificial sustituto, generalmente una solución de albúmina, consiguiendo eliminar factores solubles, incluyendo anticuerpos³. Un metaanálisis de la Cochrane Library concluyó que la plasmaféresis favorece una recuperación más rápida, no aporta habitualmente importantes efectos secundarios y probablemente aumenta la posibilidad de recuperación completa de la fuerza muscular al año³.
- Corticoides: Los corticosteroides orales pueden retrasar la recuperación del SGB, mientras que los corticosteroides IV pueden acelerar la recuperación cuando se administran junto con Ig IV, pero no afectan el resultado a largo plazo⁵.
- Ig IV: En los pacientes con SGB tratados con Ig IV, la administración de metilprednisolona se asoció con un aumento no significativo del 12% en el porcentaje de pacientes con mejoría neurológica a las cuatro semanas⁵. En 2013, la Cochrane Library realizó un metaanálisis en el que encontraron 5 estudios con un total de 536 pacientes. Concluyeron que no hay ninguna comparación adecuada sobre los resultados de la administración de Ig IV versus placebo en adultos, aunque encontraron pruebas de ca-



lidad moderada de que, en la enfermedad grave, la administración de Ig IV que comienza en el plazo de las dos semanas desde el inicio, acelera la recuperación en la misma medida que el intercambio plasmático⁶.

También se utilizan otros fármacos con el fin de controlar la enfermedad, cuando las técnicas y tratamientos más habituales no dan resultados positivos, como en el caso de la paciente estudiada, encontrándose cada vez más estudiados en la bibliografía.

- Rituximab: está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de linfoma no-Hodgkin (LNH), leucemia linfática crónica (LLC), artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica. En una revisión se analizaron los artículos publicados desde 1990 a 2012 sobre tratamiento en adultos con poliradiculoneuropatía desmielizante inflamatoria crónica⁷. Se registraron nueve ensayos clínicos controlados con placebo y aleatorizados. Aunque la conclusión fue que las Ig y los corticoides continúan siendo los tratamientos de primera línea, mostró que rituximab se ha utilizado con buenos resultados. Destaca un ensayo doble ciego controlado con placebo, en el que 26 pacientes recibieron aleatoriamente rituximab 375 mg/m² o placebo. En este estudio los pacientes tratados con rituximab mostraron una mejoría en la variable principal (mejoría clínica a los ocho meses del tratamiento).
- Micofenolato de mofetilo (MMF): está indicado, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático. En un estudio⁸, ocho pacientes que recibieron MMF (dosis media 2 g/día; media de duración 15,2 meses) lograron una mejora en la puntuación de las escalas de discapacidad (The average Neuropathy Impairment Score) tras la administración de MMF y seis de los pacientes pudieron dejar la medicación concomitante (corticoides, Ig IV) o reducir la dosis y frecuencia de administración hasta un 50%. Este estudio sugiere que MMF podría ser una terapia efectiva para pacientes con SGB naïve o refractario, pero son necesarios más estudios para confirmar estos indicios.
- Ciclofosfamida: está indicado dentro de un régimen de quimioterapia combinada o como monoterapia en numerosas patologías (Linfoma de Hodgkin, LNH, mieloma múltiple, LLC, leucemia linfocítica aguda (LLA), etc.). En un estudio⁹ se trató a 15 pacientes con SGB en progresión con ciclofosfamida, en un total de 23 ciclos. El tiempo al que la progresión de la



enfermedad paró y comenzó la recuperación, sugieren que la ciclofosfamida supuso una contribución significativa en el proceso de recuperación en 13 pacientes. El grado de recuperación final no fue significativamente diferente al esperado con tratamientos convencionales. Se sugieren futuras investigaciones con controles y un inicio temprano del tratamiento.

En cuanto al tratamiento del dolor, se ha visto que en el SGB a menudo es una característica menos reconocida que se trata de forma deficiente. En 2014, la Cochrane Library hizo una revisión sobre este tema, en la que encontró tres ensayos clínicos con un total de 277 pacientes. Encontraron que el control del dolor es fundamental en el SGB y se acepta ampliamente que el tratamiento farmacológico es un componente importante del tratamiento, pero no aportan pruebas suficientes para apoyar el uso de intervenciones farmacológicas concretas en pacientes con dolor asociado con el SGB¹⁰.

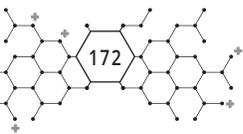
Por otro lado, destacar que los efectos adversos vasculares y cardiacos tras la administración de Ig IV se pueden atribuir al aumento temporal de la viscosidad de la sangre debido a la carga de proteínas, a las condiciones hipertónicas creadas por las elevadas cantidades de azúcares u otros estabilizadores osmóticamente activos presentes en su formulación o incluso en algunas preparaciones pueden existir trazas de factores de coagulación, contribuyendo a un mayor riesgo de trombosis tras su administración. La frecuencia de estos eventos variará en función de la dosis, velocidad de infusión y la indicación para la que se use.

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

Gestión de la adquisición almacenamiento y custodia de todos los medicamentos dispensados durante el ingreso.

Gestión de la correspondiente autorización de la Comisión Regional de Farmacia para el uso de Medicamentos fuera de condiciones establecidas en ficha técnica de acuerdo a lo establecido en el RD 1015 de 2009 de 19 de junio por el que se regula el acceso a medicamentos en situaciones especiales. (BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009).

Dosificación individualiza en Sala blanca y de acuerdo a las buenas prácticas de elaboración de las mezclas intravenosas de albumina para plasmaferesis, ciclofosfamida, rituximab.



Conciliación de la medicación al ingreso y al alta.

Validación de las prescripciones médicas para identificar de interacciones que no se han detectado.

Identificación de posibles reacciones adversas a medicamentos tales como: Dolor torácico por Ig IV , etc.

Información a los profesionales de enfermería en la administración segura de los medicamentos.

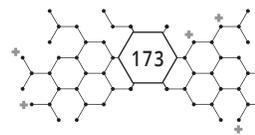
Colaboración con el equipo médico en la toma de decisiones y seguimiento de los efectos terapéuticos y los Resultados Negativos en el uso de Medicamentos (RNM) tales como falta de respuesta al tratamiento de Ig IV, corticoides, etc. y búsqueda de alternativas.

Contribución a la evaluación riesgo/ benéfico de los Medicamentos mediante comunicación al Sistema Regional de Farmacovigilancia de las RAMs detectadas tales como: discinesia por suprimida.

Contribución a la docencia y difusión del conocimiento sobre el uso medicamentos a través de la realización de este caso clínico cuya difusión se realiza en respeto a la confidencialidad del paciente cuyos datos clínicos han sido tratados por motivos puramente científicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36:123-33. doi: 10.1159/000324710. Epub 2011 Mar 21.
2. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. GuillainBarré syndrome. *Lancet*. 2016; 388(10045):717-27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1)
3. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Annane D, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2017 Jun 4]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001798.pub3> *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 27;2:CD001798. doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3.



4. Hughes RAC, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD001446. DOI: 10.1002/14651858.CD001446.pub5. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 24;10:CD001446.
5. Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van der Meché FGA, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn PA, for the Dutch GBS study group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004;363:192-6
6. Hughes RAC, Swan AV, Van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane database of Systematic Reviews 2014; 9:1(1). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 19;(9):CD002063. doi: 10.1002/14651858.CD002063.pub6.
7. Bright R, Wilkinson J, Coventry B. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurology* 2014; 14:1(2) *BMC Neurol.* 2014 Feb 7;14:26. doi: 10.1186/1471-2377-14-26.
8. Bedi G, Brown A, Tong T, Sharma K. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolatemofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 :634-636. doi:10.1136/jnnp.2009.177576
9. Rosen AD, Vastola EF. Clinical effects of cyclophosphamide in Guillain-Barré polyneuritis. *Journal of the neurological sciences.* 1976; 30:1 *J Neurol Sci.* 1976 Nov;30(1):179-87.
10. Liu J, Wan LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. Cochrane database of Systematic Reviews 2015;4;1(1). doi:10.1002/14651858.CD009950.pub3. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 9;(4):CD009950. doi: 10.1002/14651858.CD009950.pub3.



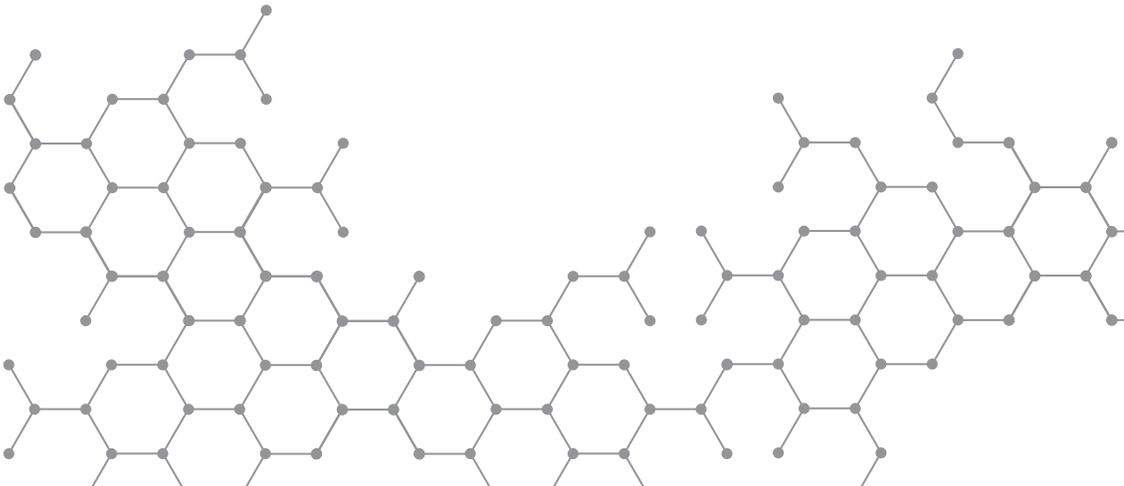
14 CASO
CLÍNICO

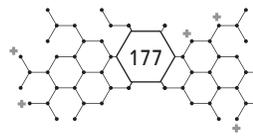
SÍNDROME DE SHULMAN O FASCITIS EOSINOFÍLICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Taida Rodríguez Martínez
Nuria de Béjar Riquelme

Revisor: Mariana Tobaruela Soto

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia





14 CASO CLÍNICO

SÍNDROME DE SHULMAN O FASCITIS EOSINOFÍLICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Taida Rodríguez Martínez

Nuria de Béjar Riquelme

Revisor: Mariana Tobaruela Soto

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

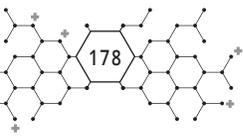
ANTECEDENTES

Mujer 50 años, fumadora de 5 cigarros/día. Sin alergias medicamentosas. Madre artrítica. No presenta lesiones cutáneas. No ha realizado ejercicio intenso previo. No parestesias ni proceso febril previo. Presenta clínica compatible con Raynaud en ambas manos desde hace años. Intolerancia al sol con lesiones cutáneas.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

Exploración física:

- Edema con piel indurada a nivel distal, de forma simétrica con sensación de dolor a la palpación.
- Leve dolor y tumefacción a nivel de los antebrazos.
- Artrosis en manos
- No signos de artritis
- No adenopatías

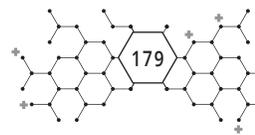


Datos analíticos de interés:

Parámetros analíticos	27/2	17/3	16/4	13/5	4/6	16/7
Creatinina (0,5-1,1 mg/dL)	0,627	0,605	0,616	0,638	0,605	0,682
Bilirrubina (0,2-1,1 mg/dL)	0,354			0,566	0,554	0,5
Proteína C (0-10 mg/L)		4	4	4		4
Factor Reumatoide (0-14 kU/L)		9	9	9		
Gamma GT (1,2-24 u.int/L)	12		10,8	6,6	10,8	15
Fosfatasa Alcalina (70-290 u.int/L)	86,4			92,4	81,6	79,2
Ig A (0,4-3,5 g/L)	2,1	2,15		2,15		
Ig G (6,5-16 g/L)	10,5	10,8		10,8		
Ig M (0,5-3 g/L)	1,39	1,48		1,45		
COMC3 (0,9-1,8 g/L)		0,87↓		0,9		
COMC4 (0,12-0,36 g/L)		0,25		0,27		
TSH (0,35-5,5 mUI/L)	2,134			2,263		
Vit D (ng/mL)					13,9↓	
Leucocitos (4,5-11 x10 ⁹ /L)	8,3	10,9	10,1	10,2	12,1↑	12,6↑
Neutrófilos (1,8-7,7 x10 ⁹ /L)	5,6	7,9	6,8	6,8	7	8
Linfocitos (1-4 x10 ⁹ /L)	1,9	1,9	1,9	1,8	3,5	3,4
Monocitos (0,1-1,4 x10 ⁹ /L)	0,5	0,6	0,6	0,6	1	0,9
Eosinófilos (0-0,7x10 ⁹ /L)	0,3	0,4	0,6	0,9↑	0,5	0,2
Basófilos (0-0,2 x10 ⁹ /L)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Eritrocitos (4-5,2 x10 ¹² /L)	4,18	4,1	4,19	4,12	4,17	4,18
Hb (12-16 g/dL)	13,4	13,4	13,5	13,3	13,4	13,1
HTO (37-47 %)	41	40	41	41	41	41
VCM (81-98 fL)	98,9↑	98,8↑	97,9	98,6↑	98,8↑	98,8↑
ANTICUERPOS						
ANA		NEGATIVO				
CTD		NEGATIVO				
AC AntiDNA		NEGATIVO				

Pruebas complementarias:

→ **Ecografía Doppler (02/03):** se realiza ecografía-doppler de ambos miembros inferiores que evidencia estudio de todo el territorio venoso superficial y profundo dentro de la normalidad.



- **Ecografía abdominal** (15/03): normal.
- **Capilaroscopia** (16/03): pendiente de exploraciones para completar estudio dado los hallazgos de la capilaroscopia. Los datos no son concluyentes.
- **Biopsia** (18/05): biopsia de piel y tejido subcutáneo, que incluye fascículos musculares esqueléticos, con lesiones inflamatorias compatibles con estadio inicial de fascitis eosinofílica.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- DIAGNÓSTICO PRINCIPAL: Fascitis eosinofílica o Síndrome de Shulman.
- DIAGNÓSTICO SECUNDARIO: Artritis reumatoide.

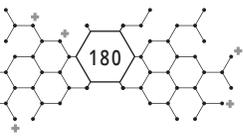
HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Inicio tratamiento	
Prednisona	30 mg/día
Metotrexato	10 mg/semanal

Pautas de descenso	
Prednisona	Metotrexato
15 mg/día	7,5 mg/semanal
2,5 mg/2 semanas*	5 mg/semanal
5 mg/semanal	2,5 mg/semanal

* Se realizó un descenso progresivo de la dosis hasta alcanzar los 2,5 mg cada 2 semanas. En este momento la paciente experimentó un síndrome de Addison por lo que se aumentó la dosis de prednisona a 5 mg/semanal con lo que se mantuvo clínicamente estable.

Tratamiento Adyuvante	Dosis
Omeprazol	20 mg/día
Ácido fólico	5 mg/semanal (día después de la dosis de metotrexato)
Calcifediol	0,266 mg/quincenal
Antiinflamatorios	A demanda
Tratamiento Rehabilitador	A demanda



EVOLUCIÓN CLÍNICA

Mujer de 50 años acude a consulta de medicina interna en marzo 2015 por dolor y sensación de tumefacción en ambos miembros inferiores predominio en zona gemelar (también en tobillos) con dolor leve, sin clara debilidad, que empeora con el decúbito. Además presenta molestia a nivel de hombro derecho con la movilización.

Los datos analíticos se encuentran dentro de la normalidad, a excepción de la vitamina D. Bajas concentraciones de vitamina D están relacionadas con el desarrollo y gravedad de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple o artritis reumatoide^{1,2}. Por ello, se realizó un estudio de autoinmunidad dónde los anticuerpos fueron negativos. Debido a los edemas que presentaba la paciente, se le realizó una ecografía Doppler y una ecografía abdominal siendo ambas normales.

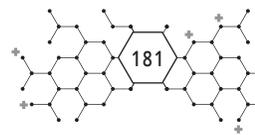
Dado los resultados obtenidos de todas las pruebas realizadas, se diagnosticó a la paciente de reumatismo indiferenciado. El tratamiento prescrito fueron antiinflamatorios no esteroideos selectivos de la COX-2 (etoricoxib) 60 mg ó 90 mg durante 2-3 semanas y revisión con su internista habitual.

La clínica de la paciente empeoró, regresando a la consulta con empeoramiento edemas a nivel de los miembros inferiores, mialgias intensas y rigidez matutina. Los parámetros analíticos se alteraron a nivel de los eosinófilos ($0,9 \times 10^3$) y del sedimento de orina mostrando una leve afectación renal.

Se derivó el caso a reumatología donde, observando los resultados analíticos, solicitó una biopsia de piel y tejido subcutáneo (incluyendo fascículos musculares esqueléticos). El resultado de la biopsia concluyó con la presencia de lesiones inflamatorias compatibles con estadio inicial de fascitis eosinofílica.

En este punto, se estableció como diagnóstico definitivo fascitis eosinofílica o síndrome de Shulman. Se inició tratamiento con prednisona 30 mg/día, metotrexato 10 mg/semanal y como tratamiento adyuvante omeprazol 20 mg/día, ácido fólico 5 mg/semanal, calcifediol 0,266 mg/mensual, antiinflamatorios a demanda y tratamiento rehabilitador debido a las contracturas articulares. Al cabo de dos semanas, los niveles de eosinófilos se estabilizaron y la clínica mejoró notablemente.

De forma progresiva, se fue realizando el descenso de dosis tanto de corticoides como del metotrexato. Cuando se alcanzó la dosis de prednisona 2,5



mg cada 2 semanas, la paciente desarrolló síndrome de Addison por lo que se tuvo que aumentar la dosis de corticoides a 5 mg/día donde se mantuvo estable resolviéndose la patología.

La paciente está siendo controlada en la actualidad con metotrexato a 10 mg/semanal, sin la necesidad de asociar corticoides.

DISCUSIÓN

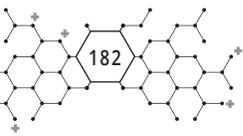
La fascitis eosinofílica, también llamada síndrome de Shulman, fue descrita por Lawrence Edward Shulman en 1974³. Se trata de una enfermedad que cursa con inflamación de las fascias del tejido conectivo, produciendo una induración simétrica de la piel y tejidos blandos (miembros superiores e inferiores, cuello y tronco), eosinofilia periférica e hipergammaglobulinemia.

Está considerada como enfermedad reumatológica rara, desconociéndose la incidencia actual, pero como tal afecta a menos de 5 habitantes por cada 10.000. Afecta a ambos sexos y suele ser más frecuente en varones caucásicos. La mayoría de los casos ocurren en las etapas de la vida media, entre 30 y 60 años⁴.

En cuanto a la etiología, suele ser desconocida pero en el 50% casos aparece tras esfuerzo físico o traumatismo previo. Existen múltiples factores desencadenantes como fármacos (estatinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bleomicina, pentazozina, ...), tóxicos (L-triptófano, aceites desnaturalizados, tabaco), infecciones por *Borrelia burgdorferi*, neoplasias o algunos trastornos hematológicos.

Las manifestaciones clínicas más habituales son las cutáneas⁵, con dolor e induración (precedido de edemas) en miembros inferiores y superiores, respetando cara y partes blandas. Las zonas afectadas pueden observar dos signos característicos: el "signo del surco", caracterizado por una depresión longitudinal cutánea a lo largo de un trayecto vascular, y "piel de naranja".

Las alteraciones articulares aparecen en forma de artralgias y artritis en el 30-40% de los casos. Puede observarse una disminución de la movilidad articular debido a un engrosamiento y pérdida de flexibilidad de la piel subyacente y la fascia, provocando contracturas articulares en más del 50% de los pacientes.



Puede asociarse malestar general y fiebre. No se suele observar afectación visceral, aunque se han descrito casos con afectación renal, cardíaco, neuritis óptica isquémica y afectación pulmonar.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la clínica, eosinofilia y se confirma con la histología⁶. La eosinofilia periférica suele ser más frecuente en las fases iniciales y es transitoria, por lo que no está relacionada con la gravedad de la enfermedad ni es esencial para el diagnóstico. Analíticamente puede observarse hipergammaglobulinemia policlonal, aumento de la velocidad de sedimentación globular y niveles elevados de inmunocomplejos circulantes. Los anticuerpos antinucleares suelen ser negativos⁷.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la biopsia cutánea en cuña de grosor completo (piel hasta músculo esquelético).

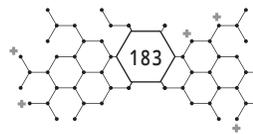
El diagnóstico diferencial, clínicamente se basa en enfermedades que cursen con induración cutánea, debilidad muscular o eosinofilia periférica entre los que se incluyen: esclerodermia localizada, esclerosis sistémica, síndrome mialgia-eosinofilia (asociado a la ingesta de L-triptofano y 5-hidroxitriptofano) y otros trastornos esclerodermiformes (fibrosis nefrogénica sistémica, escleromixedema, escleredema). Las principales características clínicas que permiten diferenciarla de la esclerodermia serían la ausencia de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la microcirculación objetivables por capilaroscopia y el compromiso de órganos internos.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides a dosis medias o elevadas. Se recomienda iniciar con prednisona a 30 mg/día e ir disminuyendo la dosis de forma progresiva en función de la mejoría del paciente. Se pueden utilizar analgésicos y antiinflamatorios para control del dolor.

Como tratamientos adyuvantes más utilizados se encuentran: colchicina, antihistamínicos H2 (ranitidina o cimetidina) y dependiendo de las manifestaciones clínicas del paciente suelen asociarse diferentes inmunosupresores: hidroxicloroquina o cloroquina, metotrexato (más frecuente si aparece artritis), sulfasalazina, D- penicilamina, azatioprina, tacrolimus tópico y oral, ciclosporina, micofenolato mofetilo, dapsona, griseofulvina y fármacos anti-TNF como infliximab o etanercept.

El tratamiento rehabilitador es importante sobre todo en los casos de contracturas articulares acompañantes.

La evolución de la enfermedad sigue sin esclarecerse. Algunos casos remiten espontáneamente. Habitualmente la remisión es completa a los 2-5 años si



responden al tratamiento convencional. El peor pronóstico se asocia a pacientes refractarios al tratamiento o que presentan enfermedades hematológicas (anemia aplásica o hemolítica, trombocitopenia, síndromes mielodisplásicos y procesos linfoproliferativos).

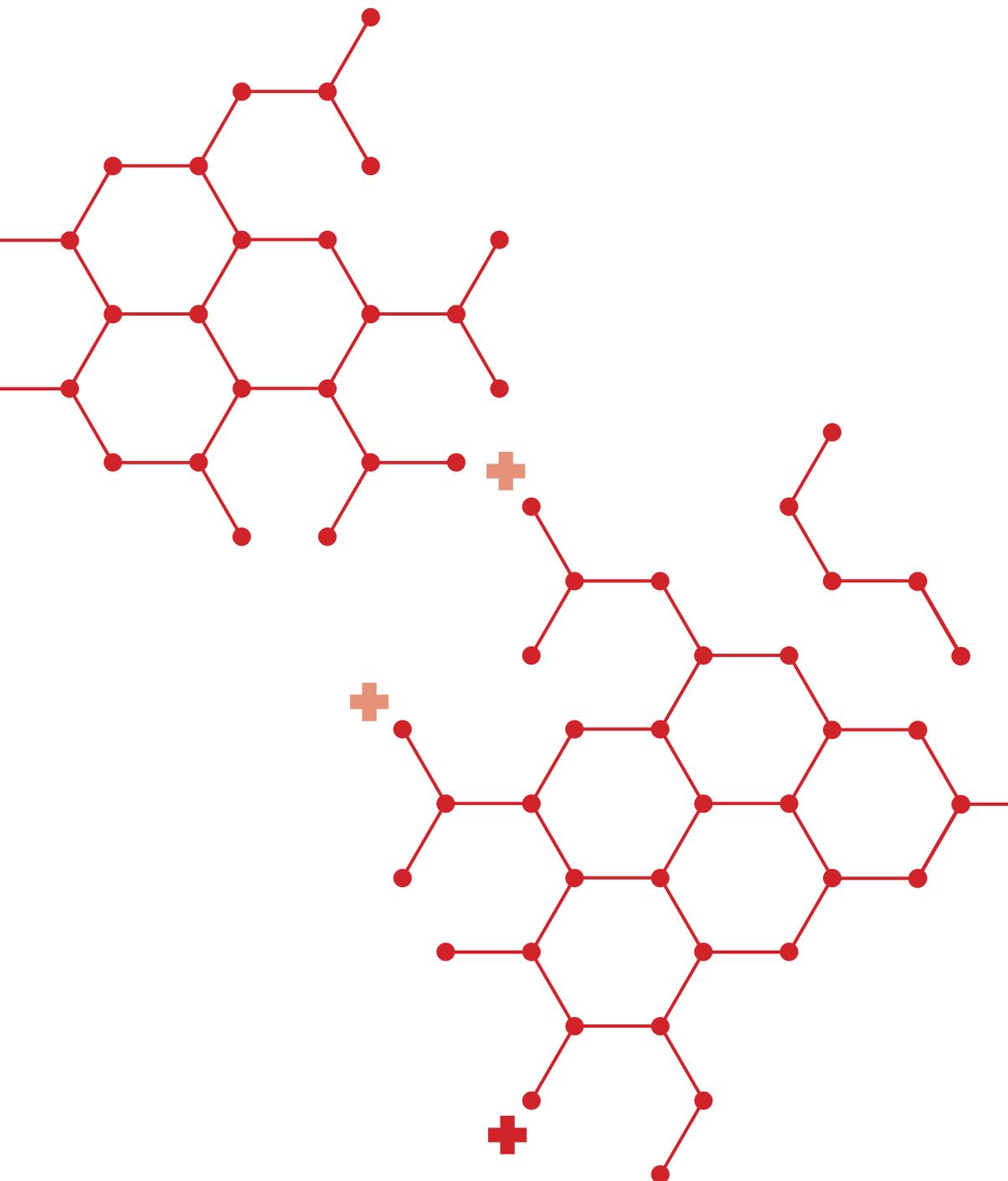
RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Validación del tratamiento farmacológico inicial prescrito.
- Seguimiento de las pautas de descenso de corticoides.
- Seguimiento de las toxicidades del tratamiento inmunosupresor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007;7:59-64.
2. Mario García-Carrasco y José Luis Gálvez Romero. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. *Reumatol Clin.* 2015;11(6):333-334.
3. Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new síndrome? *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88:70-86.
4. Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008; 47 (1): 29-35.
5. V Chiesura, M Vásquez, E Valente, M Kurpis y A Ruiz Lascano. *Eosinophilic fasciitis: a case report.* *Rev. arg. dermatol.* vol.95 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires set. 2014
6. J. Alins Presas, I. Caballero Humet, C. Moriana de la Olla, J. Panisello Royo. Fasciitis eosinofílica: una causa infrecuente de aparición de edemas en Atención Primaria. A propósito de un caso. *MEDIFAM* 2001;11: 355-360.
7. Grados Cànovas D, Tena Marsà X, Olivé Marqués A. Fasciitis eosinofílica. A propósito de 13 casos. Trabajo de investigación 2010, Universitat Autònoma de Barcelona.





SOMUFARH

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

ISBN 978-84-09-02465-0



9 788409 024650