

# CASOS CLÍNICOS

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA  
**REGIÓN DE MURCIA**



JUNTA DIRECTIVA DE

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

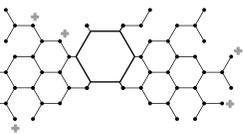


# CASOS CLÍNICOS

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA  
**REGIÓN DE MURCIA**



JUNTA DIRECTIVA DE  
Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

**Título del Documento:**

CASOS CLÍNICOS  
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA.  
REGIÓN DE MURCIA

**Copyright**

SOMUFARH

**Edita**

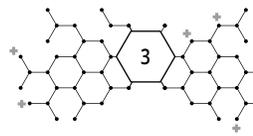
JUNTA DIRECTIVA DE SOMUFARH

Alberto Espuny Miró  
Inmaculada G. Pérez Pérez  
Miguel Almanchel Rivadeneyra  
Ana Aranda García  
Francisco de Asís López Guerrero  
Consuelo García Motos  
Juan José Fernández Ávila  
Celia M<sup>a</sup> González Ponce  
Almudena Mancebo González  
Julia Fernández Vela

**Fecha de Edición:**

Julio de 2024

**ISBN:** 978-84-09-63373-9



## Prólogo

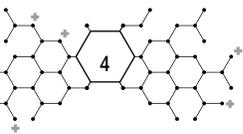
Una vez más, constato orgulloso como llega a buen puerto una nueva edición, la **sexta**, del libro “CASOS CLÍNICOS RESIDENTES FARMACIA HOSPITALARIA”.

Los profesionales sanitarios en general, y los farmacéuticos de hospital en particular, desarrollamos nuestra actividad en un entorno sumamente dinámico y cambiante, caracterizado por la incorporación constante de nuevos fármacos y nuevas tecnologías asistenciales, junto con las crecientes demandas de los ciudadanos. Por poner unos ejemplos, pensemos en la revolución terapéutica que supone la incorporación de las terapias celulares o las terapias génicas, las cuales ya son una realidad, y cómo están impactando y cambiando nuestra forma de trabajar en los servicios de farmacia.

En este contexto, es imprescindible la formación continuada para el mantenimiento y la adquisición tanto de conocimientos como de competencias. No olvidemos el derecho y la obligación que tenemos todos los profesionales sanitarios a una formación continuada. Cabe recordar que, más allá de las obligaciones legales a la formación continuada, todos debemos de tener un compromiso personal a la misma.

Esta iniciativa de la Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria (SOMUFARH), aunque se materializó por primera vez en 2011, arrancó en el año 2008 con varios objetivos: fomentar las competencias clínicas del farmacéutico de hospital, reflejar el cambio en la filosofía de nuestra especialidad, centrando nuestra actividad en el paciente, aun sin olvidar el uso racional del medicamento, contribuir a la formación continuada de todos nuestros profesionales, propiciar la integración en los equipos interdisciplinares, etc.

A destacar que, desde 2016, año de la segunda edición, de manera ininterrumpida cada dos años se ha editado un nuevo libro y, en cada nueva edición, el número de casos se ha ido incrementando de manera significativa pasando de los nueve casos clínicos que contiene la primera a los veinticinco de esta última. Una vez más, felicitarnos por el excelente trabajo realizado



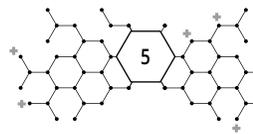
y felicitarnos todos porque creo poder afirmar que se trata de una actividad totalmente consolidada dentro de nuestros servicios y nuestra Sociedad.

Superada por fin la pandemia de la COVID-19, los casos clínicos que aparecen en esta edición, al contrario de lo ocurrido en las dos ediciones previas, se han presentado en dos reuniones presenciales.

Por otro lado, es importante recordar que esta iniciativa de SOMUFARH siempre es llevada a cabo en una parte muy significativa por los propios residentes, con una alta implicación de dicho colectivo, a través de su vocalía dentro de la Sociedad. Por este motivo, deseo expresar mi reconocimiento a todos los residentes de Farmacia Hospitalaria de la Región de Murcia que lo han hecho posible. En particular, en esta sexta edición, creo que merece una mención especial por su implicación la actual vocal de residentes Julia Fernández Vela. Muchas gracias Julia.

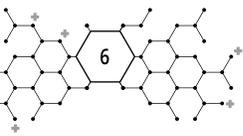
Por último, como presidente SOMUFARH, solo me queda daros la enhorabuena y agradecer a todos los autores y revisores de esta edición el esfuerzo, dedicación y excelente trabajo realizado.

Alberto Espuny  
Presidente SOMUFARH



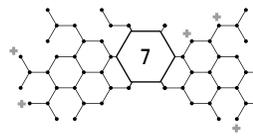
## Abreviaturas y siglas

ACTH	Hormona AdrenoCorticoTropa
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AIED	Enfermedad autoinmune del oído interno
AINE	Antiinflamatorios no Esteroideos
AL	Anticoagulante lúpico
AmB	Amfotericina B deoxicolato
AME tipo I	Atrofia Muscular Espinal tipo I
APA	Apalutamida
API	Agua para irrigación
BAS	Broncoaspiración Selectiva
CBS	Cabina de Bioseguridad
CH	Hidratos de Carbono.
CH	Concentrados de Hematíes
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular disorders.
CK	Creatin Kinasa
CP	Cáncer de Próstata
CPHSm	Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico
CPK	Creatinosfoquinasa
CRFT	Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
CU	Colitis Ulcerosa
DAI	Desfibrilador Automático Implantable
dB	Decibelios
DC	Dieta Cetogénica
dL	Decilitro
DLP	Dislipemia

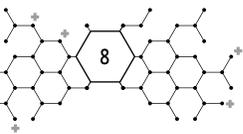


## RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA CASOS CLÍNICOS

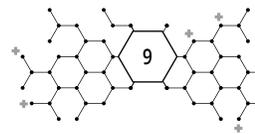
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Electrocardiograma
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético.
EEG	Electroencefalograma
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ERGE	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
ESA	Enfermedad de Still del Adulto
EUCAST	Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad a Antimicrobianos
FA	Fibrilación Auricular
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
FFIN	Fecha Fin
FFT	Fuera de Ficha Técnica
FGF23	Factor de Crecimiento de Fibroblastos
FI	Fecha Inicio
FRA	Fracaso Renal Agudo
g	Gramo
Gamma-GT	Gamma-Glutamil Transferasa
GGT	Gamma-Glutamil Transferasa
Gln	Glutamina
GM-CSF	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos
GNEAUPP	Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas
GOT	Glutámico Oxalacético Transaminasa
GPT	Glutámico Pirúvico Transaminasa
h	Hora
HHT	Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria
His	Histidina
HNS	Hipoacusia Neurosensorial
HTA	Hipertensión Arterial
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda



IBL	Inhibidor de Beta Lactamasas
IBP	Inhibidores de la Bomba de Protones
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
ijAK	Inhibidores de Janus kinases
IL	Interleukina
IM	Intramuscular
IMC	Índice de Masa Corporal
IN	Infecciones Nosocomiales
IT	Intratimpánico
ITU	Infección del Tractor Urinario
kcal	Kilocaloría
kg	Kilogramo
kUA/l	Kilounidades por Litro
L	Litro
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
Lpm	Latidos por Minuto
LSD	Lóbulo Superior Derecho
MAS	Síndrome de Activación Macrofágica
MAS	Síndrome de McCune-Albright
MBL	Metallo Beta Lactamasa
mcg	Microgramo
MCHO	Miocardopatía Hipertrófica Obstructiva
mEq	Miliequivalentes
MDR	Cepas Moderadamente Resistentes
mg	Miligramo
MMII	Miembros inferiores
MMSS	Miembros Superiores
MOG	Glucoproteína de Oligodendrocito de Mielina
NA	Noradrenalina

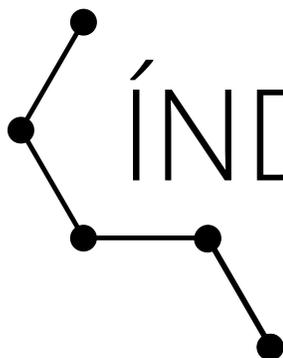


NDM	New Delhi Metallo Beta Lactamasa
NE	Nutrición Enteral
NLP	Nefrolitotomía Percutánea
NMOSD	Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica
NO	Neuromielitis Óptica
NT-proBNP	Propéptido Natriurético Cerebral N-Terminal
NYHA	New York Heart Association
OD	Oído Derecho
OI	Oído Izquierdo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PB	Perímetro de Brazo
PBP4	Penicilin-binding-protein 4
PCR	Proteína C Reactiva
PEV	Potenciales Evocados Visuales
pg/mL	Picogramos por Mililitro
PLEX	Plasmaféresis
PP	Perímetro Pantorrilla
ppb	Partes Por Billón
PRASEF	Enterococcus faecalis penicilina resistente ampicilina sensible
PROA	Programas de Optimización de Antimicrobianos
PSA	Antígeno Prostático Específico
PT	Pliegue Tricipital
PTH	Paratohormona
RA	Reacción Alérgica
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
RAP	Reacciones Alérgicas/Anafilácticas Perianestésicas
RFA	Reactantes de Fase Aguda
RH	Reacción de Hipersensibilidad
RIRS	Cirugía Retrógrada Intrarrenal Izquierda
RMN	Resonancia Magnética Nuclear



RN	Recién Nacido
ROW	Rendu-Osler-Weber
RPC	Recambio de Prótesis de Cadera
Rpm	Respiraciones Por Minuto
RT	Radioterapia
Rx	Radiografía Simple
SARM	Staphylococcus aureus resistente a meticilina
SC	Subcutáneo
SFH	Servicio de Farmacia Hospitalaria
SMN	Survival Motor Neuron
SNG	Sonda Nasogástrica
SW	Síndrome de West
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TASPE	Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos
TC	Tomografía Computarizada
TDA	Terapia de Deprivación Androgénica
TNF- $\alpha$	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TNNC1	Troponina C Tipo 1
TSVI	Tracto de Salida del Ventrículo Izquierdo
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
URG	Urgencias
URO	Urocultivo
VEB	Virus de Epstein-Barr
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
Vg	Genomas virales
VHS-2	Virus Herpes Simple 2
VI	Ventrículo Izquierdo
VIM	Verona Integrasa Encoded Metallo Beta lactamase
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
XDR	Cepas Extremadamente Resistentes





# ÍNDICE



Caso Clínico 1

## **ATENCIÓN FARMACÉUTICA RELACIONADA CON LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN POR SONDA NASOGÁSTRICA A PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO**

Autores: Villa Carpes, J; Ramón Pérez, M.

Revisor/a: Pellicer Franco, C.

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

17



Caso Clínico 2

## **ABORDAJE TERAPÉUTICA EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO DE LARGA EVOLUCIÓN**

Autores: Tamboleo Sánchez, I. J; Fernández Vela, J.

Revisor/a: García Matillas, C.N.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

25



Caso Clínico 3

## **SEGUIMIENTO DE ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTE CON SHOCK SÉPTICO**

Autores: Hernández Sánchez, M; Gutiérrez Sánchez, J.A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

35



Caso Clínico 4

## **TRATAMIENTO CON CROMOGLICATO SÓDICO EN PACIENTE CON SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MASTOCITARIA NO CLONAL**

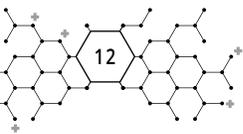
Autores: Fernández Martínez, R; Conesa Nicolás, A.

Revisores: Muñoz García, I; Robles García, I.S.

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

45





Caso Clínico 5

**MAVACAMTEN EN PACIENTE CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA**

Autores: Conesa Nicolás, A; Fernández Martínez, R.

Revisor/a: Blázquez Álvarez, M.J.

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

55 >

Caso Clínico 6

**ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA REFRACTARIA A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: TRATAMIENTO CON FÓRMULA MAGISTRAL DE BUDESONIDA VISCOSA**

Autores: Guillén Díaz, M; Martínez Orea, A.

Revisores: Manresa Ramón, N; Díaz Ramón, M.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

65 >

Caso Clínico 7

**TERAPIA GÉNICA EN ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO I**

Autores: Torró García, L; Gil Almela, J.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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

73 >

Caso Clínico 8

**ELABORACIÓN FÓRMULA MAGISTRAL DE GRISEOFULVINA PARA PACIENTE PEDIÁTRICO CON TINEA CAPITIS SOBREINFECTADA**

Autores: Martínez Marcos, J.M; Asensi Cantó, A.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

83 >

Caso Clínico 9

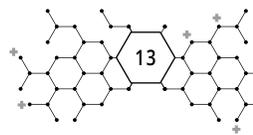
**FARMACÉUTICOS Y MIOPATÍAS. ¿QUÉ PODEMOS HACER?**

Autores: Torrano Belmonte P; Fructuoso González L.

Revisores: Nájera Pérez M.D; García Motos C.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

93 >



Caso Clínico 10

**INFLIXIMAB INTRATIMPÁNICO EN PACIENTE CON HIPOACUSIA  
NEUROSENSORIAL DE ORIGEN AUTOINMUNE RESISTENTE A CORTICOIDES**

Autores: Gil Almela, J; Torró García, L.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

101 >

Caso Clínico 11

**OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ORAL EN UN  
LACTANTE CON SÍNDROME DE WEST REFRACTARIO TRATADO CON DIETA  
CETOGÉNICA**

Autores: Varea Béjar, A; Lago Ballester, F.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

111 >

Caso Clínico 12

**SEVOFLURANO TÓPICO DOMICILIARIO EN EL MANEJO DE ÚLCERAS POR  
PRESIÓN**

Autores: Sánchez Blaya, A; Portero Ponce, C.

Revisor/a: Muros Ortega, M.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

121 >

Caso Clínico 13

**UROPATÍA OBSTRUCTIVA POR "FUNGUS BALL": PAPEL DEL FARMACÉUTICO  
EN SU MANEJO**

Autores: Añez Castaño, R; Fernández-Villacañas Fernández, P.

Revisor/a: Meroño Saura, M.A.

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

129 >

Caso Clínico 14

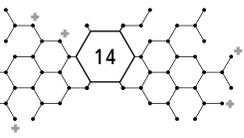
**TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB EN EPISTAXIS DE REPETICIÓN POR  
SÍNDROME DE RENDU-OSLER-WEBER**

Autores: Ramón Pérez, M; Villa Carpes, J.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

137 >



Caso Clínico 15

**MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA REFRACTARIO A TRATAMIENTO**

Autores: Fernández-Villacañas Fernández, P; Añez Castaño, R.  
Revisores: García Coronel, M; Meroño Saura, M.A.  
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

147 >

Caso Clínico 16

**EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTE CON INFECCIÓN MULTIRRESISTENTE**

Autores: Martínez Orea, A; Guillén Díaz, M.  
Revisores: García Motos, C; Nájera Pérez, M.D.  
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

157 >

Caso Clínico 17

**MANEJO DE LA HIPOFOSFATEMIA ASOCIADA AL SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT CON BUROSUMAB**

Autores: Fernández Vela, J; Tamboleo Sánchez, I.J.  
Revisores: Cano Molina, J.A; García Simón, M.S.  
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

167 >

Caso Clínico 18

**TRATAMIENTO CON ARTEMISINAS EN PACIENTE ESCOLAR CON MALARIA**

Autores: Pérez López, C; Céspedes Sánchez, C.  
Revisor/a: Garrido Corro, B.  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

181 >

Caso Clínico 19

**REACCIÓN ADVERSA PERIANESTÉSICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO**

Autores: Sevilla Alarcón, E.J; Martínez Madrid, M.A.  
Revisor/a: Chica Marchal, A.M.  
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

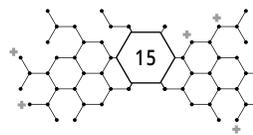
193 >

Caso Clínico 20

**LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON VENETOCLAX/OBINUTUZUMAB**

Autores: Fructuoso González, L; Torrano Belmonte, P.  
Revisores: Domínguez Leñero, V; García Martínez, E.M; Fernández Ávila, J.J.  
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

203 >



Caso Clínico 21

**BROTE GRAVE DE COLITIS ULCEROSA CORTICORREFRACTARIA**

Autor/a: Martínez Madrid, M.E.

Revisores: García Matillas, C.N; García Motos, C.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

211 >

Caso Clínico 22

**INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR PSEUDOMONA AERUGINOSA  
MULTIRRESISTENTE: INTERVENCIÓN FARMACEÚTICA EN EL TRATAMIENTO  
DIRIGIDO POR ANTIBIOGRAMA**

Autores: Lago Ballester, F; Varea Béjar, A.

Revisor/a: Lázaro Cebas, A.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

223 >

Caso Clínico 23

**SATRALIZUMAB EN NEURITIS ÓPTICA RETROBULBAR BILATERAL SEVERA**

Autores: Céspedes Sánchez, C; Pérez López, C.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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

233 >

Caso Clínico 24

**TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA CON FENILBUTIRATO-  
TAURURSODIOL FUERA DE FICHA TÉCNICA**

Autores: Gutiérrez Sánchez, J.A; Hernández Sánchez, M.

Revisores: Nájera Pérez, M.D; Plaza Anierte, J.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

243 >

Caso Clínico 25

**MANEJO DE TOXOPLASMOSIS CEREBRAL EN PACIENTE VIH + NAIVE**

Autores: Portero Ponce, C; Sánchez Blaya, A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

253 >





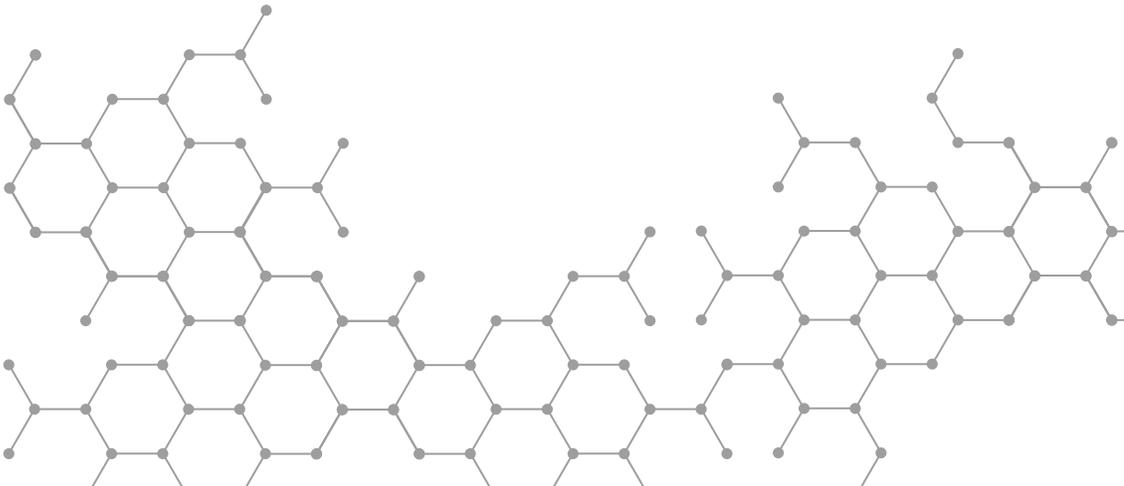
# CASO CLÍNICO

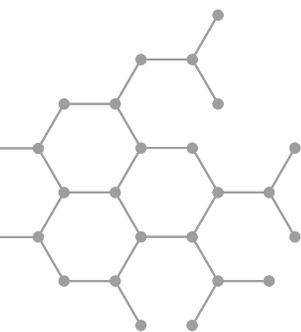
## ATENCIÓN FARMACÉUTICA RELACIONADA CON LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN POR SONDA NASOGÁSTRICA A PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO

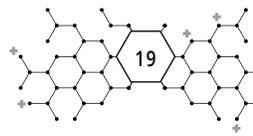
Autores: Villa Carpes, J; Ramón Pérez, M.

Revisor/a: Pellicer Franco, C.

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







# 1 CASO CLÍNICO

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA RELACIONADA CON LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN POR SONDA NASOGÁSTRICA A PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO

Autores: Villa Carpes, J; Ramón Pérez, M.

Revisor/a: Pellicer Franco, C.

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

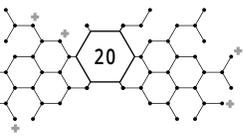
**PALABRAS CLAVE:** nutrición enteral, interacción fármaco-nutriente, intervención farmacoterapéutica.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

### RESUMEN

Mujer de 43 años que ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por shock cardiogénico en contexto de insuficiencia cardíaca en estado terminal. Se inicia estudio pretrasplante cardíaco y se incluye en código 0 de lista de espera.



A los pocos días se realiza el trasplante resultando exitoso pero con evolución tórpida. A nivel infeccioso, se aíslan varios microorganismos que tras tratamiento dirigido acabarán desapareciendo de los cultivos. A nivel digestivo, durante su estancia en UCI, mantiene buena tolerancia a nutrición enteral (NE) aunque no consigue tolerar dieta oral. Se realiza gastroscopia que concluye con estenosis esofágica proximal. Durante su estancia en planta, tras varios episodios de broncoaspiración, será necesaria la colocación de sonda nasogástrica y la adaptación de la administración del tratamiento a través de esta vía.

## ANTECEDENTES

- Miocardiopatía dilatada secundaria a quimioterapia con disfunción sistólica severa con FEVI inicial del 20% que mejoró hasta el 40% durante el seguimiento.
- Portadora de DAI-TRC desde hace varios años.
- Fibrilación auricular crónica anticoagulada.
- Ingreso en agosto de 2022 en UCI por shock de origen multifactorial (hipotiroidismo iatrogénico, disfunción ventricular izquierda, IM moderada-severa y sobrecarga de volumen).
- Enfermedad de Hodgkin estadio II-A pasada sometida a TASPE con la enfermedad en progresión y se consideró en remisión completa.
- Ingreso por trombosis parcial de vez.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

### VALORACIÓN CARDÍACA:

Frecuencia Cardíaca: 108 l.p.m. (60-100)

Frecuencia Respiratoria: 20 r.p.m. (12-20)

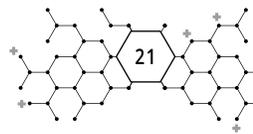
Sat.O<sub>2</sub>: 100 % (95-100%)

Temperatura: (36,5-37)

Auscultación cardiaca: Arritmico. Soplo pansistólico. NO roce pericárdico.

Auscultación pulmonar: Crepitantes bibasales. No otros ruidos sobreañadidos.

Abdomen: Globuloso. No masas ni megalias palpables. No signos de irritación peritoneal.



ECG: Fibrilación auricular con RV en torno a 110 lpm. NO alteraciones de la repolarización.

Rx Tórax: Congestión hilar bilateral con infiltrados alodonomos bilaterales.

### VALORACIÓN NUTRICIONAL PREVIA A COLACIÓN DE SNG:

Peso: 87.8 kg (50,7-66,7 kg)

Peso ajustado: 61 kg

Talla: 160 cm

IMC: 34 kg/m<sup>2</sup> (18,5-24,9)

PB: 36.5 cm

PT: 35 mm (26,33 cm)

PP: 40 cm (27,46 cm)

Requerimientos energéticos: 1760 kcal/d

Requerimientos proteicos: 57,6 g/d

Requerimientos hídricos: 2634 mL/d

Parámetros nutricionales: Urea: 73 mg/dl (6-24); Creatinina: 3.74 mg/dl (0,8-1,2); Albúmina: 4.25 g/dl (3,4-5,4); Ca: 9.6 mg/dl (8,5-10,2); P: 3.3mg/dl (2,5-4,5); Mg: 1.66mg/dl (1,37-2,2); K: 5.2 mEq/l (3,7-5,2); Prealbúmina: 38.4mg/dl (15-36).

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

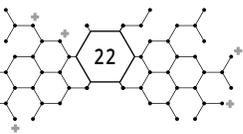
Trasplante cardíaco en urgencia 0.

### DIAGNÓSTICO SECUNDARIO:

Miocardiopatía secundaria a quimioterapia (L. de Hodgkin) con disfunción sistólica severa. Portadora de DAI. FA

### HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:

- Eutirox 100 mcg 1 comprimido en ayunas
- Myfortic 360 mg 1-0-1.
- Adoport 1 mg: 2-0-2.



- Prednisona 10 mg : 1 comprimido
- Omeprazol 40 mg 1 comprimido
- Gabapentina 300 mg 1 comprimido.
- Duloxetina 60 mg 1 comprimido.
- Symbicort 160/4.5 2 inhalaciones.
- Fórmula nutricional Ensure Plus Advance Café.
- Mycostatin oral 5 mL
- Enoxaparina 20 mg cada 24 horas.

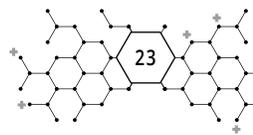
## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Mujer de 43 años que ingresa en UCI por shock cardiogénico en contexto de insuficiencia cardíaca en estado terminal. Se incluye en código 0 realizándose la intervención pocos días después.

La evolución postrasplante es inestable hemodinámicamente siendo necesario el empleo de drogas vasoactivas. Suceden además complicaciones tanto a nivel infeccioso como a nivel de control de inmunosupresión. A las pocas semanas, la paciente es estabilizada y se traslada a planta.

Ante varios episodios de broncoaspiración, se realiza interconsulta a la Unidad de Nutrición del Servicio de Endocrinología para su valoración nutricional y se decide la colocación de una SNG. La Unidad de Nutrición interconsulta al Servicio de Farmacia acerca de la compatibilidad fármaco - nutriente así como de la administración de la medicación a través de sonda.

Se realizan una serie de recomendaciones sobre el tratamiento. Se recomienda el cambio de principio activo de omeprazol a lansoprazol bucodispersable, ya que los pellets del primero pueden causar obstrucción de la SNG, el cambio de micofenolato de mofetilo de comprimidos a suspensión oral y de comprimidos de quetiapina de liberación prolongada a liberación inmediata. También se comenta la posibilidad de que levotiroxina e itraconazol pueden interactuar con la NE por lo que sería recomendable que no se administraran junto a esta. Además, se recomienda la manipulación correcta de duloxetina, que conlleva una dilución en bicarbonato previa a la administración y de tacrolimus, que es considerado medicamento peligroso y deben tomarse precauciones con equipos de protección individual como tal.



Por último se hace una recomendación de monitorización estrecha de inmunosupresores por el cambio de vía de administración y/o principio activo.

## DISCUSIÓN

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección para muchos pacientes que presentan estadios avanzados de cardiopatía, que han agotado todas las posibilidades terapéuticas sin conseguir mejorar su calidad de vida y sin contraindicación tanto de la cirugía como del posterior tratamiento inmunosupresor [1].

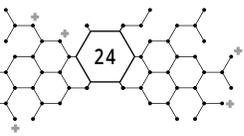
Una de las bases del correcto avance del trasplante cardíaco es el seguimiento del estado inmunológico de los pacientes que se realiza a través de biopsia endomiocárdica del tejido cardíaco, la determinación de niveles de fármacos inmunosupresores y la evaluación ecocardiográfica de la función del aloinjerto [1].

La inmunosupresión ha cambiado mucho a lo largo de los años. En España, datos de la primera década del siglo XX revelan un uso predominante de tacrolimus sobre ciclosporina. Esta diferencia se hace más pronunciada en la actualidad. También es común el tratamiento con corticoides que se extiende a casi el 100% de los trasplantes y como antiproliferativos el uso es casi restringido a micofenolato de mofetilo [2].

Dado que los pacientes trasplantados cardíacos deben alcanzar niveles de inmunosupresión altos, es de vital importancia llevar a cabo un correcto control de las posibles infecciones que puedan comprometer la salud del paciente dando como resultado un periodo postrasplante complicado [3].

Centrándonos en la idea de mantener unos niveles adecuados de inmunosupresores para evitar el rechazo del trasplante, es importante destacar que en pacientes con imposibilidad para deglutir durante el periodo inmediato postrasplante la opción más común es la de insertar una sonda nasogástrica o bien realizar una ostomía. Este cambio de vía puede desencadenar una administración errática de los fármacos inmunosupresores (además del resto de medicación) si no se realiza una adaptación adecuada de las presentaciones disponibles [4].

Ejemplos de estas adaptaciones podría ser el empleo de suspensión orales en lugar de triturar o abrir comprimidos/cápsulas asegurándonos una correcta administración y por tanto absorción de la medicación [5].



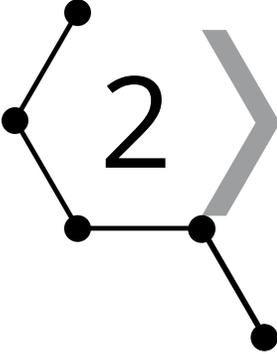
## CONCLUSIÓN

Aportación farmacéutica al caso:

- Atención farmacéutica individualizada a paciente portadora de SNG.
- Recomendaciones sobre el correcto manejo y pautas de administración de medicamentos incompatibles con la nutrición enteral.
- Adaptaciones sobre la manipulación y administración de distintas formas farmacéuticas de medicamentos a través de una SNG.
- Colaboración inter y multidisciplinar con distintos profesionales de otras especialidades.

## BIBLIOGRAFÍA

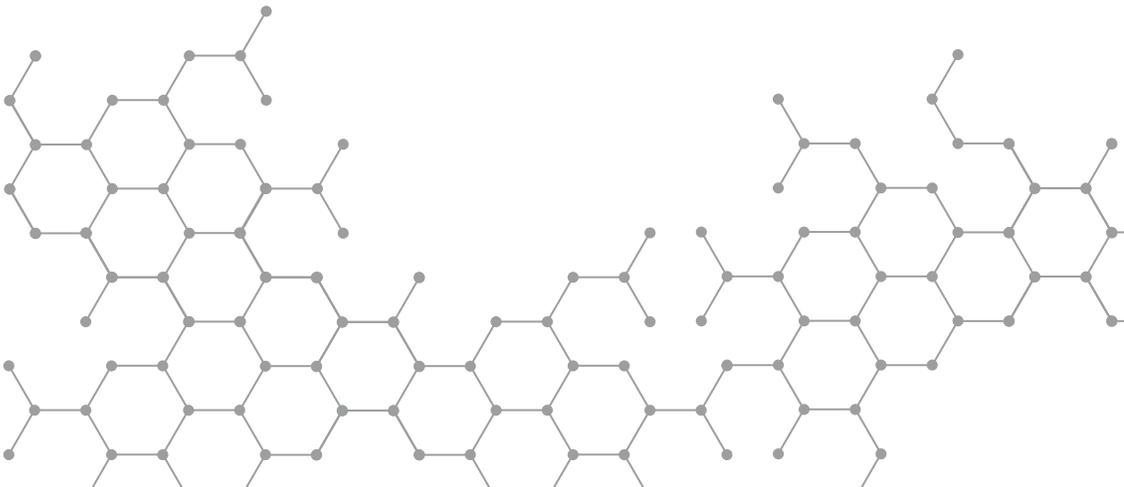
1. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Marzoa-Rivas R, Paniagua-Martín MJ. Heart transplantation: Current Opinion in Organ Transplantation. octubre de 2010;15(5):633-8.
2. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXXII Informe Oficial de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Revista Española de Cardiología. noviembre de 2021;74(11):962-70.
3. Gurguí M, Muñoz P. Infecciones en el trasplante cardíaco. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. noviembre de 2007;25(9):587-98.
4. Undre N, Bacarani U, Britz R, Popescu I. Pharmacokinetic Profile of Prolonged-Release Tacrolimus When Administered via Nasogastric Tube in De Novo Liver Transplantation: A Sub-Study of the DIAMOND Trial. Ann Transplant. 14 de mayo de 2019;24:268-72.
5. Undre N, Dickinson J. Relative bioavailability of single doses of prolonged-release tacrolimus administered as a suspension, orally or via a nasogastric tube, compared with intact capsules: a phase 1 study in healthy participants. BMJ Open. Abril de 2017;7(4):e012252.

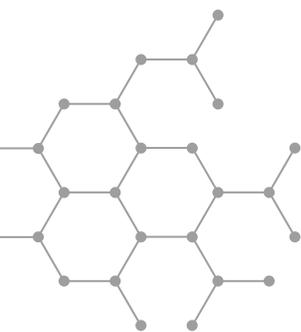


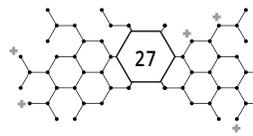
CASO  
CLÍNICO

ABORDAJE TERAPÉUTICA EN PACIENTE CON  
ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO DE  
LARGA EVOLUCIÓN

Autores: Tamboleo Sánchez, I. J; Fernández Vela, J.  
Revisor/a: García Matillas, C.N.  
**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**







# 2 CASO CLÍNICO

## ABORDAJE TERAPÉUTICA EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO DE LARGA EVOLUCIÓN

Autores: Tamboleo Sánchez, I. J; Fernández Vela, J.

Revisor/a: García Matillas, C.N.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**

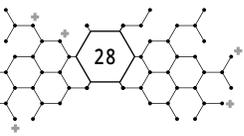
**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Still, baricitinib, fuera de ficha técnica, tocilizumab

### ASPECTOS ÉTICOS

La ejecución de este caso cumple con lo especificado en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre respecto a la protección de datos personales y garantía de derechos digitales.

### RESUMEN

El paciente presenta una enfermedad de Still del adulto de larga evolución (ESA) con múltiples tratamientos previos, incluyendo: AINEs, corticoesteroides, metotrexato y distintos fármacos biológicos (infliximab, adalimumab, tocilizumab, golimumab y anakinra). Además, se solicitó tofacitinib, denegado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT) ya que se encontraba anakinra como opción terapéutica, pero hubo que suspenderlo debido a reacciones cutáneas. En enero de 2023, sufrió un severo brote inflamatorio, siendo ingresado en el hospital. Inició baricitinib en marzo de 2023 junto con metotrexato, experimentando mejoría clínica y analítica.



## ANTECEDENTES

Varón de 54 años, sin alergias medicamentosas conocidas.

Como antecedentes médicos destaca hipertensión y una cirugía de recambio de prótesis de cadera (RPC) que se realizó en 2013, a raíz de afectación estructural de cadera secundaria a la enfermedad de Still. Valorado por Cardiología en 2020 por dilatación de raíz aórtica, no precisando seguimiento por su parte. Sin otros datos de interés.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVAS

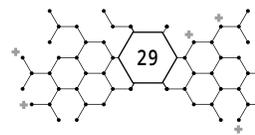
En el ingreso de enero de 2023:

### PRUEBAS SUBJETIVAS:

Consciente y orientado, abdomen blando y depresible, dolor centrotorácico sin irradiación ni cortejo vegetativo asociado y odinofagia.

### PRUEBAS OBJETIVAS:

- **Análíticas** completas con reactantes de fase aguda (RFA)
- **Fiebre** en picos
- **PCR virus respiratorios** (negativa)
- **Hemocultivos** negativos)
- **Urocultivo** (negativo)
- **Serologías** (IgG positiva a citomegalovirus, parvovirus y Epstein-Barr, con IgM negativas)
- **Ecografía abdominal** (hepatomegalia homogénea)
- **Ecocardi transtorácica** (FEVI preservada, ecocardiografía sin derrame)
- **Rx Tórax:** Normal, sin consolidaciones, ni derrame pleural



RFA	Ingreso	+2	+5	+8	+9	+12 (Alta)	+7 (Tras alta)
PCR (0-0,5 mg/dl)	28,26	20,89	17,62	15,13	10,36	7,20	5,86
VSG (0-20 mm/h)		65	62		82	53	18
Ferritina (30-400ng/mL)		6509	7772		4900	2202	
Fibrinógeno derivado (200-450 mg/dl)	1191		977	974	883	736	

Serie blanca	Ingreso	+2	+5	+8	+9	+12	+7 (Tras alta)
Leucocitos (4,5-11 x10 <sup>3</sup> /uL)	33,87	32,97	23,48	23,35	25,84	25,42	21,63
Neutrófilos (1,8-7,7 x10 <sup>3</sup> /uL)	32,23	30,22	19,96	20,36	20,79	21,20	18,34

**Tablas.** Evolución pruebas complementarias durante el ingreso.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

Varón de 54 años con enfermedad de Still del adulto (ESA) de muy larga evolución, en seguimiento por reumatología.

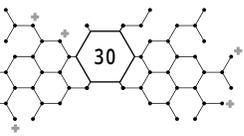
### DIAGNÓSTICO SECUNDARIO:

Hipertensión arterial

## EVOLUCIÓN CLÍNICA, HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El paciente presenta ESA de larga evolución habiendo recibido en su tratamiento AINEs, diferentes corticoesteroides, metotrexato, así como distintos fármacos biológicos. El primero fue infliximab, con el que presentó una buena respuesta articular, pero desarrolló fallo secundario al cabo de unos años.

En febrero de 2007 el paciente inició adalimumab con el que se mantuvo estable durante 6 años, presentando ocasionalmente actividad inflamatoria en carpos, obteniendo una respuesta parcial.



En abril de 2013 suspende adalimumab para someterse a una cirugía de RPC. Tras RFA dentro de rango después de la cirugía, se decide no reiniciar adalimumab y mantener dosis bajas de metilprednisolona (4mg/día).

El paciente se mantiene clínica y analíticamente estable hasta noviembre de 2016, donde el paciente refiere inflamación y dolor articular en mano derecha. Aumentando metilprednisolona a 8 mg/día. Tras mal control del dolor y limitación funcional en mano derecha se decide realizar en marzo de 2017 una infiltración ecoguiada, sin mejoría relevante.

En octubre de 2018 se solicita una RMN de hombros por omalgia bilateral, con limitación de movilidad, en la que se observan cambios degenerativos importantes y edema óseo en ambos hombros por lo que se reinicia metotrexato subcutáneo 10 mg semanal. Ante falta de respuesta, se aumenta metotrexato a 15 mg apareciendo úlceras y sangrado nasal.

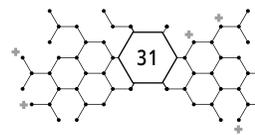
En julio de 2018 ante persistencia de edema óseo en nueva RMN se solicita tocilizumab como uso fuera de ficha técnica (FFT), desarrollando un empeoramiento paradójico articular. Dada la experiencia adecuada hace años con terapia anti-TNF se inicia golimumab en diciembre de 2019.

Tras 9 meses con golimumab, sin presentar una mejoría articular relevante y RMN con marcados signos degenerativos se solicita tofacitinib como uso FFT, denegándose dicha solicitud por parte de la CRFT, dado que existían alternativas terapéuticas con uso aprobado en ESA: anakinra y canakinumab.

Dado que el uso de canakinumab en ESA es una indicación no financiada por la AEMPS, se inició anakinra en febrero de 2021, que hubo que suspender por reacciones cutáneas eritematosas relevantes en los lugares de inyección.

El paciente se mantiene clínicamente estable hasta enero de 2023 donde el paciente desarrolla un severo brote inflamatorio requiriendo ingreso hospitalario. En los estudios realizados se descarta causa infecciosa, siendo el cuadro compatible con un brote de su enfermedad de base, solicitándose baricitinib como uso FFT.

El paciente inicia baricitinib en marzo de 2023 junto con metotrexato, con buena tolerancia y mejoría clínica y analítica.



## DISCUSIÓN

La ESA es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología desconocida caracterizada principalmente por la presencia de fiebre alta, exantema cutáneo evanescente y afectación articular. Otras manifestaciones frecuentes son la odinofagia, las mialgias, la afección hepática, y la presencia de adenopatías y/o esplenomegalia.

Desde el punto de vista analítico es característica la existencia de una marcada leucocitosis con neutrofilia, aumento de IL 6, IL 18, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma, una elevación de las concentraciones séricas de ferritina y niveles elevados de marcadores inflamatorios como PCR y VSG<sup>1</sup>. La complicación más grave de la ESA es el síndrome de activación macrofágica (MAS) cuya prevalencia varía entre el 10 y el 15%, asociada con una alta tasa de mortalidad<sup>2</sup>.

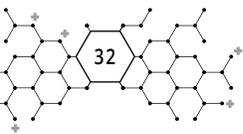
Su incidencia varía entre 0.16 y 0.4 por cada 100,000 personas, dependiendo de la población estudiada<sup>3</sup>. Aunque la mayoría de los casos se presentan entre las edades de 16 y 35 años, con una ligera predominancia en mujeres, hay informes de pacientes mayores con ESA en aumento<sup>4</sup>.

Las vías patogénicas específicas de la enfermedad se conocen parcialmente, pero se sabe que la activación de neutrófilos, es responsable del inicio y la progresión de la inflamación al liberar una amplia variedad de enzimas granulares. Durante un brote agudo de la enfermedad, más del 80% de los pacientes muestran leucocitosis neutrófila, lo que ayuda a distinguir la ESA de otras enfermedades reumáticas<sup>5</sup>.

Los objetivos principales del tratamiento para la ESA son reducir la inflamación y promover la resolución de los síntomas sistémicos y articulares, así como prevenir el daño orgánico y el MAS.

Los AINEs y los corticoesteroides se utilizan como terapia de primera línea, seguidos por los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales en individuos refractarios a los esteroides, siendo metotrexato el más efectivo y por los agentes biológicos en aquellos que son resistentes al tratamiento convencional, que supone el 30-40% de los casos<sup>6</sup>.

Entre los nuevos tratamientos destacan los inhibidores de IL-1, IL-6, IL-18, IL-17, TNF- $\alpha$  y los inhibidores de Janus kinases (iJAK). Aunque de forma global



los antagonistas de la IL-1 y de la IL6 han demostrado su eficacia tanto para las formas sistémicas como para las articulares, en las formas sistémicas el tratamiento biológico de primera línea más aconsejable serían los antagonistas de la IL-1 (anakinra o canakimumab), mientras que en las formas predominantemente articulares serían los antagonistas de IL-6 (tocilizumab o sarilumab)<sup>7</sup> o los inhibidores del TNF (infliximab, adalimumab o golimumab)<sup>8</sup>.

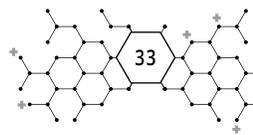
Debido al predominio articular, nuestro paciente comenzó con los anti-TNF utilizando infliximab y adalimumab.

Los iJAK pueden bloquear una gran variedad de moléculas proinflamatorias mediante la interacción competitiva con la región JAK necesaria para la vía de señalización JAK/STAT impidiendo el efecto de la IL-6, la IL-10, el IFN- $\gamma$ , el IFN- $\alpha$  y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), que son las moléculas proinflamatorias más importantes, que están fuertemente implicados en la patogénesis de la ESA<sup>9</sup>.

Por ello, tras agotar líneas de tratamiento anteriores se solicitó el uso de baricitinib como un uso FFT. Baricitinib es un inhibidor de JAK1 y JAK2 que ha demostrado su eficacia en la artritis inflamatoria refractaria, incluidos los pacientes en los que ha fracasado la terapia biológica<sup>10</sup>.

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

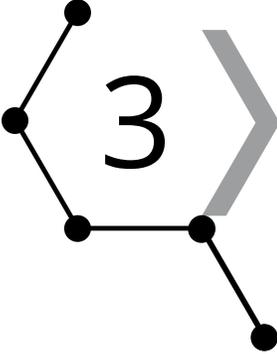
- Elaboración de los informes para la autorización de tocilizumab, tofacitinib y baricitinib como un uso FFT por parte de la CRFT.
- Atención farmacéutica en la consulta de dispensación a pacientes externos. Explicación al paciente sobre la conservación, administración y posibles reacciones adversas de los medicamentos, así como la comprobación de las posibles interacciones de los tratamientos con su medicación habitual y supervisión del perfil de posibles reacciones adversas mediante la entrevista clínica al paciente.
- Notificación de las reacciones adversas al centro de farmacovigilancia. Por ejemplo, la desarrollada tras la administración de anakinra.
- Validación farmacoterapéutica del tratamiento prescrito por el médico durante los ingresos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:708–22
2. Tomaras, S.; Goetzke, C.; Kallinich, T.; Feist, E. Adult-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 733
3. Galozzi, P.; Bindoli, S.; Doria, A.; Sfriso, P. Progress in Biological Therapies for Adult-Onset Still's Disease. *Biologics* 2022, 16, 21–34
4. Maruyama, A.; Kokuzawa, A.; Yamauchi, Y.; Kirino, Y.; Nagai, H.; Inoue, Y.; Ota, T.; Chifu, Y.; Inokuchi, S.; Koarada, S.; et al. Clinical Features of Elderly-Onset Adult-Onset Still's Disease. *Mod. Rheumatol.* 2020, 31, 862–868.
5. Kaneko, Y. Interleukin-6 Inhibitors for the Treatment of Adult-Onset Still's Disease. *Mod. Rheumatol.* 2021, 32, 12–15
6. Cavalli, G.; Farina, N.; Campochiaro, C.; Baldissera, E.; Dagna, L. Current Treatment Options and Safety Considerations When Treating Adult-Onset Still's Disease. *Expert Opin. Drug Saf.* 2020, 19, 1549–1558
7. Mitrovic S., Fautrel B. New markers for adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine.* 2017, doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011
8. Castañeda S., Blanco R, González-Gay MA. Adult-onset Still's disease: Advances in the treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:222–38
9. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;17(1):78
10. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016;374:1243–52





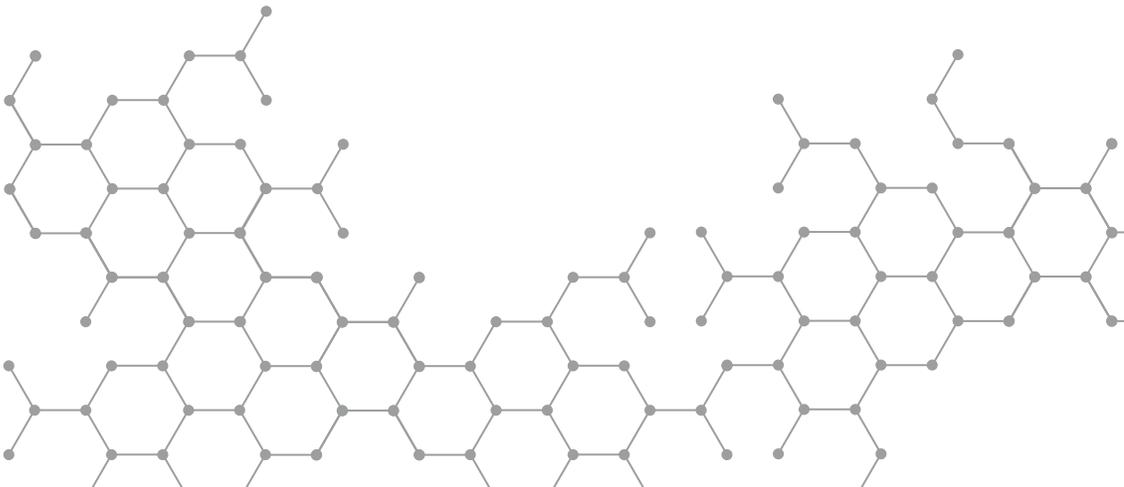
# CASO CLÍNICO

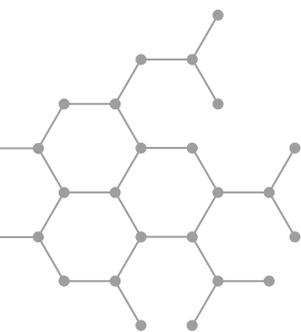
## SEGUIMIENTO DE ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTE CON SHOCK SÉPTICO

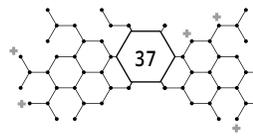
Autores: Hernández Sánchez, M; Gutiérrez Sánchez, J.A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

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







# 3 CASO CLÍNICO

## SEGUIMIENTO DE ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTE CON SHOCK SÉPTICO

Autores: Hernández Sánchez, M; Gutiérrez Sánchez, J.A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

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

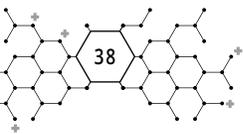
PALABRAS CLAVE: infección, multirresistente.

### ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un trabajo elaborado exclusivamente para esta sociedad, el cual no ha sido publicado anteriormente en ningún otro medio ni revista.

### RESUMEN

Paciente de 42 años que presenta gran comorbilidad debido a sus antecedentes clínicos y su obesidad mórbida que acude a urgencias por dolor en miembro inferior izquierdo. Tras el estudio, ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de sepsis secundaria a pielonefritis y celulitis en miembro inferior izquierdo. Permanece ingresado durante un periodo prolongado (superior a un mes) durante el cual hemodinámicamente permanece estable pero se aíslan microorganismos multirresistentes. Para tratarlos, se recurre a antibioterapias empíricas y dirigidas en las que se incluyen fármacos restringidos que requieren de validación farmacéutica.



## ANTECEDENTES

Paciente varón de 42 años con obesidad mórbida (peso actual: 150 kg), hipertenso, anticoagulado con apixabán por fibrilación auricular y con diagnóstico reciente de insuficiencia cardiaca. No se descarta que presente hipertensión pulmonar en contexto de esta obesidad extrema.

Último ingreso en julio 2023 a cargo de medicina interna por sepsis de origen abdominal (probable colecistitis/colangitis) tratado con aztreonam sin intervención quirúrgica por ser un diagnóstico dudoso.

Por otro lado, la medicación crónica que toma el paciente en el momento del ingreso es la siguiente: furosemida 40 mg 1-0-0, ramipril 5 mg 1-0-0, bisoprolol 2.5 mg 2-0-2, colchicina 1 mg 1-0-1, apixabán 5 mg 1-0-1, amiodarona 200 mg 0.5-0-0, eplerenona 25 mg 1-0-0.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

El paciente acude a Urgencias por presentar dolor en miembro inferior izquierdo de 4 días de evolución que coincide con la aparición de un bulto en la cara interior del muslo. Indica que la lesión apareció sin previo golpe ni picadura de insecto. Al comienzo, se trataba de un dolor localizado, pero posteriormente se ha ido irradiando hasta el tobillo. Dicho dolor no responde a analgesia de primer escalón. Además, presenta disminución de la diuresis a pesar de haber aumentado al doble la dosis de furosemida. No mal olor de la orina pero si dolor en flanco izquierdo. Sensación nauseosa y ausencia de deposiciones sin fiebre termometrada.

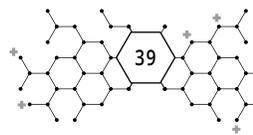
Exploración física: consciente y orientado. Regular estado general, taquicárdico e hipotenso.

— Datos analíticos de interés:

**Hemograma:** Hemoglobina 11,2 g/dL, leucocitos  $22 \times 10^3$  cél./L, plaquetas  $140 \times 10^3$  cél./L., neutrófilos  $22,8 \times 10^3$  cél/L (resto de valores normales).

**Bioquímica:** glucemia 87 mg/dL, urea 162 mg/dL, creatinina 3,6 md/dL, sodio 133 mEq/L, potasio 5 mEq/L, LDH 444, PCR 50 mg/dL, procalcitonina 5,5 ng/mL.

— Radiografía tórax: Hilios pulmonares desdibujados a valorar la posibilidad de edema hidrostático. Aumento del índice cardiorácico. Nódulo pulmonar de



aproximadamente 1 cm de diámetro, indeterminado, situado en la periferia del campo pulmonar medio derecho, a valorar en próximo TAC.

— TAC abdomino-pélvico: Áreas parcheadas hipodensas en ambos riñones que sugieren pielonefritis aguda. No hay signos de colecistitis aguda. En miembros inferiores, reticulación de la grasa del tejido celular subcutáneo con láminas de líquido en su espesor en la pantorrilla y tercio distal del muslo izquierdo, sugiere estar en relación con celulitis conocida sin identificar colecciones establecidas ni gas.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

### DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES:

- Shock séptico secundario a pielonefritis aguda izquierda.
- Celulitis en pierna izquierda.

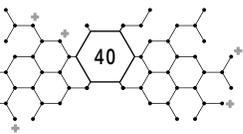
### DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS:

- Fibrilación auricular.
- Insuficiencia cardiaca.
- Hipertensión arterial.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Ante los hallazgos nombrados anteriormente, se contacta con el Servicio de Cirugía que descarta intervención quirúrgica. En las horas posteriores, evolución tórpida con marcada hipotensión y anuria por lo que se decide ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para monitorización y tratamiento.

A su llegada a UCI, se inicia antibioterapia empírica con meropenem 2 g cada 8h y linezolid 600 mg cada 12h y se extraen cultivos. Se inicia también nora-drenalina a 0,1 mcg/kg/min. A nivel respiratorio, respirando aire ambiente con CPAP nocturna que el paciente ya usaba en su domicilio.



24 horas más tarde, cirugía vuelve a valorar al paciente e informa sospecha de tromboembolismo pulmonar con síndrome compartimental en miembro izquierdo.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al ingreso, requiere intubación y se interviene quirúrgicamente la herida.

Tras 5 días, estabilidad hemodinámica pero aparición de infiltrado en pulmón derecho. Aislamiento en herida de *Pseudomonas aeruginosa* sensible por lo que se asocia al tratamiento ciprofloxacino 400 mg c/8h (sensible a exposición incrementada según antibiograma) y vancomicina 2 g c/24h y se suspende linezolid y meropenem.

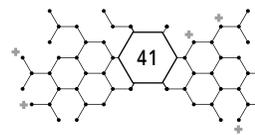
Tras varios días sin aislamiento de otros microorganismos gram +, se retira vancomicina.

En el décimo día, se suspende ciprofloxacino por mejora clínica y se vuelven a sacar cultivos. Posteriormente se aíslan cocos gram + en la muestra de tejido por lo que se añade teicoplanina.

Una semana más tarde, ante el empeoramiento en la radiografía de tórax y el aumento de RFA se cambia a antibioterapia empírica por aislamiento previo de *P. aeruginosa* con ceftolozado/tazobactam 1/0,5 g c/8h (dosis ajustada por insuficiencia renal, tras la primera dosis plena), linezolid y fluconazol por aislamiento de *Candida Albicans*.

Posteriormente, se aísla en BAS de *Stenotrophomona maltophilia* multirresistente (mecanismo de resistencia desconocido) por lo que se pauta ceftolozano/tazobactam a dosis completa por encontrarse el paciente en terapia de reemplazo renal y se añade sulfametoxazol/trimetoprim. El resto de antibióticos se suspenden.

Tras un mes, se aísla en BAS *Enterobacter Cloacae* productor de carbapenemasas. Se suspende ceftolozano/tazobactam y se inicia ceftazidima/avibactam 2/0,5 g c/8h. Se mantiene sulfametoxazol/trimetoprim y se añade linezolid para cubrir gram +. Además, se añade colistina 4,5 millones cada 12h intravenoso hasta conocer el mecanismo de la resistencia. Sin embargo, el paciente falleció antes de conocerlo.



ANTIMICROBIANO	POSOLÓGÍA	DURACIÓN	INDICACIÓN
Meropenem	2 g/8h	2 días	Tratamiento antibiótico empírico
Linezolid	600 mg/12h	2 días	Tratamiento antibiótico empírico
Ciprofloxacino	400 mg/8h	10 días	Tratamiento dirigido por aislamiento de Pseudomonas aeruginosa sensible en herida de pierna.
Vancomicina	2 g/24h	8 días	Profilaxis antibiótica de microorganismo Gram +
Teicoplanina	400 mg/12h	4 días	Tratamiento empírico por aislamiento de coco Gram + en herida de la pierna
Ceftolozano/ tazobactam	1/0,5 g/8h	32 días	Tratamiento dirigido por aislamiento de Stenotrophomona maltophilia
Fluconazol	400 mg/24h	7 días	Tratamiento dirigido por aislamiento de Candida Albicans.
Sulfametoxazol/ trimetoprim	800/160 mg/6h	41 días	Tratamiento dirigido por aislamiento de Stenotrophomona maltophilia .
Ceftazidima/ avibactam	2/0,5 g/8h	33 días	Tratamiento empírico por aislamiento en BAS de Enterobacter Cloacae multirresistente.
Colistina	4.5 millones/12h	13 días	Tratamiento empírico por aislamiento en BAS de Enterobacter Cloacae multirresistente.

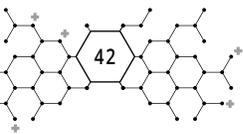
## DISCUSIÓN

En pacientes críticos, las infecciones son procesos muy frecuentes que, en ocasiones, son el motivo de ingreso mientras que en otras, son adquiridas durante la estancia hospitalaria. Las infecciones más frecuentes en UCI son las infecciones respiratorias, urinarias y las infecciones del sistema nervioso central (1).

El tipo de microorganismos más frecuentes en UCI son bacterias Gram negativas (59.3%), bacterias Gram positivas (29%) y hongos (10.6%) (2).

El manejo terapéutico es complejo por lo que requiere un enfoque multidisciplinar. Los puntos críticos a tener en cuenta en pacientes con diagnóstico de shock séptico son los siguientes:

- Diagnóstico: la sepsis se define como una urgencia médica por lo que requiere una rápida y adecuada identificación del tipo de infección y del microorganismo causante de esta. Además, actualmente existe numerosos marcadores de sepsis que nos ayudan en el proceso del diagnóstico e, incluso, nos informan acerca del pronóstico y de la respuesta al tratamiento (3).



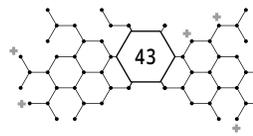
- Tratamiento: la elección del fármaco depende del tipo de microorganismo y su sensibilidad a los antibióticos disponibles. Por ello, es de gran importancia la extracción precoz de cultivos. En caso de aislamiento microbiológico, se recomienda la realización de antibiograma con el objetivo de que la prescripción antibiótica sea lo más adecuada y óptima posible (4).
- Monitorización del paciente: someter al paciente a un control y vigilancia estrecha debe ser esencial, ya que nos ayuda a evaluar la respuesta al tratamiento y a detectar posibles complicaciones futuras.

*Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria Gram negativa que puede estar involucrada en infecciones de tejidos blandos. El tratamiento de este tipo de infecciones implica el uso de antibióticos y, en muchas ocasiones, requiere intervención quirúrgica para facilitar la curación y disminuir el riesgo de propagación de la infección. En nuestro caso, se trató con ciprofloxacino 400 mg c/8h por presentar sensibilidad a exposición incrementada de dicho fármaco. Debido a la falta de mejora clínica, se decidió retirar el fármaco y pautar de forma empírica ceftolozano/tazobactam por probable desarrollo de resistencias.

En cuanto a *Stenotrophomona maltophilia*, es un microorganismo multirresistente que se aísla de forma frecuente en pacientes con predisposición siendo más habitual en la UCI (5). Trimetoprim-sulfametoxazol se considera el fármaco elección para su tratamiento debido a su elevada potencia y por presentar una sensibilidad superior al 90% (6).

El aislamiento de *Enterobacter cloacae* en infecciones graves de partes blandas no es habitual. Suele presentarse en sepsis grave en aquellos pacientes con ausencia de sistema inmune inmunocompetente, como en el caso de pacientes críticos ingresados en UCI. Presenta una mortalidad del 50% y para su tratamiento se hace uso de varios antibióticos de forma simultánea (7). En nuestro caso se usó ceftazidima/avibactam y sulfametoxazol/trimetoprim.

EL tratamiento con ceftazidima/avibactam está restringido a tratamiento dirigido en pacientes con infecciones graves con gérmenes productores de carbapenemasas excepto MDM. En este paciente no se llegó a determinar la carbapenemasa, pero dada la gravedad se autorizó su administración.

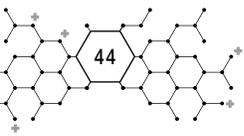


## CONCLUSIÓN

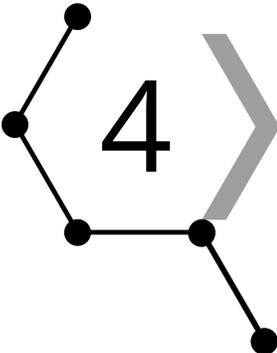
- Se revisó el tratamiento del paciente de forma detallada para la detección de posibles interacciones farmacológicas.
- Se comunicó a los facultativos médicos la necesidad de ajustar los tratamientos antibióticos según la función renal del paciente.
- Se informó a médicos y enfermeros de paciente alérgico a penicilinas y se solicitó que confirmaran la alergia. Tras esto, Medicina Intensiva contactó con el Servicio de Alergología quien, tras realizar test, descartó alergia.
- Validación farmacoterapéutica diaria del tratamiento completo del paciente.
- Revisión de posibles reacciones adversas al tratamiento.
- Es necesario establecer una comunicación ágil con el Servicio de Microbiología para la detección temprana del tipo de resistencia en bacterias problemáticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedades infecciosas (IV) Interacción bacteria-huésped. Respuesta inflamatoria sistémica. Infección nosocomial. Páginas 3085-3096 (Abril 2018) Vol. 12. Núm. 52.
2. Infecciones en el paciente crítico. M.J. Asensio Martín, M. Hernández Bernal, S. Yus Teruel, and A. Minvielle
3. Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo? Cristóbal León, Ana Loza. Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.
4. Interpretive reading of the antibiogram: A clinical necessity. Rafael Cantón, Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.
5. Características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. María Dolores del Toroa, Jesús Rodríguez-Bañoa, Luis Martínez-Martínezb, Álvaro Pascualc, Ramón Pérez-Canoaa, Evelio J Pereac, Miguel Ángel Muniaina. Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Afiliación actual: Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.



6. Neumonía por *Stenotrophomonas maltophilia*. VERNY Huertas-Franco<sup>1\*</sup> y María Isabel Lacayo-Pallais.
7. SEPSIS FULMINANTE SECUNDARIA A INFECCIÓN DE PARTES BLANDAS POR *ENTEROBACTER CLOACAE* S. Puig Companyó, J. Jimeno Fraile, O. Pallás, I. Martínez Casas, M.J. Pons Esteve, J.A. Pereira Rodríguez, E. Nve Obiang, J.J. Sancho Insenser, A. Sitges Serra y L. Grande Posa Hospital Universitario del Mar, Barcelona.



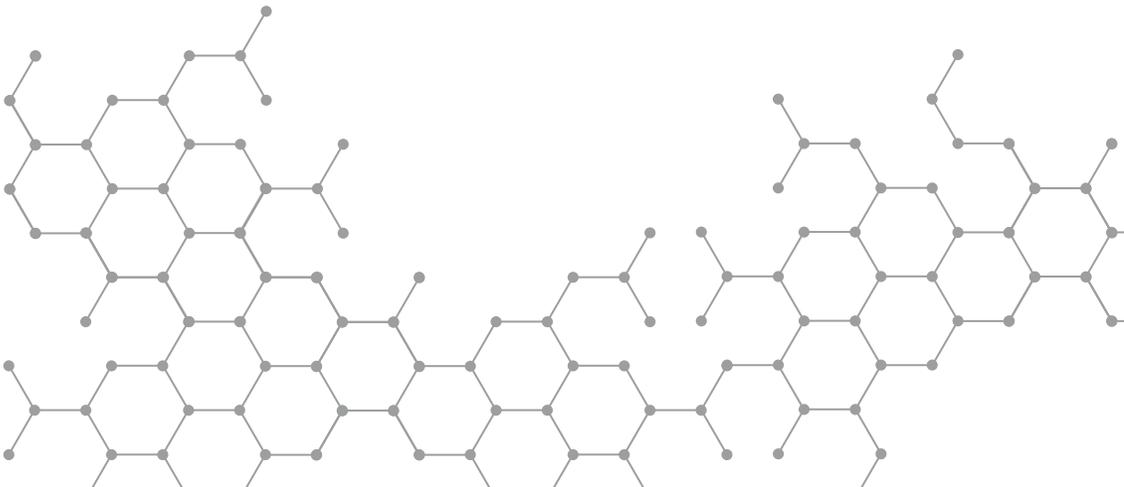
# CASO CLÍNICO

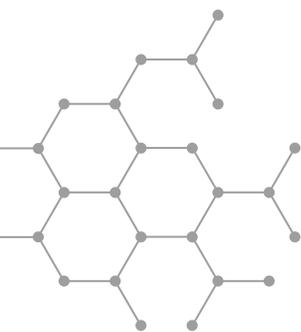
## TRATAMIENTO CON CROMOGLICATO SÓDICO EN PACIENTE CON SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MASTOCITARIA NO CLONAL

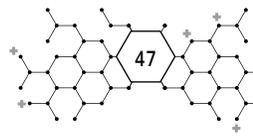
Autores: Fernández Martínez, R; Conesa Nicolás, A.

Revisores: Muñoz García, I; Robles García, I.S.

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







# 4 CASO CLÍNICO

## TRATAMIENTO CON CROMOGLICATO SÓDICO EN PACIENTE CON SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MASTOCITARIA NO CLONAL

Autores: Fernández Martínez, R; Conesa Nicolás, A.

Revisores: Muñoz García, I; Robles García, I.S.

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

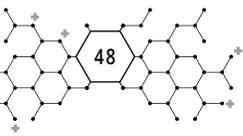
**PALABRAS CLAVE:** Cromoglicato sódico, síndrome de activación mastocitaria.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, que reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo

### RESUMEN

Paciente varón de 54 años con múltiples alergias y síndrome de activación mastocitaria no clonal en seguimiento por episodios de exacerbaciones alérgicas que sólo controla con aumento de dosis de levocetirizina o incluso cuando son muy intensos, con el uso combinado de adrenalina. Tras fracaso terapéutico con omalizumab y con una dificultad cada vez mayor para controlar los episodios alérgicos, se decide iniciar el tratamiento con cromoglicato sódico como



fórmula magistral, en este caso cápsulas. A día de hoy el paciente está bien controlado y no ha notificado efecto adverso alguno.

## ANTECEDENTES

Paciente con numerosas alergias alimentarias a frutas, verduras, quesos curados y gambas, episodios frecuentes de asma por diversos alérgenos y síndrome de activación mastocitaria no clonal diagnosticado en 2016 en seguimiento por el servicio de alergología. En tratamiento con vacuna de ácaros, antihistamínicos y antiasmáticos, incluyendo adrenalina en exacerbaciones y con fracaso terapéutico a Omalizumab tras 6 meses en tratamiento, por lo que se decide inicio de tratamiento con Cromoglicato cápsulas.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

### SUBJETIVAS

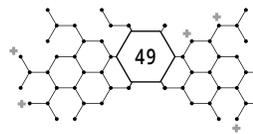
- Respiratorio: episodios de disnea sibilante.
- Cutáneas: ronchas en la cara con edema en lengua y orofaringe, urticaria.

### OBJETIVAS

	Octubre 2016	Julio 2017	Diciembre 2018	Mayo 2022	Enero 2023
<b>Gamma-GT (10-71 U/l)</b>	31	23	-	101	-
<b>IgE total (0-100 kU/l)</b>	297	-	338	225	-
<b>Eosinófilos (0-500/microlitro)</b>	100	0	-	140	100
<b>Triptasa (0,00-11,40 ug/L)</b>	-	-	-	2,22	-

Mayo 2022:

- IgE positivas (> 0,1 kUA/l) para epitelio de gato, caspa de perro y gato, trigo, plátano de sombra y ciprés.
- Valores de espirometría normales
- Fracción espiratoria de óxido nítrico: 31 ppb (5-20 ppb)



## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

### PRINCIPAL

- Síndrome de activación mastocitaria no clonal.
- Rinoconjuntivitis y asma persistente alérgica.
- Urticaria/angioedema crónico.
- Gastroenterocolitis por casi todos los alimentos vegetales, crustáceos y queso curado.

### SECUNDARIOS

- Hernias discales cervicales.
- Síndrome miofascial izquierdo.
- Neuropatía del nervio peroneo derecho.
- Migraña.
- Fibromialgia.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

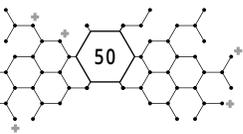
### MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Prohibición de alimentos vegetales, crustáceos y quesos curados.
- Filtros nasales NOSK® durante primavera y otoño.

### MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico:

- Levocetirizina 5 mg/24h; 5 mg/12h si agudización asmática o urticaria.
- Furoato de fluticasona 27,5 mcg/24h spray nasal.
- Montelukast 10 mg/24h.
- Ácido acetilsalicílico 250 mg/24h.
- Cromoglicato 400 mg, 2 cápsulas de 200mg cuatro veces al día.



Si tos, ruido de pecho o fatiga:

- Propionato de fluticasona/salmeterol 250/25 mcg 2 inh/12h.
- Dipropionato de beclometasona/formoterol 200/6 mcg 2 inh/12h.
- Metilprednisolona 32 mg/24h si agudización asmática.
- Adrenalina 300 mcg en caso de dificultad respiratoria, sensación de cierre de garganta y/o mareo intenso.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

En noviembre de 2016, el paciente inicia tratamiento con cromoglicato 200 mg cuatro veces al día, aumentando la dosis a 400 mg en enero de 2017 (2 cápsulas de 200 mg cuatro veces al día) tal como recomiendan numerosos estudios, pues duplicar la dosis de cromoglicato a las 8 semanas ha demostrado una mejoría en los síntomas alérgicos con una baja incidencia de efectos adversos.

Al no existir presentación farmacéutica oral comercializada en España de cromoglicato, se decide elaborar cápsulas desde el área de farmacotecnia el servicio de farmacia del hospital.

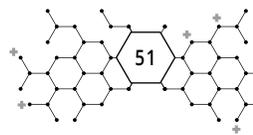
En mayo de 2020, y ante una situación de estabilidad de la enfermedad y buen control de los episodios asmáticos y las exacerbaciones, se decide suspender el tratamiento cromoglicato.

Durante los dos años siguientes, el paciente continúa en tratamiento sólo con medicación antiasmática y controla las crisis que cursan con sibilantes puntuales con adrenalina.

En mayo de 2022, se refiere un empeoramiento de la sintomatología asmática con aumento de las crisis que precisan adrenalina. En septiembre del mismo año, la frecuencia de aparición de las crisis se ve aumentada, llegando a sufrir hasta 1 episodio al mes.

Ante este empeoramiento, se decide realizar nuevas pruebas de alergia obteniendo resultados positivos para múltiples alérgenos ambientales así como en varios alimentos. Se decide entonces reanudar el tratamiento con cromoglicato a dosis de 400mg 4 veces al día.

En su última revisión en junio de 2023, se constata buen control de la enfermedad con el tratamiento instaurado con clara mejoría de la sintomatología al reiniciar el cromoglicato. Cabe resaltar que ni en el primer período de trata-



miento con cromoglicato ni actualmente el paciente refiere molestias o aparición de efectos adversos.

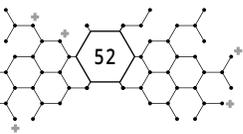
## DISCUSIÓN

La presentación clínica del síndrome de activación mastocitaria implica episodios de síntomas debidos a la liberación de mediadores mastocitarios, que mejoran en respuesta a terapias dirigidas a los mastocitos y sus mediadores. Suele cursar con elevaciones de la triptasa en el suero o elevaciones de los mediadores de mastocitos (como IgE y eosinófilos) en la orina tras los episodios de síntomas, que vuelven a la normalidad entre los episodios (1). Para su diagnóstico deben cumplirse tres criterios: síntomas compatibles con la activación de mastocitos que afecten mínimo a dos sistemas orgánicos como piel, aparato respiratorio superior o inferior, aparato gastrointestinal o sistema cardiovascular, evidencia de liberación sistémica de mediadores de mastocitos y respuesta a medicamentos que estabilizan los mastocitos (2,3).

En el caso de que sea activación mastocitaria no clonal o idiopática, no existe un desencadenante consistente que explique todos los síntomas, y no puede demostrarse la existencia de una población clonal de mastocitos. Este grupo incluye la urticaria crónica espontánea, la anafilaxia idiopática, el angioedema idiopático y el propio síndrome de activación idiopática de mastocitos (4).

El paciente descrito muestra todos los síntomas pertenecientes a esta patología concreta y cumple todos los requisitos salvo la elevación de la triptasa, que muestra niveles normales, sin embargo la elevación de ésta no es decisiva para el diagnóstico de esta enfermedad (1,3). Para el control de los síntomas se utilizan terapias dirigidas a los mastocitos y sus mediadores como antihistamínicos, cromoglicato sódico y agentes antileucotrienos (5). En nuestro caso, un ejemplo de antihistamínico es la levocetirizina, que compite selectivamente con la histamina por los receptores H1 de las células efectoras del tracto gastrointestinal, los vasos sanguíneos y las vías respiratorias (5).

En cuanto a agentes antileucotrienos, nuestro paciente está en tratamiento con montelukast, que es un antagonista selectivo del receptor de leucotrienos que inhibe el receptor de cisteinil leucotrienos, evitando así el edema de las vías



respiratorias, la contracción del músculo liso y la alteración de la actividad celular asociada al proceso inflamatorio que éstos provocan (5,6).

El cromoglicato sódico es un inhibidor de la liberación de mediadores, que previene la liberación por parte de los mastocitos de histamina, leucotrienos y sustancias de reacción lenta de la anafilaxia al inhibir la desgranulación de éstos tras el contacto con antígenos. En el caso de administración oral, la recomendación es iniciar el tratamiento con 100 mg diarios y aumentar en 8 semanas a 800 mg divididos en 200 mg 4 veces al día, con el estómago vacío antes de las comidas y a la hora de acostarse. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, dolor de cabeza, exantema y dolor articular (5).

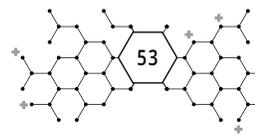
Ante la inexistencia comercializada de especialidades farmacéuticas orales de cromoglicato, desde el área de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia se elaboran cápsulas orales como fórmula magistral siguiendo el procedimiento normalizado de trabajo de elaboración de cápsulas presente en el Formulario Nacional (7,8) y se dispensan en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos.

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Validación de la prescripción médica del medicamento, comprobando indicación, dosis, frecuencia, vía de administración y duración del tratamiento.
- Desde el área de farmacotecnia, se lleva a cabo la elaboración del procedimiento normalizado de trabajo de la fórmula magistral, las cápsulas de cromoglicato sódico 200 mg, y la hoja de información al paciente (7).
- Desde el área de pacientes externos, se lleva a cabo la Atención farmacéutica y dispensación del medicamento.

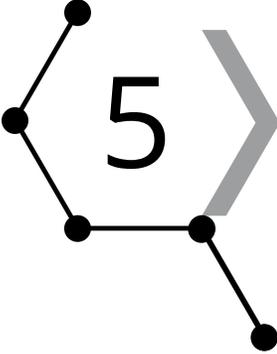
## BIBLIOGRAFÍA

1. Weiler, C. R., Austen, K. F., Akin, C., Barkoff, M. S., Bernstein, J. A., Bonadonna, P., Et al. L. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(4):883–896.



2. Valent, P., Akin, C., Bonadonna, P., Hartmann, K., Brockow, K., Niedoszytko, M., Et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7(4):1125-1133.
3. Valent, P. Mast cell activation syndromes: Definition and classification. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;68(4):417-424.
4. Akin, C., Scott, L. M., Kocabas, C. N., Kushnir-Sukhov, N., Brittain, E., Noel, P., Et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood*. 2007;110(7):2331-2333.
5. Castells, M., Butterfield, J. Mast Cell Activation Syndrome and Mastocytosis: Initial Treatment Options and Long-Term Management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(4):1097-1106.
6. Çýllý A, Kara A, Özdemir T, C, Gülkesen KH. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma. *Respir Med*. 2003;97(5):533-6.
7. Procedimientos normalizados de trabajo de elaboración de cápsulas duras del Formulario Nacional. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [Internet]. [Fecha de acceso: 27 octubre 2023] Disponible en [https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/procedimientos-normalizados-de-trabajo/procedimientos-de-elaboracion-de-formas-farmaceuticas/pn\\_l\\_ff\\_001\\_00.pdf](https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/procedimientos-normalizados-de-trabajo/procedimientos-de-elaboracion-de-formas-farmaceuticas/pn_l_ff_001_00.pdf)
8. Procedimiento normalizado de trabajo cromoglicato 200 mg cápsulas. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. 2019. Disponible en <https://www.sefh.es/formulas-eerr/documentos/prospecto-49-1556031009743.pdf>





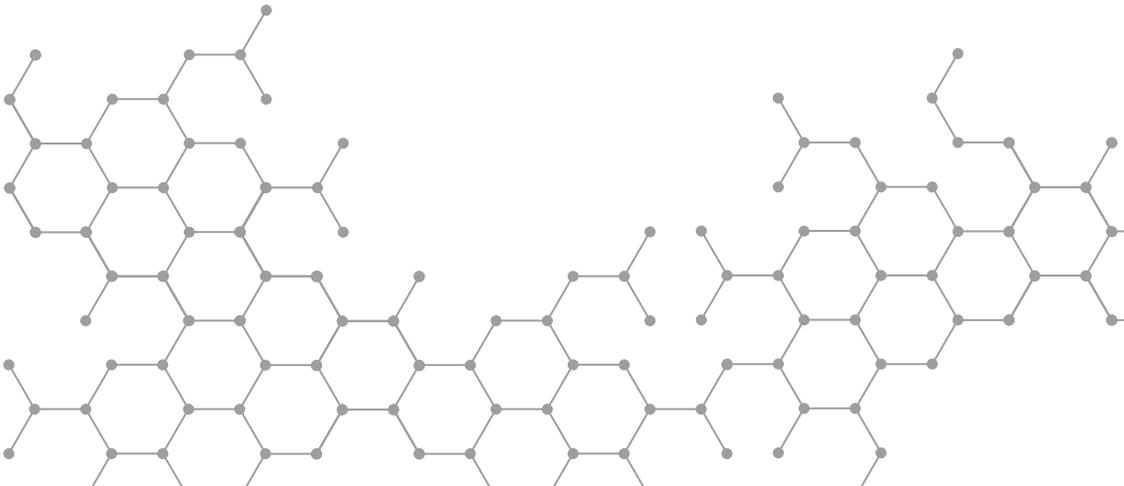
# 5 CASO CLÍNICO

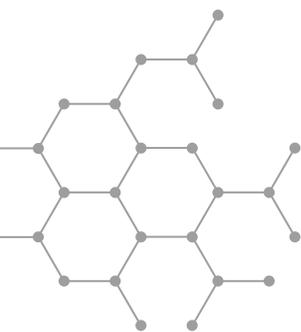
## MAVACAMTEN EN PACIENTE CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA

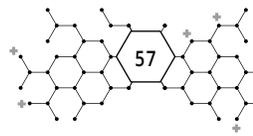
Autores: Conesa Nicolás, A; Fernández Martínez, R.

Revisor/a: Blázquez Álvarez, M.J.

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







# 5 CASO CLÍNICO

## MAVACAMTEN EN PACIENTE CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA

Autores: Conesa Nicolás, A; Fernández Martínez, R.

Revisor/a: Blázquez Álvarez, M.J.

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

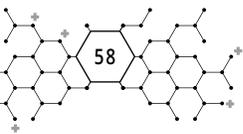
**PALABRAS CLAVE:** mavacamten, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, autorización de comercialización.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 31 años con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO), cuya sintomatología no ha sido adecuadamente controlada a pesar de recibir tratamiento estándar, que incluye betabloqueantes, disopiramida y bloqueantes de los canales de calcio. Ante el deterioro clínico, se decide iniciar mavacamten, un medicamento indicado en el tratamiento de la MCHO sintomática en pacientes con clase II-III según la clasificación de la New



York Heart Association (NYHA). Dado que la autorización de comercialización de mavacamten ha sido aprobada recientemente en la Unión Europea (UE) y aún no está disponible en España, el Servicio de Farmacia solicita a través de la aplicación Medicamentos Especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), su obtención como medicación extranjera.

## ANTECEDENTES

Mujer de 31 años que ha estado en seguimiento por Cardiología desde el nacimiento por soplo cardíaco. Es diagnosticada de MCHO en 2019 a raíz de electrocardiograma y ecocardiograma al notar bradicardia. En 2020 se identifica mutación en heterocigosis en *TNNC1* (troponina C tipo 1). Inicio de tratamiento con betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides en julio de 2022. Se mantiene sin sintomatología clínica hasta agosto de 2023, que acude a urgencias con disnea de pequeños esfuerzos y ortopnea. Escala NYHA III. Sin hábitos tóxicos y en situación activa e independiente para la vida diaria. Sin otras patologías concomitantes. Sin antecedentes familiares de interés.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

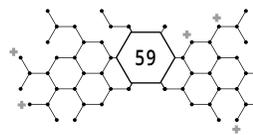
### SUBJETIVAS

Disnea de mínimos esfuerzos, ortopnea y angina desde agosto de 2023.

### OBJETIVAS

Se realizan varias pruebas diagnósticas previas al inicio de tratamiento con mavacamten. Entre ellas destacan las siguientes:

- Ecocardiograma de esfuerzo (7/2023): miocardiopatía hipertrófica de predominio apical, con cavidad ventricular izquierda reducida y obstrucción medioventricular en reposo de 40 mmHg, que aumenta con el ejercicio (corazón normal en reposo: 3-5 mmHg).
- Ecocardiografía transtorácica (8/23): hipertrofia asimétrica con distribución septal. Grosor parietal máximo de 26 mm (diagnóstico de MCHO si  $\geq 15$ mm). Gradiente dinámico medioventricular de 60 mmHg. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 65%.



— Analítica (8/23): hemoglobina: 14,1g/dl [12-16]; hierro: 60 µg/dl [37-145]; creatinina: 0,87mg/dl [0,50-0,90]; potasio: 4,4mEq/l [3,4-4,5]; NT-proBNP: 1271pg/ml [0-125]; CK: 1930U/l [26-140].

Después de iniciar mavacamten (día 0), se realizaron nuevamente pruebas de evaluación para monitorizar la evolución de la paciente:

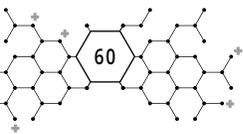
- Ecocardiografía transtorácica (+20): Ausencia de gradiente obstructivo a nivel medioventricular tanto en reposo como en Valsalva (gradiente máximo de 8 mmHg) sin obstrucción tampoco a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). FEVI del 55%.
- Analítica (+20): hemoglobina 14,2g/dl [12-16]; creatinina 0,84mg/dl [0,50-0,90]; potasio: 3,9mEq/l [3,4-4,5]; NT-proBNP: 746pg/ml [0-125]; LDH: 251U/l [135-214].

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva sin un componente hereditario conocido, con mutación genética en TNNC1 (Gln50His).

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

En julio de 2022, la paciente inicia tratamiento con bisoprolol 2,5 mg/24h vía oral (vo) y eplerenona 25 mg/24h vo. Un año más tarde (agosto de 2023), se añade al tratamiento disopiramida 100 mg/12h vo. En septiembre de 2023, tras continuar con mala evolución, se decide cambiar el tratamiento: suspender bisoprolol, aumentar la pauta de disopiramida a 100 mg/8h, añadir diltiazem 90 mg/12h y realizar implante de un Desfibrilador Automático Implantable (DAI) bicameral. Tras observar escasa mejoría, se inicia tratamiento con mavacamten 2,5 mg/24h vo, que se mantiene hasta la actualidad. Además, se suspende disopiramida y se disminuye la dosis de diltiazem a 60 mg/12h.



## EVOLUCIÓN CLÍNICA

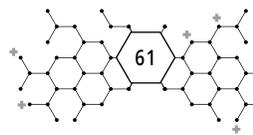
Dada la severidad de la MCHO y la limitación funcional de la paciente, el Servicio de Cardiología considera a la paciente candidata para inicio de tratamiento con Camzyos (mavacamten) y solicita al Servicio de Farmacia la obtención de este como medicación extranjera, ya que la alternativa es la miectomía septal, una técnica invasiva. En Farmacia se revisa la bibliografía disponible y se contacta con Medicamentos Especiales para valorar el alta del medicamento en la aplicación y realizar la solicitud del tratamiento. Además, se inicia estudio farmacogenético para evaluar el fenotipo CYP2C19, necesario para determinar la dosis adecuada del fármaco, y se consensua con Cardiología que, a la espera de resultados, se debe iniciar mavacamten a dosis bajas (2,5 mg/24h).

En septiembre de 2023, la paciente inicia mavacamten 2,5mg/24h. El medicamento se dispensa desde el Servicio de Farmacia y se advierte a la paciente sobre posibles efectos adversos (mareo, disnea, disfunción sistólica) e interacciones farmacológicas. El estudio farmacogenético revela fenotipo de metabolizador intermedio del CYP2C19 y, tras comentarlo con Cardiología, se decide mantener la dosis de 2,5mg/24h, manteniendo actitud conservadora ante la escasa información sobre efectos adversos.

Tras un mes de tratamiento, la paciente muestra mejoría clínica. Además, Nt-proBNP en descenso y FEVI normal sin gradiente significativo intraventricular. La paciente menciona fotosensibilidad y se consulta a Farmacia por posible relación con mavacamten. En los ensayos clínicos realizados no se describe fotosensibilidad como reacción adversa, por lo que se mantiene el tratamiento y se realiza seguimiento estrecho del evento, sin poder establecerse relación causal con mavacamten.

## DISCUSIÓN

La MCHO es una enfermedad cardíaca relativamente común, con una prevalencia de 1:500 en la población general. Se trata de una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en genes que codifican proteínas del aparato contráctil (1). Se caracteriza por hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que



puede dar lugar a obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (VI), disfunción diastólica o isquemia miocárdica, lo que ocasiona síntomas como fatiga, disnea, angina y palpitaciones. El diagnóstico de MCHO se basa en un espesor de la pared del VI  $\geq 15$  mm al final de la diástole, medido mediante ecocardiografía o resonancia magnética (2, 3).

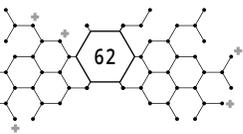
El tratamiento de la MCHO se ha basado principalmente en medicamentos para aliviar los síntomas (como betabloqueantes, disopiramida o bloqueantes de los canales de calcio). Aunque son herramientas útiles, a veces no son suficientes en el manejo de la enfermedad, lo que puede llevar a considerar intervenciones quirúrgicas (3).

En junio de 2023, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó el uso de Camzyos (mavacamten) en la UE (4). Mavacamten es el primer tratamiento específico aprobado para esta enfermedad. Funciona como inhibidor selectivo, alostérico y reversible de la miosina cardíaca, lo que disminuye la contractilidad del miocardio al impedir su unión a la actina. Se presenta en cápsulas de 2,5, 5, 10 o 15 mg. Mavacamten se metaboliza principalmente por CYP2C19, lo que requiere la determinación del genotipo de este citocromo P450 para el ajuste adecuado de la dosis. Además, los medicamentos que inhiben o inducen este citocromo pueden interactuar con mavacamten (5).

La solicitud de autorización de comercialización inicial se basó en dos ensayos clínicos, ambos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo.

En **EXPLORER-HCM**, 251 pacientes con MCHO y un gradiente de TSVI  $\geq 50$  mmHg, clasificados como NYHA II-III, fueron asignados al azar a mavacamten (a partir de 5 mg) ( $n = 123$ ) o placebo ( $n = 128$ ) durante 30 semanas. Los pacientes que recibieron mavacamten experimentaron mayores reducciones en el gradiente de TSVI post-ejercicio en comparación con los que recibieron placebo. Además, un 34% más de pacientes en el grupo de mavacamten mejoraron en al menos una clase de la NYHA (6).

En **VALOR-HCM**, 112 pacientes con MCHO, clase funcional III-IV de NYHA y con un gradiente medio del TSVI post-ejercicio de  $84 \pm 35,8$  mmHg fueron aleatorizados a mavacamten ( $n=56$ ) o placebo ( $n=56$ ). Después de 16 semanas, los resultados mostraron diferencias significativas a favor de mavacamten, con reducciones del gradiente TSVI post-ejercicio de  $-37,2$  mmHg y una mejora en una clase NYHA en el 41,1% (7).



En ambos estudios se concluye que, en pacientes con diagnóstico de MCHO sintomática, mavacamten parece ser efectivo y seguro para mejorar la clase funcional y disminuir el gradiente de TSVI.

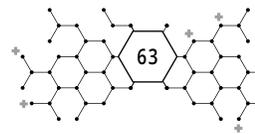
Nuestra paciente ha mostrado mejoría clínica y reducciones del gradiente dinámico ventricular después de 6 semanas de tratamiento. No obstante, será necesario esperar entre 15 y 30 semanas adicionales de tratamiento para comparar estos resultados con los ensayos clínicos y evaluar la efectividad y seguridad de mavacamten en la paciente.

## CONCLUSIONES (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Consulta sobre las opciones terapéuticas en MCHO y revisión de la bibliografía para decidir, de forma consensuada con Cardiología, la necesidad de iniciar mavacamten en la paciente y la dosis adecuada del fármaco en función del fenotipo CYP2C19.
- Solicitud de mavacamten como medicación extranjera a través de Medicamentos Especiales (AEMPS). Previamente, fue necesario solicitar el alta del medicamento en la aplicación web, ya que no estaba disponible al tratarse del primer paciente en España.
- Atención farmacéutica en la dispensación de mavacamten desde el Servicio de Farmacia. Se explica a la paciente la importancia de comunicar cualquier posible reacción adversa al tratamiento y de consultar con su médico antes de iniciar otros tratamientos para evitar interacciones farmacológicas.
- Seguimiento de la evolución clínica y posibles reacciones adversas en la paciente para valorar titulación de la dosis y seguridad del fármaco, dada la reciente finalización de los ensayos clínicos.

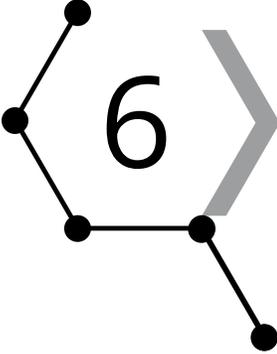
## BIBLIOGRAFÍA

1. Noureldin RA, Liu S, Nacif MS, Judge DP, Halushka MK, Abraham TP, et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012 Feb;14(1):17.
2. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002 Mar;287(10):1308-20.



3. Peña ML, Palomino J, Ochoa JP, Barriales R. Diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica: comparación de las guías europeas y americanas. Elsevier España. 2015 Jun;50(2):76–79.
4. Ficha técnica. CAMZYOS. CIMA AEMPS. [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231716006/FT\\_1231716006.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231716006/FT_1231716006.html.pdf)
5. Hans DeVries J, Alar Irs, Hans L Hillege. The European Medicines Agency assessment mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adults patients. European Heart Journal. 2023 Oct;44(37):3492-3494.
6. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Sep;396(10253):759-769.
7. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. J Am Coll Cardiol. 2022 Jul;80(2):95-108.

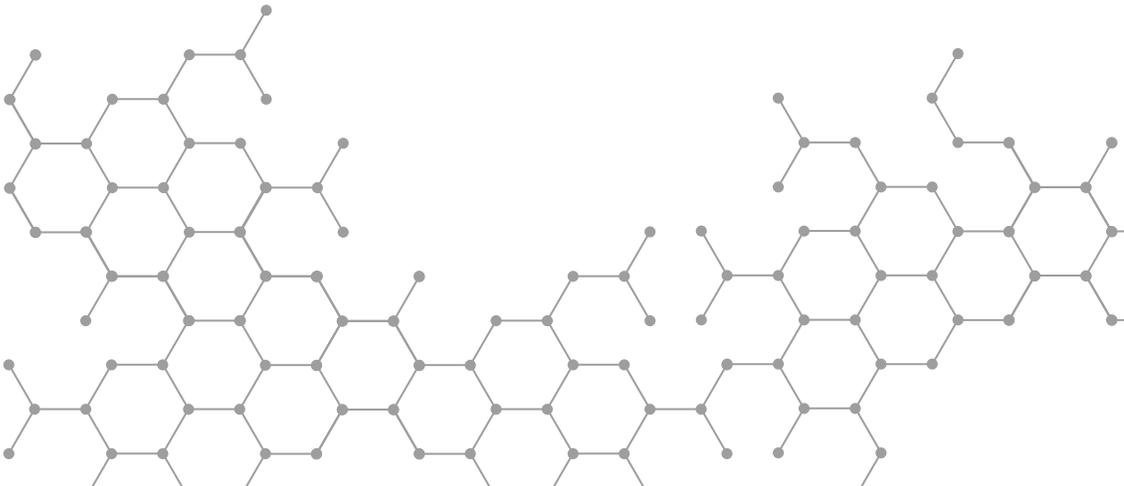


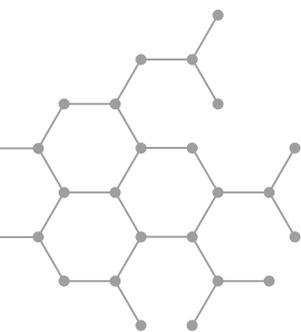


# 6 CASO CLÍNICO

## ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA REFRACTARIA A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: TRATAMIENTO CON FÓRMULA MAGISTRAL DE BUDESONIDA VISCOSA

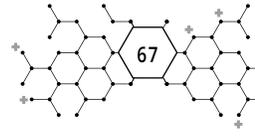
Autores: Guillén Díaz, M; Martínez Orea, A.  
Revisores: Manresa Ramón, N; Díaz Ramón, M.  
**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.**







# 6 CASO CLÍNICO



## ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA REFRACTARIA A INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: TRATAMIENTO CON FÓRMULA MAGISTRAL DE BUDESONIDA VISCOSA

Autores: Guillén Díaz, M; Martínez Orea, A.

Revisores: Manresa Ramón, N; Díaz Ramón, M.

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

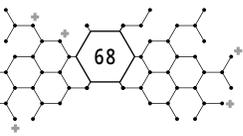
PALABRAS CLAVE: esofagitis eosinofílica, disfagia, endoscopia, corticoides.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante la evolución de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales, 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.

### RESUMEN

Varón de 50 años que presenta disfagia para sólidos y facilidad de atragantamiento desde Octubre 2020. Ha presentado varios episodios de paro de bolo alimenticio que se resolvió sin necesidad de ir a urgencias.



## ANTECEDENTES

Sin antecedentes familiares de alergia. Vive en zona urbana (sin animales domésticos). No fumador. Intervención quirúrgica de hernia inguinal.

En octubre de 2020, consulta por disfagia sin hallazgos de interés clínicos.

## PRUEBAS DE VALORACION OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Gastroscofia: Esófago con mucosa con surcos longitudinales mucosos y anillos concéntricos, altamente sugestivo de una esofagitis eosinofílica, sin estenosis. No evidencia de esofagitis por reflujo. Cardias competente. Estómago con lago claro sin lesiones. Bulbo duodenal y segunda porción normales.

Anatomía patológica: más de 50 eosinófilos/CGA (campo de gran aumento).

Clínica: Disfagia. Impactación alimentaria. Dolor torácico que suele estar ubicado en el centro y puede no responder a los antiácidos. Síntomas similares a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) resistente al tratamiento. Dolor epigástrico.

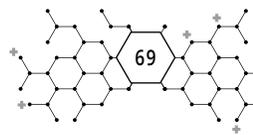
## DIAGNOSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

Principal: Esofagitis eosinofílica.

Secundarios: Disfagia a sólidos. No clínica de pirosis ni regurgitación. Sin pérdida de peso. No refiere síntomas clínicos (rinoconjuntivitis ni asma ni dermatitis) ni tampoco incidentes alérgicos con alimentos, medicamentos, látex o himenópteros.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Inicio con inhibidores de la bomba de protones (IBP): pauta inicial de esomeprazol 40 mg durante 8 semanas. Tras 4 semanas de tratamiento, no presento mejoría de la sintomatología duplicando la dosis (omeprazol 40 mg cada 12 horas).



Tras valoración clínica del paciente por el Servicio de Digestivo y previa consulta con el Servicio de Farmacia, se decidió iniciar pauta con glucocorticoides tópicos deglutidos: budesonida viscosa 0.25 mg/ml (gel oral 240 ml). Para su formulación empleamos: budesonida polvo, goma xantana, sacarina sódica, sodio benzoato, glicerol, EDTA y agua purificada. Caducidad de 90 días conservada en nevera (2-8°C) y protegida de la luz. No hay dosis óptima establecida: terapias de inducción durante 4- 12 semanas y reevaluación sintomática.

Medidas no farmacológicas: dieta exenta de gluten, leche, huevo y legumbres y dietas elementales para disminuir la exposición a alérgenos.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Enero 2021: consulta en digestivo tras resultados de gastroscopia realizada en diciembre de 2020. Se inicia tratamiento con esomeprazol 40 mg (1 comprimido al día).

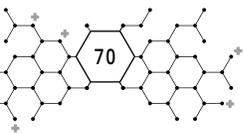
Febrero 2021: consulta al Servicio de Alergias. Tras pruebas cutáneas con neumoalérgenos y alimentos negativas y disfagia persistente, se cambia tratamiento a omeprazol 40 mg cada 12 horas.

Octubre 2021: revisión. El paciente desde febrero 2023 ha llevado tratamiento con omeprazol 40 mg cada 12 horas, sin notar mejoría clínica. Atragantamientos frecuentes (varias veces a la semana) con alimentos sólidos (carne, pasta, ensalada, pan, bizcocho). Mejora bebiendo agua lentamente. Suele comer muy despacio y con agua. Endoscopia y biopsias similares a resultados previos a la toma de IBP. Plan: dado los síntomas frecuentes se decide pautar tratamiento con corticoide en ampollas y se decide realizar dieta exenta de gluten.

Diciembre 2021: corticoide en ampollas por vía oral le provocó disfonía a los pocos días de tratamiento y se lo ha estado administrando de forma nasal. Refiere cierta mejoría. PLAN: se cambia a corticoides orales a dosis bajas: 2 comprimidos de prednisona 5 mg cada 24 horas durante 2 semanas y después continuar con 1 comprimido cada 24 horas. Continuar con dieta exenta de gluten.

Enero 2022: refiere algo de mejoría tomando el corticoide oral pero disfagia persiste. PLAN: se cambia a budesonida viscosa.

Marzo 2022: tras 2 meses con budesonida viscosa 2 mg cada 24 horas notó mejoría (disfagia ocasional). PLAN: dada la mejoría, se suspende budesonida y



se mantiene esomeprazol 40 mg cada 24h, junto con una dieta exenta de gluten y leche.

Julio 2022: Gastroscopia con mejoría visible macroscópicamente (recuento de eosinófilos distal de 25-30) y en esófago proximal hasta 50/campo. Plan: mismo tratamiento.

Octubre 2022: paciente inicia dieta de exclusión sin gluten, leche, huevo y legumbres. Marzo 2023: endoscopia con eosinófilos > 15 en esófago distal y el proximal sin alteraciones, por lo que cabría pensar en mejoría histológica. No ha tenido episodios de impactación ni disfagia ocasional. PLAN: continúa con dieta e IBP. No se detecta sensibilización alimentaria. Alergias le da el alta. Seguimiento por su médico de Atención Primaria o especialista.

Mayo 2023: En la endoscopia con biopsia en esófago distal se encuentran fragmentos con exocitosis eosinofílica, con campos de gran aumento con más de 100 eosinófilos.

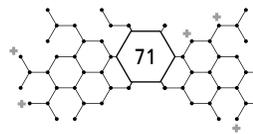
Julio 2023: tras no detectar sensibilización alimentaria, desde la consulta de alergias se indicó dieta libre y sólo tratamiento con esomeprazol 40 mg cada 24 horas. Diagnóstico: esofagitis eosinofílica refractaria a IBP a dosis elevadas y a dieta de 4 alimentos. En endoscopia se vio un marcado infiltrado eosinofílico distal. Mejoría clínica con diferentes corticoides. PLAN: se suspende IBP y reinicio con budesonida viscosa deglutida 2mg/día en solución viscosa en dos tomas (4 ml en cada toma), con control endoscópico en 8 semanas.

Octubre 2023: gastroscopia de control con curación mucosa. El paciente se encuentra prácticamente asintomático. PLAN: tratamiento de mantenimiento en paciente con remisión con corticoides y con una disminución de la dosis progresivamente hasta la mínima eficaz (habitualmente 1mg/día, a veces 0.5mg/día).

## DISCUSIÓN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad esofágica crónica, inmune, mediada por antígenos caracterizada clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica e histológicamente por inflamación predominantemente eosinofílica.

Es más prevalente en varones entre 20 y 30 años, en áreas urbanas y se manifiesta con impactación alimentaria, dolor retroesternal y respuesta parcial a



los antiácidos. Síntomas similares a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) resistente al tratamiento, dolor epigástrico y estenosis esofágica. Entre la etiología de esta enfermedad, existe una relación con trastornos alérgicos ambientales, alimentarios y dermatitis atópica. El diagnóstico se basa en la clínica, pruebas invasivas (gastroscopia) y hallazgos histológicos, siendo clave la diferenciación con ERGE.

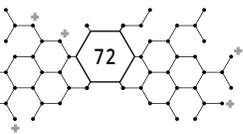
Es necesario un tratamiento con IBPs, corticoides tópicos (budesonida o fluticasona) y dietas de eliminación de alimentos. Actualmente no existen preparados comerciales de glucocorticoides tópicos para dicha vía farmacéutica por eso es imprescindible la elaboración magistral de dicha fórmula. Se podría barajar como otras alternativas terapéuticas de rescate, los fármacos que modulan la respuesta TH2 interviniendo la IL 5, IL 15 e IL13 o sus receptores.

## CONCLUSIÓN

- Manejo del paciente con esofagitis eosinofílica tras fracaso a IBP e integración con el equipo multidisciplinar formado por los Servicios de Alergia, Digestivo y Farmacia.
- Realización de búsqueda y elaboración del procedimiento normalizado del trabajo de la budesonida viscosa en el Área de Farmacotecnia.
- Dispensación de la fórmula magistral en la consulta de pacientes externos, seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia al ser una fórmula no vedosa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editor. FARMACOTECNIA. BOLETÍN INFORMATIVO. Vol. n 4. Nº 1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015.
2. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterologist* 1977;72:1312-6.
3. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest endosc* 2006;64:313-9.



4. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings and response to treatment with flucicasona propionato. *Gastrointest endosc* 2006;63:3-12.
5. Eyzal Zur. Eosinophilic esophagitis: treatment with oral viscous budesonide. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. Vol. 16 N. 4. July/August 2012.
6. Straumann A, Beglinger C. Eosinophilic Esophagitis: the endoscopist enigma. *Gastrointest endosc* 2006;63:13-15.
7. Odze RD. Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinicians need to know. *Am J Gastroenterol* 2009;104:485-490.
8. Genta RM, Saboorian MH. Clinical and endoscopic predictors of eosinophilic esophagitis in children and adults: a nation-wide study. *Gastrointest endosc* 2009;69(5):AB350.
9. Prasad GA, Talley NJ. Eosinophilic esophagitis in adults. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37:349-368.

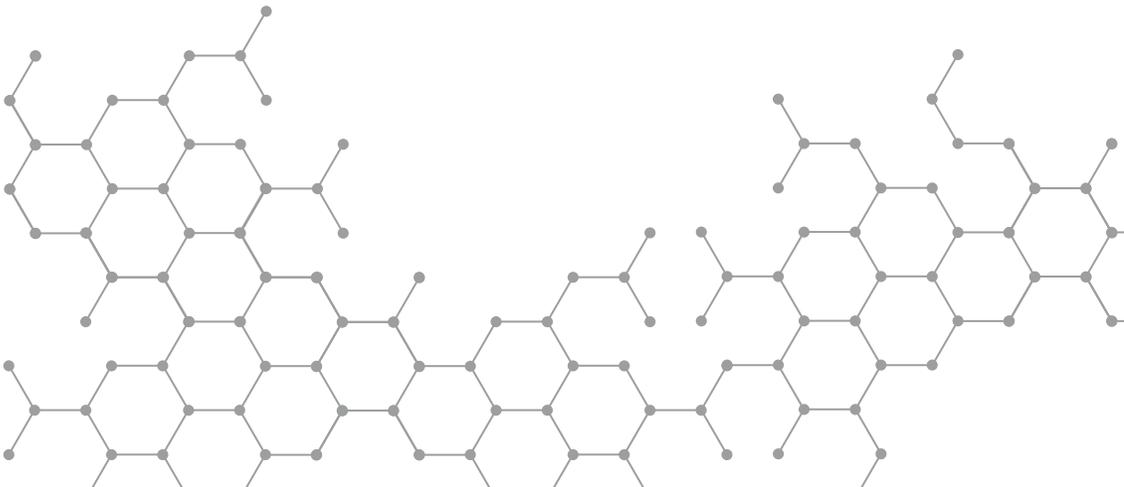


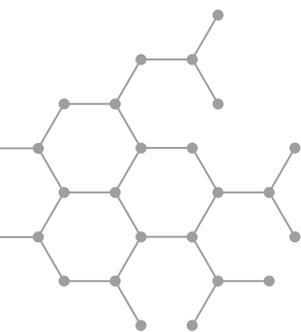
# TERAPIA GÉNICA EN ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO I

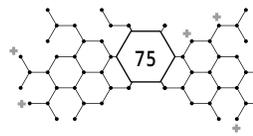
Autores: Torró García, L; Gil Almela, J.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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







# CASO CLÍNICO

## TERAPIA GÉNICA EN ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO I

Autores: Torró García, L; Gil Almela, J.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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

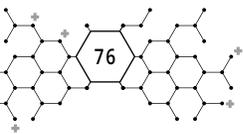
PALABRAS CLAVE: Atrofia Muscular Espinal, terapia génica, transaminasas

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

### RESUMEN

El caso describe a una lactante de 19 meses, que ingresa a los 4 meses de edad a estudio por hipotonía generalizada siendo diagnosticada de atrofia muscular espinal tipo I. Tras la realización de las pruebas necesarias para iniciar tratamiento con terapia génica, recibió una dosis única de  $1,1 \times 10^{14}$  vg (genomas virales)/kg de onasemnogén abeparvovec, en perfusión durante 60 minutos. Se produjo un aumento transitorio de las transaminasas durante los dos meses posteriores al tratamiento, y este fue el único efecto adverso acontecido que se resolvió con la



toma de corticoides. Tras un año del tratamiento la paciente se encuentra estable, habiendo conseguido diferentes hitos motores, constatados con la mejora en la escala utilizada para valorar la evolución y gravedad de la enfermedad.

## ANTECEDENTES

Lactante mujer de 4 meses, sin antecedentes perinatales de interés, es remitida a nuestro centro desde Atención Primaria, debido a que la familia refiere hipotonía y movimientos espontáneos escasos desde el nacimiento. Presenta una exploración patológica con hipotonía marcada y ausencia de reflejos osteotendinosos, por lo que se decide ingreso urgente para ampliar el estudio.

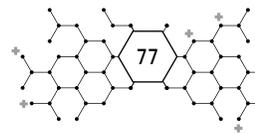
Los padres son primos hermanos, y tiene 2 hermanas mayores de 10 y 6 años sanas. Se cursan diversas pruebas, entre ellas analítica con bioquímica y hemograma, electromiograma y estudio genético, que concluye un diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal tipo I (AME tipo I).

## PRUEBAS DE VALORACIÓN

- Pruebas de valoración objetivas al ingreso: Bioquímica y hemograma: normal.
- Electromiograma: los hallazgos muestran signos de afectación axonal generalizada y severa de las fibras motoras/segunda motoneurona, con conservación de las sensitivas, con signos de denervación y reinervación de predominio en la musculatura distal.
- Estudio genético molecular: ADN en sangre periférica permite detectar dos de las cuatro copias de los exones 1 y 2a de los genes SMN (*Survival Motor Neuron*), indicando la presencia de una delección parcial en posición 5 de dos de los cuatro genes SMN que afecta a los exones 1 y 2a. Se realiza una PCR específica del exón 2a y posterior secuenciación de los exones 7 y 8 comprobándose afectación exclusiva del SMN1 con 2 copias del SMN2 compatible con el diagnóstico clínico de AME Tipo I.

Pruebas de valoración objetivas previas al tratamiento:

- Medidas antropométricas: peso 5,9 kg.
- Estudio de anticuerpos antiadenovirus (AAV9): < 1/12,5 (Negativo)
- Bioquímica y hemograma: resultados relevantes en tabla 1.



Pruebas de valoración objetivas tras el tratamiento. Tabla 1.

SEMANAS (S)	GOT (5-32 U/L)	GPT (5-33 U/L)	GGT (5-42 U/L)	PLAQUETAS (150-350x10 <sup>3</sup> /uL)	NTproBNP (0-125 pg/ml)
S 0 (previa al tratamiento)	27	17	-	264000	273
S 1	72	32	9	128000	109
S 2	41	25	10	257000	89
S 3	67	48	12	322000	73
S 4	66	76	14	226000	88
S5	50	60	14	287000	85
S 6	81	81	16	257000	78
S 7	-	85	16	268000	68
S 8	44	48	12	298000	44
S 10	41	34	11	283000	53
S 12	44	37	11	243000	59
S 14	42	29	8	277000	114
S 16	35	24	7	299000	51
S 24	38	22	-	234000	-

**Tabla 1.** Parámetros de seguimiento tras el tratamiento.

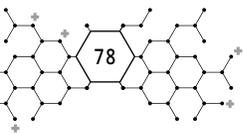
## DIAGNÓSTICO

— Atrofia Muscular Espinal tipo I con deleción en los exones 1-2a del gen SMN1 en homocigosis.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA:

- Onasemnogén abeparvovec  $6,6 \times 10^{14}$  genomas virales (33 mL), dosis correspondiente a pacientes con un rango de peso entre 5,6 – 6 kg.
- Prednisolona oral 7 mg cada 24 horas (1,2 mg/kg/día) durante 3 meses desde la administración de la terapia génica.



### **MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:**

- Ventilación mecánica no invasiva
- Órtesis de miembros inferiores

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras el diagnóstico de AME tipo I, y cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos en el protocolo farmacoclínico, siendo todas las pruebas analíticas basales normales, y habiendo evaluado las capacidades motoras mediante la escala CHOP-INTEND, con un valor basal de 17, en agosto de 2022 se administró la terapia génica, sin incidencias durante la infusión de la misma. El fármaco fue preparado previamente en el Servicio de Farmacia en la cabina de bioseguridad (CBS II).

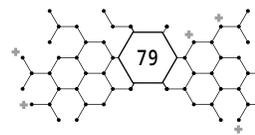
Se realizaron controles de seguimiento semanales durante los 2 primeros meses, y cada 2 semanas los 2 meses posteriores, y a continuación mensuales (Tabla 1). Se objetivó un aumento de las enzimas hepáticas, 2 veces por encima del valor normal, durante los 2 primeros meses, por lo que se mantuvo el tratamiento con prednisolona hasta la semana 8, momento en el que se inició la pauta de descenso de corticoides hasta suspenderlos en la semana 12.

En febrero de 2020 ingresó en UCI pediátrica por bronquiolitis aguda con COVID-19, siendo alta a los 15 días sin nuevas incidencias.

Al año de tratamiento la lactante se encuentra estable, el sostén cefálico está prácticamente conseguido, la sedestación es asistida, y moviliza ambas manos de forma intencional, agarrando objetos y cambiándolos de mano. Además, es portadora de órtesis en los miembros inferiores. A nivel respiratorio, utiliza ventilación mecánica no invasiva en la noche y la alimentación es oral exclusivamente. El valor de la escala CHOP-INTEND es de 37.

## DISCUSIÓN

La AME es una enfermedad rara de afectación neurológica genética, de herencia autosómica recesiva, producida por una degeneración progresiva e irreversible de las motoneuronas del asta anterior medular y del tronco cerebral (1). Se produce por mutaciones que producen la pérdida de función del gen SMN1,



localizado en la región cromosómica 5q13 y que codifica la proteína SMN. Por otro lado, el ser humano tiene un número variable de copias (de 0 a 8) del gen homólogo SMN2 en la misma región que presenta algunas diferencias en sus nucleótidos con respecto al SMN1, por lo que se produce una proteína completa y funcional sólo en bajo porcentaje (10-40%). El número de copias del gen SMN2 es un indicador (importante pero no absoluto) de la gravedad de la enfermedad. El diagnóstico de AME es genético (2,3).

Es una enfermedad rara, si bien representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil, con una incidencia aproximada de 1/6000 a 1/10.000 nacidos vivos, y una frecuencia de portadores entre 1/40 y 1/607. Tradicionalmente, la AME ha sido clasificada en cinco grupos, de acuerdo a la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y su evolución (1).

La gravedad de la enfermedad viene determinada por la afectación motora que conduce a debilidad muscular de miembros y tronco, el deterioro de la deglución, la función pulmonar y bulbar (infecciones respiratorias e insuficiencia respiratoria), y la evolución fatal en sus formas de aparición temprana (4,5).

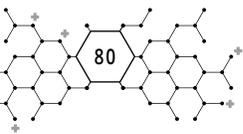
Para valorar la gravedad y evolución de la AME tipo I se utiliza mayoritariamente la escala CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular disorders*), la puntuación máxima de la escala es 64.

El tratamiento es fundamentalmente sintomático, basado en la fisioterapia, la asistencia nutricional y ventilatoria. Los abordajes farmacológicos actuales se dirigen fundamentalmente a aumentar la cantidad de proteína SMN, bien mediante el aumento de la producción de ARN mensajero (ARNm) completo del gen SMN2 o bien por reemplazo del gen SMN1 (6).

Hasta el momento existían 2 tratamientos autorizados para la AME, nusinersen desde 2017 y risdiplam desde 2021, ambos dirigidos a aumentar la producción de ARNm del gen SMN2.

Onasemnogén abeparvovec representa el primer tratamiento dirigido a la corrección del defecto primario del gen SMN1 al insertar un gen funcional que aumenta los niveles de expresión de la proteína deficitaria SMN, tras una única administración intravenosa.

Onasemnogén abeparvovec se administra en forma de perfusión intravenosa en dosis única. Se debe administrar con la bomba de jeringa, en forma



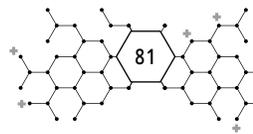
de una única perfusión intravenosa con una perfusión lenta de aproximadamente 60 minutos. Se debe tener precaución especial tanto en la recepción y descongelación de los viales como en la administración al paciente y en la eliminación del mismo.

La seguridad de onasemnogén abeparvovec viene determinada fundamentalmente por la afectación hepática (aumento de transaminasas), y plaquetaria (trombocitopenia) asociada al tratamiento, siendo en general transitorias y normalmente controladas con el uso de corticoides.

Ha recibido la autorización de comercialización condicional y está financiado mediante un acuerdo específico de financiación de “pago por resultados” bajo las condiciones y objetivos del Protocolo Farmacoclínico del uso onasemnogén abeparvovec en el Sistema Nacional de Salud (7,8).

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Elaboración de un informe para la utilización de Onasemnogén abeparvovec como medicamento no incluido en guía farmacoterapéutica del hospital, y tramitación para su autorización por parte de Dirección Médica al tratarse de un fármaco de alto impacto sanitario y económico.
- Solicitud y adquisición del fármaco a través de la plataforma habilitada por el laboratorio.
- Participación en la sesión multidisciplinar de formación al personal del servicio de pediatría referente al manejo del fármaco, posibles complicaciones, y consideraciones en la preparación del mismo.
- Elaboración del protocolo normalizado de trabajo para la preparación de Onasemnogén abeparvovec según la información facilitada por parte del laboratorio.
- Preparación de Onasemnogén abeparvovec en cabina de bioseguridad de clase II (presión negativa) utilizando el equipo de protección individual adecuado para manipular medicamentos de terapia génica.
- Seguimiento del paciente dentro del Comité multidisciplinar de enfermedades neuromusculares del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, donde se comprobará a los 18 meses, si se alcanza el siguiente hito motor consistente en la sedestación sin apoyo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual Pascual SI, García Romero M. Posibilidades de tratamiento en la atrofia espinal infantil. *Rev Neurol*. 2017; 64(S03):19.
2. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther*. 2017; 24(9):529.
3. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*. 2018; 28(3):208-15.
4. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: Controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012; 11(5):443-52.
5. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet*. 2006; 119(4):422-8.
6. Tizzano EF. La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. *Rev Med Clin Las Condes*. 2018;29(5):512-20.
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-en-atrofia-muscular-espinal/>
8. Protocolo farmacoclínico del tratamiento con Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) en pacientes con Atrofia Muscular Espinal en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad [Internet]. [citado 10 octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20220408\\_Protocolo\\_farmacoclinico\\_Zolgensma\\_AME.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20220408_Protocolo_farmacoclinico_Zolgensma_AME.pdf)



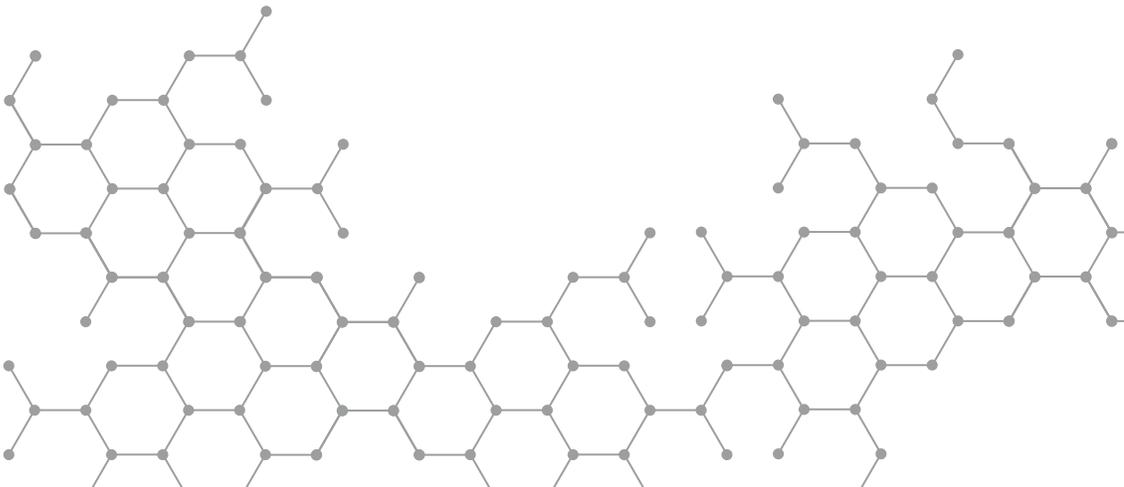


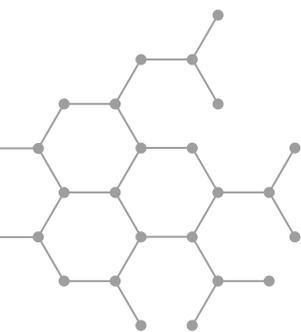
# ELABORACIÓN FÓRMULA MAGISTRAL DE GRISEOFULVINA PARA PACIENTE PEDIÁTRICO CON TINEA CAPITIS SOBREINFECTADA

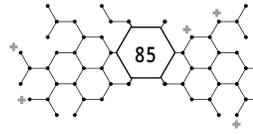
Autores: Martínez Marcos, J.M; Asensi Cantó, A.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**







## ELABORACIÓN FÓRMULA MAGISTRAL DE GRISEOFULVINA PARA PACIENTE PEDIÁTRICO CON TINEA CAPITIS SOBREENFECTADA

Autores: Martínez Marcos, J.M; Asensi Cantó, A.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**

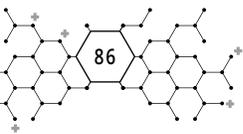
PALABRAS CLAVE: Formulación magistral, griseofulvina, pediatría, Tinea capitis.

### ASPECTOS ÉTICOS

La ejecución de este caso cumple con lo especificado en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre respecto a la protección de datos personales y garantía de derechos digitales.

### RESUMEN

Se describe el caso de una paciente de 16 meses diagnosticada de infección por Tinea capitis sobreinfectada con impetiginización secundaria y múltiples dermatofitides, que no presenta mejoría de las lesiones con tratamiento ambulatorio. Tras valoración por dermatología se solicitó fórmula magistral de griseofulvina. Se realiza una búsqueda bibliográfica sobre la griseofulvina y las posibles fórmulas magistrales; se tramita la solicitud a medicamentos extranjeros de la solución que ante la tardanza en la gestión, se solicita los comprimidos para la realización de fórmula magistral.



## ANTECEDENTES

Infante de 16 meses de sexo femenino con nacimiento a término tras un embarazo controlado. Recibió lactancia materna hasta los 13 meses y de ahí en adelante ha recibido alimentación complementaria reglada por su pediatra. No presenta intolerancias ni alergias conocidas. No acude a la guardería. Ha recibido todas las vacunas para su edad según el calendario de vacunación vigente. Tiene un gato como mascota en el domicilio familiar. No presenta antecedentes medicoquirúrgicos de interés ni dermatopatías previas. Pendiente de valoración por oftalmología por obstrucción del conducto lagrimal izquierdo. La paciente ingresa por lesión refractaria al tratamiento de varios meses de evolución en la zona posterior del cuero cabelludo.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

### **SUBJETIVAS:**

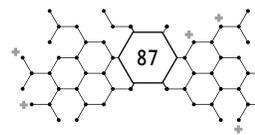
La paciente presenta lesiones en la zona debido al rascado de la lesión por el prurito.

### **OBJETIVAS:**

En la exploración física: Se aprecia inicialmente lesiones en zona occipital y frontal con bordes eritematosos bien definidos, zonas costrosas con descamación blanquecina de forma redondeada circinada y con bordes bien definidos y activos. En el curso de la infección, la lesión a nivel del cuero cabelludo pasa a ser exudativa y la eritrodermia facial afecta al área periorbitaria derecha. Las lesiones de tipo pápulo-eritematoso afectan al cuero cabelludo y región facial produciendo a este nivel descamación fina, al cuello, pliegues axilares, tronco y miembros inferiores con impetiginización en axila y cuello. En las palmas de las manos y plantas de los pies, las lesiones son de tipo máculopapulosas. La paciente se encuentra afebril. Peso de la paciente: 8,5 kg.

En el estudio analítico al ingreso. Se aprecia un aumento de plaquetas y elevación marcada de linfocitos, sugestivo de infección. El resto de los parámetros hematológicos y bioquímicos se encuentra dentro de los valores de referencia.

— Plaquetas =  $431 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $150 - 400 \times 10^3/\mu\text{L}$ ).



- Leucocitos =  $15,65 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $6 - 17 \times 10^3/\mu\text{L}$ )
  - o Linfocitos =  $12,3 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $1,5-6,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) – 78,6% (40-60%)

En el estudio microbiológico: Exudado de herida da positivo para *Staphylococcus aureus* y el cultivo micológico es negativo.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

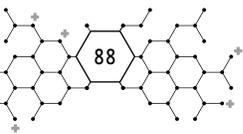
- Infección por Tinea capitis tipo querión de Celso.

### DIAGNÓSTICO SECUNDARIO:

- Reacciones dermatofítides.
- Impétigo generalizado.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Ketoconazol 2% gel durante 6 semanas.
- Itraconazol 5 mg/kg/día (cápsulas 50 mg) durante 3 semanas.
- Hidroxizina jarabe 1 mg/kg/día (3 mg/8h) si picor.
- Mupirocina 20 mg/g tópica durante 1 semana.
- Amoxicilina/clavulánico 100/12,5 mg/mL a dosis 40/5 mg/kg/día durante 1 semana de forma ambulatoria.
- Cloxacilina intravenosa 100 mg/kg/día (215 mg/6h) 5 días en el ingreso.
- Amoxicilina/clavulánico 100 mg/kg/día (250/25 mg/8h) 7 días en el ingreso.
- Pomada oftálmica de tobramicina 3 mg/g cada 12h y colirio de tobramicina/dexametasona 3 mg/1 mg/mL 2 gotas/8h.
- Crema de ácido fusídico 20 mg/g con acetato de hidrocortisona 10 mg/g tópico cada 12h durante 7-10 días.
- Solución oral de griseofulvina 50 mg/mL a dosis 15mg/kg durante 6 semanas.
- Metilprednisolona aceponato 1mg/g tópico aplicación diaria 1 semana, días alternos durante 2º y 3º semana.



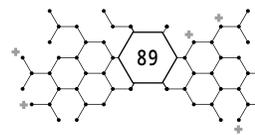
## EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente acude a su pediatra ante la aparición de lesiones eritematosas en zona occipital con descamación blanquecina diagnosticándose de tiña. Se inicia tratamiento tópico con ketoconazol. Las lesiones empeoran progresivamente provocando repetidas visitas a su médico de atención primaria y urgencias que indican tratamiento con itraconazol oral. Se le realiza cultivo del exudado de herida que da positivo en *S. aureus* y negativo para hongos. Las lesiones continúan empeorando: a nivel occipital y frontal circular aparecen zonas costrosas con descamación formándose costra melicérica. A nivel del cuello y tronco, las lesiones son maculares-papulares, con impetiginizadas en axila y cuello. La clínica es compatible con Tinea capitis tipo querión sobreinfectada por *S.aureus*. Se prescribe mupirocina y amoxicilina/clavulánico para el impétigo.

Ante mala respuesta al tratamiento se decide ingreso para estudiar la cínica de la paciente e iniciar tratamiento intravenoso. En el ingreso, las lesiones se mantienen sin cambios a excepción de la aparición de lesiones eritematosas en palma y planta. La evaluación por dermatología identifica las lesiones de tipo eczema-papuloso a distancia como dermatofítides. Se inicia tratamiento con crema de ácido fusídico e hidrocortisona con mejoría de las lesiones ide y se solicita griseofulvina por fallo terapéutico. Con griseofulvina, las lesiones por el querión y las reacciones ide se resolvieron prácticamente en su totalidad consiguiendo remisión de la tiña a nivel occipital. Tras 10 semanas de finalizar el tratamiento con respuesta mantenida, la paciente presenta exantema localizado en la nuca que se diagnostica de dermatitis seborreica que se trata con corticoides y ketoconazol tópico.

## DISCUSIÓN

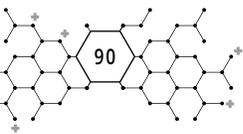
La Tinea capitis es una infección fúngica del cuero cabelludo causada por hongos dermatofitos frecuente en niños (3-10 años) que se contrae por contacto directo con otra persona o animal (1,2). El querión es una manifestación inflamatoria grave de Tinea capitis resultante de una respuesta inmune intensa a la infección con foliculitis supurativa o con lesiones secas descamativas (1,3). La paciente presenta inicialmente lesión eritematosa con descamación blanquecina que pasa a ser exudativa, compatible con querión por Tinea capitis. El



fenotipo inflamatorio de Tinea capitis puede asociarse a reacciones ide fuera del tallo del pelo. Los dermatofítides o reacción ide, son reacciones inmunológicas que producen prurito generalizado de una erupción eccematosa con pápulas eritematosas y escamosas. Es frecuente la afectación de la cabeza, el cuello, el tronco o las extremidades. Los dermatofítides suelen aparecer al inicio del antimicótico, pero también pueden precederlo (2,3,4). Tras iniciar itraconazol la paciente desarrolla dermatofítides en cuello, axilas, tronco y extremidades. El desarrollo de queriÓN y las reacciones ide se asocian a dermatofitos zoofílicos (1,3), la paciente tiene un gato, aunque sin confirmar la infección.

Un cultivo para hongos es el gold standard, pero los pacientes con queriÓN presentan alta tasa de falsos negativos y no se recomienda hacerlo tras el inicio de la terapia como ocurrió con la paciente. En la práctica el diagnóstico suele ser clínico y epidemiológico. Es importante un diagnóstico temprano para prevenir complicaciones como la sobreinfección bacteriana (2). La paciente presenta sobreinfección con *S.aureus*. El impétigo no bulloso es la forma más frecuente, cuya etiología suele ser *S. aureus*. Las manifestaciones clínicas en el impétigo común son lesiones vesículo-pustulosas con base eritematosa y costra melicérica que se distribuyen en cara, tronco, nalgas, periné, axilas y extremidades. El diagnóstico es clínico y por cultivo de exudado con mala evolución. El tratamiento de las formas localizadas es mupirocina o ácido fusídico y en afectación extensa, cefadroxilo o amoxicilina-clavulánico como alternativa vía oral (5).

Existe controversia sobre usar tratamiento sistémico o tópico en menores de 2 años. Por un lado, la terapia sistémica sería tratamiento off-label. Por el otro, aunque la terapia tópica es más segura, la infección por Tinea capitis afecta a la raíz del folículo piloso a nivel de la dermis, y el tratamiento tópico por sí solo no elimina el hongo (6). Los antifúngicos orales con actividad frente a Tinea capitis son griseofulvina, itraconazol, fluconazol y terbinafina. En la bibliografía (2,3,4,6,7) se apunta a la griseofulvina como primera línea, sobre todo en casos de queriÓN a dosis altas (20 mg/kg/día) y duración hasta 12 semanas. La griseofulvina tiene peculiaridades en su farmacocinética que condicionan el tratamiento. Aunque tenga buena tolerancia oral, la absorción intestinal es limitada, que se favorece con comida grasa. Cuando los tratamientos superan las 8 semanas, se recomienda monitorizar la función hepática y hematológica (2). Un inconveniente asociado a la griseofulvina es que la solución solo está disponible en Estados Unidos, lo que dificulta la adquisición de la medicación con el con-



secuente retraso del inicio de la terapia. Por ello, se decidió elaborar la fórmula magistral partiendo de los comprimidos que se gestionaron a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales de la AGEMED.

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

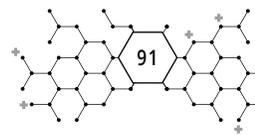
La paciente presenta una infección por *Tinea capitis* que no se resuelve con los medicamentos comercializados en España. La farmacotecnia cubre un vacío terapéutico, aumentando por un lado la seguridad (evitando manipular formas farmacéuticas no destinadas para ello como cápsulas) y, por otro lado, asegurando en esta ocasión la mejor opción terapéutica que es la griseofulvina intentando mejorar las características organolépticas y haciendo adecuaciones posológicas.

La contribución del farmacéutico al caso se resume en los siguientes puntos:

- Búsqueda bibliográfica de la fórmula magistral de griseofulvina que mejor se ajuste a la paciente y elaboración del procedimiento normalizado de trabajo (PNT).
- Adquisición de griseofulvina a través de medicamentos extranjeros.
- Elaboración fórmula magistral ajustando pH (5,5-7,5) y propiedades organolépticas. Se le añade esencia de melocotón para intentar paliar las propiedades organolépticas desagradables de la griseofulvina.
- Dispensación de la fórmula magistral y atención farmacéutica sobre la administración de griseofulvina. Recomendación sobre la administración del fármaco con alimentos grasos como leche entera, queso o yogur.
- Seguimiento farmacoterapéutico en términos de seguridad y efectos secundarios además de revisión de la adherencia. Se valora la aceptabilidad por parte del paciente, dando opción a modificar la fórmula en caso de que la paciente no tolere la suspensión.

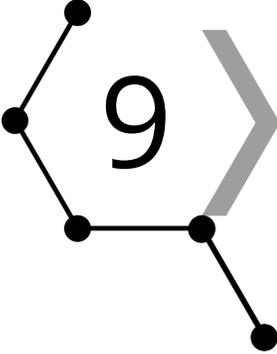
## BIBLIOGRAFÍA

1. Dascalu J, Zaaroura H, Renert-Yuval Y, Khamaysi Z, Avitan-Hersh E, Friedland R. Pediatric *Tinea Capitis*: A Retrospective Cohort Study from 2010 to 2021. *J Fungi*. 2023;9(3):366.



2. John AM, Schwartz RA, Janniger CK. The kerion: an angry tinea capitis. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):3-9.
3. Hernández Rupérez. MB, Campos Domínguez. M, Saavedra-Lozano. J. Infecciones fúngicas superficiales. *An Pediatr Contin.* 201;11(5):254-66.
4. Goldstein AO, Goldstein BG. Dermatophyte (tinea) infections. *UptoDate guidelines.* [Consultado 30 de octubre de 2023]
5. Marín Cruz I, Carrasco Colom J. Infecciones de piel y partes blandas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:271-283.
6. Song G, Zhang M, Kong X, Liu W, Liang G. Tinea Capitis in Children Younger than Two Years Old: A Retrospective Study and Treatment Recommendations. *Mycopathologia.* 2023; 188(5):461-478.
7. Querol Nasarre I, Bueno Lozano M, Sanz Salanova L, Córdoba Iturriagoitia A, Polo Vigas I. Tratamiento de las tiñas del cuero cabelludo con terbinafina oral en la infancia [Treatment of scalp ringworm with oral terbinafine in childhood]. *An Esp Pediatr.* 1997;46(5):487-9.





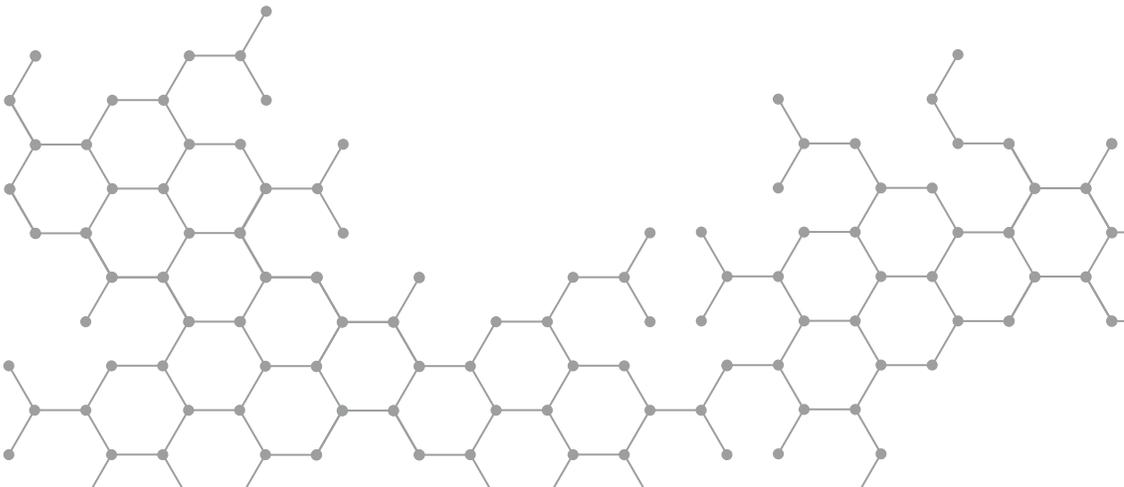
# 9 CASO CLÍNICO

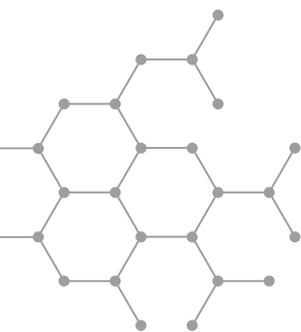
## FARMACÉUTICOS Y MIOPATÍAS. ¿QUÉ PODEMOS HACER?

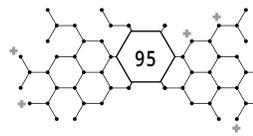
Autores: Torrano Belmonte P; Fructuoso González L.

Revisores: Nájera Pérez M.D; García Motos C.

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







# 9 CASO CLÍNICO

## FARMACÉUTICOS Y MIOPATÍAS. ¿QUÉ PODEMOS HACER?

Autores: Torrano Belmonte P; Fructuoso González L.

Revisores: Nájera Pérez M.D; García Motos C.

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

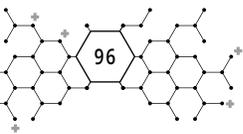
PALABRAS CLAVE: Miopatía, riboflavina, coenzima Q

### ASPECTOS ÉTICOS

Declaración de confidencialidad / consentimiento informado. Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales, 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. Se ha contactado con el paciente que nos ha otorgado consentimiento para la publicación de este caso.

### RESUMEN

Describir las actividades en las que puede estar implicado un farmacéutico ante el caso de una paciente de 62 años que debuta con una miopatía. Desde el servicio de farmacia realizamos un seguimiento del caso, revisando las recomendaciones de tratamiento en las guías clínicas, la adquisición de fármacos y la elaboración de las fórmulas magistrales necesarias.



## ANTECEDENTES

Mujer de 62 años, activa e independiente para todas las ABVD. Hipertensa y obesa grado II. No fumadora ni bebedora. Diagnosticada de angina de reposo, tiroidectomizada total por enfermedad de Graves- Basedow, adenoma suprarrenal derecho, fibromialgia, raquialgia mecánica y artrosis generalizada.

Desde la muerte de un familiar, comienza con pérdida de peso durante los últimos 3 meses.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Peso previo al ingreso (enero 2023): 107 kg; Peso en ingreso (mayo 2023): 89 kg.

Astenia, anorexia y debilidad muscular progresiva (mialgias).

TA 105/55, FC 89, SatO<sub>2</sub> 94%, afebril.

TC toracoabdominal: pequeña nodulación anexial derecha de carácter inespecífico.

RM de cintura escapular, pelvis y MMII: hallazgos compatibles con extensa miopatía en ambas cinturas escapulares, en musculatura distal del brazo izquierdo, cintura pelviana y en ambos MMII.

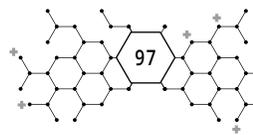
PET TC: lesión en región pélvica derecha de ovario y adenopatía retroperitoneal de características de metástasis.

Pruebas de autoinmunidad: negativas.

Biopsia muscular del vasto externo del cuádriceps derecho (informada por el Hospital San Pau, Barcelona): fibras musculares de tamaños intermedios y fibras atroficas con acumulación masiva de gotas lipídicas que corresponde con deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa (MADD) con elevación de acilcarnitinas.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Miopatía secundaria a deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa (MADD)
- Carcinoma seroso de ovario de alto grado de origen tubárico estadio IIIA de la FIGO



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Pre-ingreso: Omeprazol 20 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, atorvastatina 40 mg, ramipril 5 mg, condroitin sulfato 400 mg, sertralina 50 mg, hidroclorotiazida 50 mg, calcitriol 0,5 mcg, gabapentina 300 mg, levotiroxina 175 mcg, bromazepam 1,5 mg, lormetazepam 2 mg, levosulpirida 25 mg, ranolazina 750 mg y fenofibrato 160 mg.

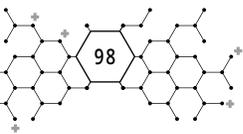
Al alta: Se suspende fenofibrato, ranolazina, levosulpirida, hidroclorotiazida y condroitin sulfato.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Début de la miopatía en mayo con sospecha de causa inflamatoria y presencia de hepatomegalia tratada empíricamente con pulsos de 250 mg de metilprednisolona intravenosa y posteriormente con prednisona oral en pauta descendente. Una semana después, ante empeoramiento muscular, con imposibilidad para bipedestación, se inician inmunoglobulinas intravenosas durante 5 días. Son informados de los resultados de la biopsia compatible con MADD y se inicia tratamiento diario con riboflavina 600mg y coenzima Q 200 mg orales. Durante el ingreso, la paciente debuta con íleo paralítico y vómitos, déficit de vitamina B12, anemia y desnutrición. Tras un mes ingresada, la paciente fue dada de alta con revisiones por medicina interna y en tratamiento con riboflavina 100 mg cada 8 horas, coenzima Q10 100 mg cada 12 horas, ácido fólico diario, inyecciones mensuales de vitamina B12 y con recomendaciones nutricionales. Una vez recuperada, fue derivada a oncología para iniciar el tratamiento de su cáncer.

## DISCUSIÓN

La deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa es el resultado de una alteración en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Las manifestaciones de la enfermedad pueden aparecer en la etapa prenatal o en la edad adulta. La aparición en la edad adulta cursa con episodios agudos intermitentes de vómitos, deshidratación, hipoglucemia, acidosis y hepatomegalia (1). Los

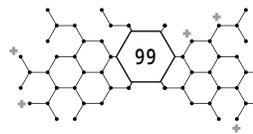


episodios pueden aparecer por infecciones, fiebre, cirugías, pérdidas de peso, alcohol y embarazo. Se asocia con una pérdida muscular de coenzima Q y suelen responder a tratamiento con riboflavina, glicina, carnitina o coenzima Q10 (2,3). La mayoría de los paciente desarrollan miopatías crónicas con síntomas como intolerancia al ejercicio, mialgias, debilidad muscular y atrofia muscular. El diagnóstico de MADD se sospecha cuando un incremento en el anion gap de acidosis metabólica, acidosis láctica, hipoglucemia hipocetónica e hiperamonemia. Las pruebas diagnósticas muestran elevación de los ácidos grasos de cadena corta, media y larga, aminoácidos ramificados y acilcarnitinas plasmáticas. Los cuerpos cetónicos están disminuidos o ausentes. Puede aparecer aminoaciduria en los casos de disfunción de los túbulos renales. Los test de confirmación pueden incluir genes ETFA, ETFB, and ETFDH (4). Los cambios nutricionales son también parte del tratamiento y suelen incluir una dieta baja en proteínas y en grasas, evitando los periodos de ayuno. Las descompensaciones agudas de la enfermedad deben tratarse con glucosa intravenosa y carnitina para recuperar la situación de anabolismo.

En la revisión en agosto, la paciente presentaba dependencia para todas las actividades cotidianas, salvo para comer. Dada la situación funcional con ECOG 4 se desestimó inicio de quimioterapia. En octubre, la paciente presenta mejoría (ECOG 2), puede andar con andador y sin dolor. Pendiente de reevaluación por oncología.

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Autorización de las inmunoglobulinas intravenosas con indicación fuera de ficha técnica y en situación de desabastecimiento.
- Revisión de la medicación crónica y detección de fármacos como atorvastatina que puede provocar miopatías. Desaconsejamos su uso, pero finalmente, deciden mantenerla hasta la fecha.
- Búsqueda y revisión del tratamiento para la miopatía por deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa.
- Elaboración de la fórmula magistral de riboflavina necesaria para el tratamiento. Adquisición de la materia prima.
- Adquisición por medicamentos en situaciones especiales de coenzima Q o ubiquinona.

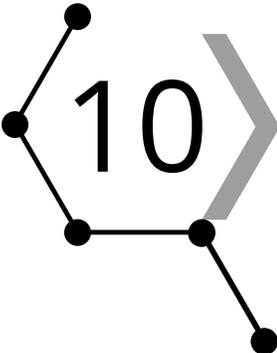


- Revisión de posibles alternativas de tratamiento intravenoso ante el diagnóstico de íleo paralítico.
- Dispensación por pacientes externos de riboflavina y coenzima Q y control de la adherencia al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jul 22;9:117. doi: 10.1186/s13023-014-0117-5.
2. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Mar;10(2):118-26. doi: 10.1007/s11910-010-0096-4
3. Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, López LC, Hirano M, Nonaka I, Noguchi S, Chen LH, Jong YJ, Nishino I. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2009 Mar;19(3):212-6. doi: 10.1016/j.nmd.2009.01.008.
4. Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, Miedzybrodzka ZH, Pourfarzam M, Merinero B, Frerman FE, Beresford MW, Dean JC, Cornelius N, Andersen O, Oldfors A, Holme E, Gregersen N, Turnbull DM, Morris AA. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain*. 2007 Aug;130(Pt 8):2045-54. doi: 10.1093/brain/awm135. Epub 2007 Jun 20. PMID: 17584774.





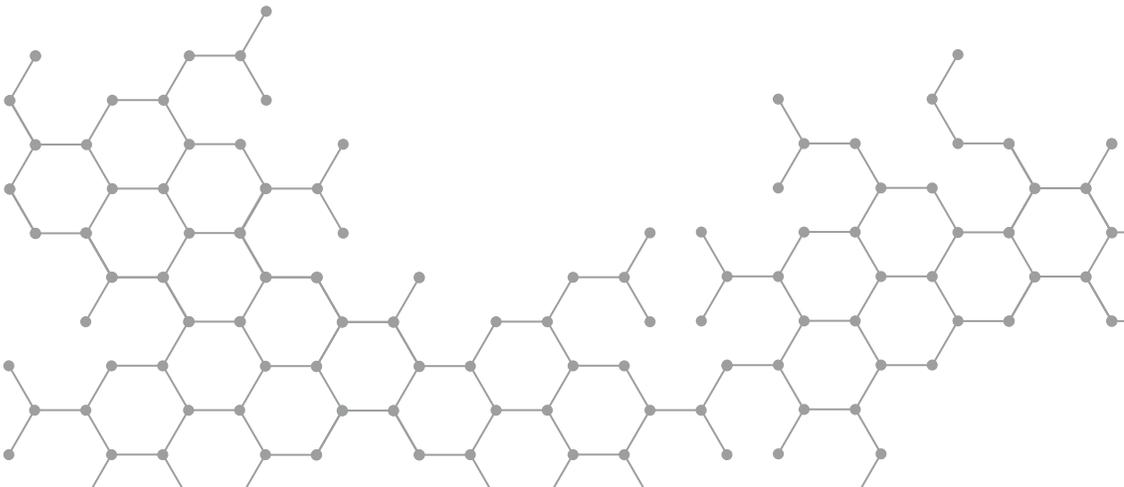
CASO  
CLÍNICO

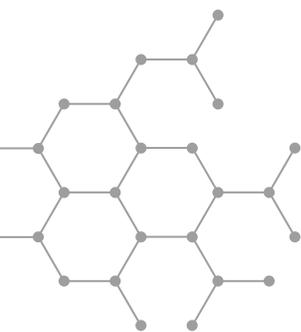
INFLIXIMAB INTRATIMPÁNICO EN PACIENTE  
CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL DE  
ORIGEN AUTOINMUNE RESISTENTE A  
CORTICOIDES

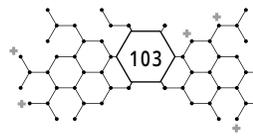
Autores: Gil Almela, J; Torró García, L.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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







# 10 CASO CLÍNICO

## INFLIXIMAB INTRATIMPÁNICO EN PACIENTE CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL DE ORIGEN AUTOINMUNE RESISTENTE A CORTICOIDES

Autores: Gil Almela, J; Torró García, L.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

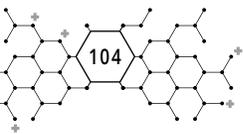
PALABRAS CLAVE: Infliximab, inyección intratimpánica, hipoacusia neurosensorial

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

### RESUMEN

Paciente de 70 años diagnosticado de hipoacusia neurosensorial (HNS) de origen autoinmune, con pérdida total de audición en oído derecho (OD) y pérdida parcial en oído izquierdo (OI). No responde a tratamiento inmunosupresor combinado con azatioprina oral y corticoides, administrados tanto por vía sistémica como por vía intratimpánica (IT), y tampoco se obtiene mejoría tras 2 meses de tratamiento con anakinra 100 mg cada 24 horas por vía subcutánea (SC). Ante el elevado riesgo



de cofosis o anacusia, se solicita y aprueba el uso de infliximab administrado por vía IT. El tratamiento propuesto son 4 dosis semanales elaboradas en el Servicio de Farmacia. En la última evaluación, el paciente muestra estabilidad en los resultados de la audiometría y no presenta síntomas de dolor o acúfenos.

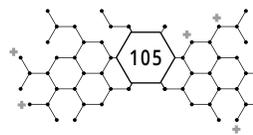
## ANTECEDENTES

Varón de 70 años que presentó en 2016 un episodio de sordera mantenida en OD en contexto de catarro de vías altas, con recuperación parcial tras tratamiento con corticoides sistémicos. Posteriormente el paciente no mostró nuevos síntomas, hasta que en 2020 sufrió un nuevo episodio de hipoacusia que en este caso no respondió a corticoides. No hubo seguimiento ni se reportaron nuevos síntomas hasta junio de 2022, cuando el paciente consultó por sordera brusca, identificándose pérdida de audición total en OD y parcial en OI. Se decidió iniciar tratamiento inmunosupresor y, durante 11 meses, el paciente no experimentó ningún episodio adicional de sordera mostrando buena tolerancia al tratamiento. Sin embargo, en abril de 2023, sufrió nuevamente una pérdida auditiva brusca en OI.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

### OBJETIVAS

- Inmunología: Anticuerpos anticocleares positivo, anticoagulante lúpico (AL) positivo.
- Neurofisiología (potenciales evocados auditivos): El informe concluye que la conducción de la vía auditiva en tronco cerebral tras estimular OD y OI es normal. Tras despistaje de patología estructural en tronco cerebral, la severa elevación del umbral de aparición de la onda V tras estimular OD y la moderada elevación del umbral tras estimular OI, podrían atribuirse a una severa y moderada hipoacusia endococlear de OD y OI respectivamente.
- Audiometría (2020): Pérdida auditiva de 86% en OD y 14% en OI.
- Audiometría (junio-2022): Pérdida auditiva de 100% en OD y 39% en OI.
- Audiometría (junio-2022, post-tratamiento con esteroides): Pérdida auditiva de 100% en OD y 47% en OI (no respuesta a los 7 días).



- Audiometría (abril-2023): Pérdida auditiva con caída de 25-30 decibelios (dB) en varias frecuencias bajas (sonidos graves) en OI.
- Audiometría (junio-2023): Pérdida auditiva con nueva caída de más de 15 dB en varias frecuencias bajas (sonidos graves) en OI.
- Audiometría (agosto-23): Pérdida auditiva de 45% en OI.
- Audiometría (septiembre-23): Pérdida auditiva de 43% en OI.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Hipoacusia neurosensorial de origen autoinmune. Pérdida total de audición en OD y pérdida parcial en OI.

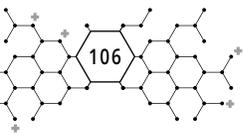
## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

- Julio-2022: En base a la literatura publicada y dado que el caso es progresivo-fluctuante, se decidió iniciar un régimen terapéutico basado en prednisona a dosis descendentes, azatioprina y ácido acetilsalicílico (por la detección de AL positivo).
- Mayo-2023: se asocia anakinra 100 mg vía SC cada 24 horas y se administran esteroides IT.
- Junio-2023: se suspende anakinra por falta de eficacia.
- Agosto-2023: se inicia infliximab 10 mg vía IT (4 dosis administradas semanalmente), además de administrar de nuevo esteroides IT.
- Tras la última dosis de infliximab **vía IT, se mantiene con prednisona y azatioprina.**

### MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Portador de audífonos bilaterales.
- Oxigenoterapia hiperbárica.



## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras el último episodio de pérdida de audición en abril de 2023, se administraron bolos de metilprednisolona durante 3 días, continuando con dosis altas de prednisona oral durante 10 días más, sin observar ninguna mejora en la condición del paciente.

Dada la gravedad de la situación, con un inminente riesgo de cofosis (pérdida total de audición) y la falta de respuesta a tratamiento con esteroides sistémicos, en mayo de 2023 se decidió programar la administración de dexametasona por vía IT y se solicitó anakinra en indicación de uso fuera de ficha técnica (FFT).

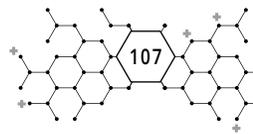
Sin embargo, a pesar de casi dos meses de tratamiento con anakinra, no se observaron mejoras significativas en los resultados de la audiometría, por lo que en junio de 2023 se decidió suspender el fármaco, se programó un nuevo ciclo de esteroides por vía IT y se solicitó la administración de infliximab por vía IT, también en una indicación de uso FFT.

En la última revisión realizada en septiembre de 2023, el paciente mostró estabilidad en los resultados de la audiometría después de recibir las cuatro dosis de infliximab por vía IT. Además, no presentaba síntomas de pitidos, dolor ni acúfenos.

En la actualidad, el paciente continúa en tratamiento con azatioprina y prednisona. Se está reduciendo gradualmente la dosis de esteroides sistémicos, ya que hasta ahora han tenido un impacto limitado en la mejora del paciente y están provocando la aparición de signos y síntomas asociados al síndrome de Cushing.

## DISCUSIÓN

La HNS potencialmente reversible e inmunomediada puede dividirse en dos subgrupos: la enfermedad autoinmune del oído interno (AIED) y la HNS súbita. Los pacientes con AIED suelen experimentar múltiples episodios de pérdida de audición rápida, de forma concurrente o secuencial, en ambos oídos, mientras que la HNS súbita suele ser un evento unilateral y aislado (1). Dos factores clínicos cruciales que guían el tratamiento de la HNS inmunomediada son las recaídas y la cronicidad (2).



El uso de corticosteroides puede preservar total o parcialmente la audición en aproximadamente el 60% de los pacientes. Sin embargo, para el 40% restante que no responde a este tratamiento, las alternativas terapéuticas han mostrado ser ineficaces. En consecuencia, después del fracaso de los corticosteroides, la mayoría de las intervenciones se centran en la rehabilitación auditiva, utilizando audífonos o implantes cocleares (3).

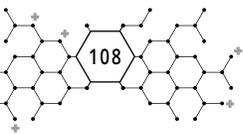
La patogénesis de la HNS inmunomediada se asocia con la acción de citoquinas proinflamatorias, siendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) un mediador clave en el daño coclear relacionado con esta pérdida auditiva (4). Las últimas investigaciones se han centrado en el uso de agentes inmunomoduladores como etanercept, infliximab y golimumab (inhibidores del TNF- $\alpha$ ), rituximab (inhibidor de CD20) y anakinra y canakinumab (inhibidores de IL-1). Diversos estudios han revelado que la eficacia de los esteroides disminuye hasta el 14% después de varios años de tratamiento, y que los pacientes resistentes a los esteroides responden positivamente a agentes inmunomoduladores (5).

En el caso de anakinra, un antagonista del receptor de la IL-1, la solicitud para su uso FFT en este paciente se basa en un ensayo clínico de fase I/II (1) cuyos resultados indican que la inhibición de la IL-1 $\beta$  en pacientes con AIED resistentes a los corticosteroides era eficaz en una pequeña cohorte de pacientes (n=10) y que niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$  bajos se asociaban con la respuesta clínica auditiva.

En cuanto a infliximab, un inhibidor del TNF- $\alpha$ , la solicitud se fundamenta en un estudio prospectivo (2) en 17 pacientes diagnosticados de HNS refractarios a tratamiento con azatioprina oral con o sin prednisona, y que además habían recibido corticoides IT. Los resultados indican que infliximab administrado por vía IT produce una mejora del umbral auditivo, un efecto que perdura hasta los 3 meses de tratamiento y que es más pronunciado en las frecuencias bajas. Además, el fármaco fue bien tolerado y no se observaron inflamaciones locales ni perforaciones timpánicas residuales.

Estos hallazgos confirman los resultados presentados anteriormente por Van Wijk (6), que mostraban que la administración IT de infliximab permite la retirada de la prednisona y reduce el número de recaídas en pacientes con hiopacusia inmunomediada.

Es necesario realizar estudios adicionales para determinar la dosis y el número óptimo de inyecciones para obtener los efectos terapéuticos máximos.

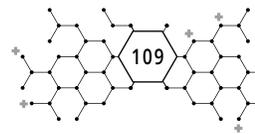


## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Elaboración de los informes de solicitud de anakinra e infliximab para su evaluación por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica como uso en indicación FFT, analizando eficacia, perfil de seguridad y aspectos económicos a partir de la bibliografía disponible.
- Revisión bibliográfica previa a la elaboración de infliximab IT, ya que se trata de una preparación no elaborada previamente en el Servicio de Farmacia y con poca experiencia en la práctica clínica. Fue necesario encontrar estudios en los que se evaluara la seguridad y eficacia de este fármaco por vía IT, consultando la posología habitual de infliximab utilizada por esta vía, además del tipo de disolvente utilizado y volumen a administrar.
- Aplicación de la matriz de riesgo para preparaciones estériles de la Guía de Buenas Prácticas (7) para establecer los correspondientes requisitos de preparación y de conservación.
- Elaboración, control de calidad, dispensación de la preparación de infliximab vía IT y seguimiento de la evolución del paciente.

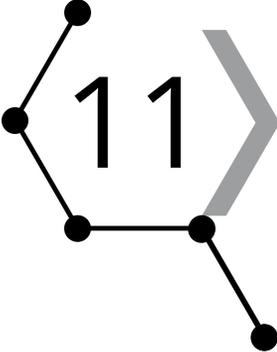
## BIBLIOGRAFÍA

1. Vambutas A, Lesser M, Mullooly V, Pathak S, Zahtz G, Rosen L, et al. Early efficacy trial of anakinra in corticosteroid-resistant autoimmune inner ear disease. *J Clin Invest*. 2014;124(9):4115–22.
2. Mata-Castro N, Sanz-López L, Varillas-Delgado D, García-Fernández A. Intra-tympanic infliximab is a safe and effective rescue therapy for refractory immune-mediated hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;277(2):393–400.
3. Niparko JK, Wang N-Y, Rauch SD, Russell GB, Espeland MA, Pierce JJ, et al. Serial audiometry in a clinical trial of AIED treatment. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):908–17.
4. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Proinflammatory cytokine expression in the endolymphatic sac during inner ear inflammation. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2003;4(2):139–47.
5. Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-Year experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):544–8.



6. van Wijk F, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the tumor necrosis factor  $\alpha$  blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurootol*. 2006;11(6):357–65.
7. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014 [Internet]. [Fecha de acceso: 18 octubre 2023] Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf)





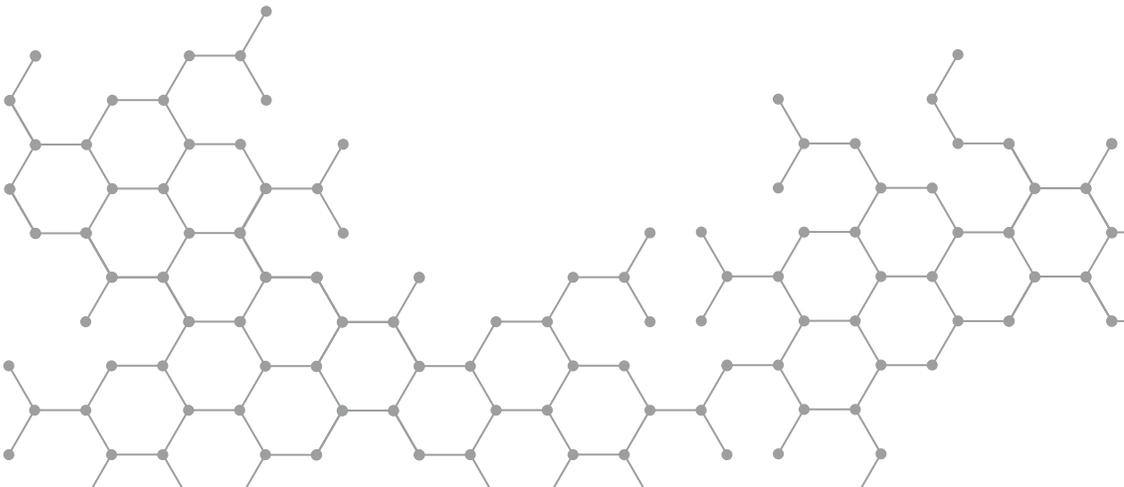
# CASO CLÍNICO

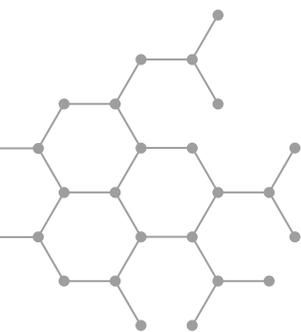
## OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ORAL EN UN LACTANTE CON SÍNDROME DE WEST REFRACTARIO TRATADO CON DIETA CETOGÉNICA

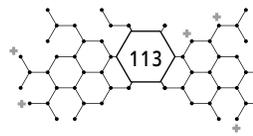
Autores: Varea Béjar, A; Lago Ballester, F.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**







# 11 CASO CLÍNICO

## OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ORAL EN UN LACTANTE CON SÍNDROME DE WEST REFRACTARIO TRATADO CON DIETA CETOGÉNICA

Autores: Varea Béjar, A; Lago Ballester, F.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**

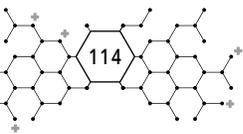
**PALABRAS CLAVE:** Espasmos epilépticos infantiles, Síndrome West, lacosamida, dieta cetogénica

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, que reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.

### RESUMEN

El síndrome de West (SW) se caracteriza por aparición de trastornos epilépticos resistentes al tratamiento convencional, acompañados de hipsarritmia y discapacidad intelectual. Se destaca la terapia no farmacológica con dieta cetogénica (DC), que reduce carbohidratos y aumenta lípidos, induciendo cetosis, que se ha asociado con reducción de convulsiones. Controlar la ingesta



de carbohidratos es crucial en el tratamiento farmacológico, especialmente en formulaciones líquidas orales. Presentamos el caso de un lactante con SW resistente, tratado con DC. Se modifica la formulación de su medicación anti-convulsiva con el objetivo de optimizar su respuesta a la DC. Tras sustitución de dicha medicación, se observa una marcada reducción en la frecuencia de convulsiones.

## ANTECEDENTES

Lactante de 11 m con gestación controlada. Prematuro de 35+3 semanas. Serologías negativas.

COVID leve pasado durante la gestación.

En el RN se objetivó Apgar 9/10. Peso al nacimiento: 3080 g. No precisó reanimación ni ingreso.

Madre: 36 años, DM tipo 1. Hermano de 3 años, en seguimiento por Genética por manchas café con leche.

Prima por rama paterna de 14 años diagnosticada epilepsia en la infancia ya resuelta.

Ingresó en Neonatología a los 3 días de vida por ictericia no inmune en rango de fototerapia, sin incidencias.

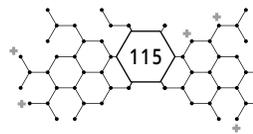
Reingresó en Unidad de Cuidados Intermedios de nuestro hospital a los 10 días de vida por meningoencefalitis por Parechovirus. Presentó crisis epilépticas.

Múltiples reingresos por descompensación de crisis epilépticas y episodios refractarios a la terapéutica convencional.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

### PRUEBAS DE IMAGEN

- RM cerebral (20 días de vida): Se aprecia encefalitis difusa isquémico-hemorrágica.
- Vídeo-EEG estándar (6 m y 20 d): compatible con hipsarritmia.
- Vídeo-EEG con privación de sueño (7 m y 2 d): tras finalizar tratamiento de 3 semanas con ACTH. Se registran 4 eventos clínicos tipo espasmos. Se aprecia



evolución favorable, ya que disminuye la actividad epileptiforme multifocal y no se observa patrón hipsarrítmico.

- Vídeo-EEG con privación de sueño (9 m y 2 d): Se registran 3 salvas de espasmos epilépticos (en la primera 16 espasmos, 10 en la segunda y en la última 2). En total 28 espasmos epilépticos registrados. Destaca empeoramiento evidente de la actividad epileptiforme.
- Vídeo-EEG (11 m y 15 d): Tras instauración de dieta cetogénica y optimización del tratamiento farmacológico se registran 10 eventos tipo espasmos epilépticos.

### **OTRAS PRUEBAS**

- Estudio neurometabólico (6 m): Destaca ácido láctico de 11 mmol/L. Aminoácidos en plasma normales. Aminoácidos en orina de 24 h normales. Ácidos orgánicos en orina con perfil inespecífico en relación con tratamiento anti-epiléptico.
- Extracción de ADN para estudio de exoma dirigido a genes mitocondriales (7 m): normal.
- Valoración oftalmología (6 m): normal.
- Valoración cardiología (6 m): corazón estructuralmente normal. Probable bradicardia sinusal.
- Valoración y cribado de disfagia (10 m): No disfagia a líquidos actualmente.

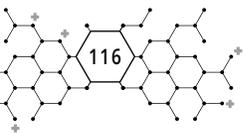
## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

### **NEUROPEDIATRÍA:**

- Encefalopatía crónica grave secundaria a encefalitis isquémico-hemorrágica grave por Parechovirus en periodo neonatal, con afectación de sustancia blanca y necrosis cortical occipital bilateral.
- Espasmos epilépticos infantiles con hipsarritmia, SW
- Microcefalia.

### **DIGESTIVO:**

- Riesgo nutricional (Actualmente con dieta cetogénica).



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Fármacos antiepilépticos sin respuesta o con respuesta parcial:

- ACTH durante 3 semanas
- Fenobarbital
- Levetiracetam
- Midazolam

Otros fármacos:

- Inmunoglobulinas inespecíficas

Tratamiento farmacoterapéutico actual:

- Vigabatrina 500 mg cada 12 horas
- Zonisamida 35 mg cada 12 horas

Medidas no farmacológicas:

- Estimulación psicomotriz en centro de atención temprana
- Dieta cetogénica basada en ketocal 3:1® y leche materna

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

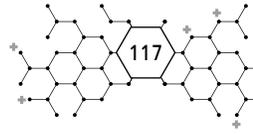
Lactante de 9 meses. Tras múltiples episodios de crisis epilépticas refractarias, se inició una DC con el objetivo de disminuir el número de episodios convulsivos. Se detectó un  $\text{ác. láctico}$  de 11 mmol/L en sangre, por lo que se decide ingreso para inicio de la DC.

La DC se inició sin incidencias. Durante todo el proceso se monitorizó: glucemia, cetonemia y cetonuria del paciente. No presentó hipoglucemias significativas y alcanzó cetosis alta.

Se consultó al SFH para identificar posibles fuentes de CH que podrían interferir con la DC.

Se detectó un fármaco en fórmula líquida, endulzada con CH compuesta por zonisamida y se reformuló como una solución libre de CH.

El contenido en CH de la solución en la dosis prescrita excedió la cantidad recomendada para lograr una DC adecuada, lo que podría revertir el estado de cetosis del paciente. Los CH que el paciente consumía como parte de la DC y los



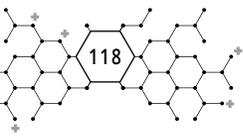
CH no deseados contenidos en la medicación podrían producir un fallo en la eficacia del tratamiento.

El paciente toleró adecuadamente la nueva formulación y la DC, asegurando el mantenimiento de la cetonemia dentro del rango deseado y sin presentar reacciones adversas relacionadas.

En cuanto a la eficacia del tratamiento, desde que el paciente alcanzó los niveles objetivo de cetonas, sus crisis epilépticas diarias disminuyeron. Actualmente, presenta 3-4 espasmos al inicio del sueño y transcurren hasta 4 días seguidos sin crisis.



Figura I. Eventos más significativos en la evolución del paciente.



## DISCUSIÓN

El SW, es un trastorno caracterizado por la aparición de espasmos epilépticos en lactantes y niños pequeños. Estos espasmos se manifiestan como movimientos musculares involuntarios y están acompañados por un patrón de actividad eléctrica cerebral anormal conocido como hipsarritmia en el EEG. El SW puede tener diversas causas subyacentes, incluyendo anomalías cerebrales, lesiones o trastornos metabólicos, y su diagnóstico temprano es crucial.

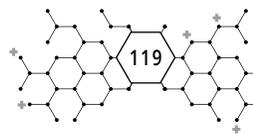
Algunos de los factores que pueden desencadenar este trastorno incluyen lesiones cerebrales, esclerosis tuberosa; causas metabólicas, como la enfermedad de Leigh o el síndrome de Rett; infecciones cerebrales, como encefalitis o meningitis durante la infancia; y factores genéticos, ya que se han identificado mutaciones genéticas específicas en algunos pacientes con SW. Aunque en muchos casos, la causa subyacente no se identifica.

El tratamiento de primera línea en el SW generalmente implica el uso de terapia hormonal con ACTH, esteroides orales o vigabatrina [7]. Estos tratamientos presentan una eficacia sólida, pero perfiles de riesgo desfavorables. Principalmente, la ACTH y la prednisolona se asocian con riesgo de infección bacteriana grave. El uso a largo plazo de vigabatrina representa una amenaza para la visión periférica [3], e incluso los ciclos cortos pueden presentar un riesgo de trastornos del movimiento y otros fenómenos asociados con alteraciones en la señal cerebral detectadas mediante resonancia magnética [4]. En consecuencia, existe una enorme demanda de terapias seguras y efectivas en el tratamiento de los espasmos infantiles, y en este contexto, la dieta cetogénica se plantea como una estrategia para abordar esta deficiencia. Algunos expertos han argumentado que la dieta cetogénica es una opción razonable incluso como tratamiento de primera línea. [5] [6]

El protocolo de manejo terapéutico para los casos que no responden o recaen al tratamiento de primera línea en el SW no está claro.

Se han explorado varias opciones terapéuticas para los espasmos epilépticos refractarios, como valproato, benzodiazepinas, topiramato, zonisamida, levetiracetam, dieta cetogénica y cirugía.[1]

Se dispone de evidencia que respalda la dieta cetogénica como un tratamiento potencialmente eficaz para el SW, particularmente en casos resistentes a la terapia con ACTH [1]. La dieta, rica en grasas y baja en CH, puede provocar mejoras en los espasmos epilépticos y la hipsarritmia, y también puede promover



el desarrollo psicomotor [1]. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la introducción de una dieta cetogénica puede causar complicaciones gastrointestinales y letargo, particularmente en bebés alimentados con leche [1].

En una revisión sistemática, la dieta cetogénica se ha identificada como una opción terapéutica para los espasmos epilépticos infantiles, que representan un signo clínico relevante vinculado al síndrome de West. [2].

## CONCLUSIÓN

La DC ha demostrado una notable eficacia para reducir el número de crisis epilépticas en diversas patologías. Puede ser un aporte significativo en pacientes con crisis epilépticas refractarias al tratamiento farmacológico.

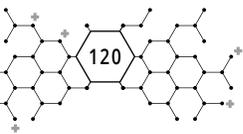
Aunque el control de la cetosis sérica o urinaria son medidas recomendadas para la valoración de los objetivos iniciales, no se ha establecido relación entre el nivel de cetosis y la eficacia de la DC.

Por otro lado, los niveles reducidos de glucosa, parecen disminuir la susceptibilidad a las convulsiones y los niveles elevados de glucosa aumentarla. Por lo tanto, se debe controlar la ingesta de CH, incluidos los contenidos en cualquier medicamento. Esto puede ser un factor clave para pacientes pediátricos, con bajo peso o polimedicados y también para pacientes con dietas muy restrictivas en CH, ya que los medicamentos anticonvulsivos y otros medicamentos podrían proporcionar una cantidad significativa de CH.

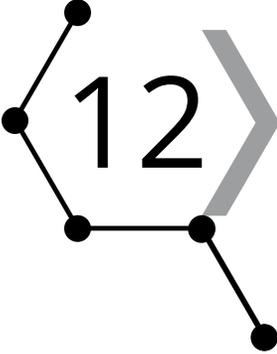
En este tipo de pacientes, cabe destacar, la posibilidad de encontrar formulaciones con bajo contenido en CH ya comercializadas o incluso, como en nuestro caso, diseñar una fórmula magistral individualizada libre de CH. Esto es especialmente interesante en pacientes en los que es preferible la administración oral en forma de formulaciones líquidas, como en pacientes pediátricos, geriátricos o pacientes con bajo peso en los que es difícil la correcta dosificación con formulaciones ya comercializadas en forma de comprimidos o cápsulas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. "La terapia con dieta cetogénica puede mejorar el síndrome de West resistente a ACTH en Japón". Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Desarrollo cerebral. 2015;37(1):18-22. doi:10.1016/j.braindev.2014.01.015.



2. Eficacia de los tratamientos para los espasmos infantiles: una revisión sistemática . Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. *Neurofarmacología clínica*. 2017 marzo/abril;40(2):63-84. doi:10.1097/WNF.0000000000000200.
3. Riikonen R, Rener-Primec Z, Carmant L, Dorofeeva M, Hollody K, Szabo I, Krajnc BS, Wohlrab G, Sorri I. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. Published August 22, 2014.
4. P. Dill, A.N. Datta, P. Weber, J. Schneider. Are vigabatrin induced T2 hyperintensities in cranial MRI associated with acute encephalopathy and extrapyramidal symptoms? *Eur J Paediatr Neurol*, 17 (2013), pp. 311-315
5. B. Zupec-Kania, E. Neal, R. Schultz, M.E. Roan, Z. Turner, M. Welborn. An update on diets in clinical practice. *J Child Neurol*, 14 (2013), pp. 13-18
6. H.-S. Wang, K.-L. Lin. Ketogenic diet: an early option for epilepsy treatment, instead of a last choice only *Biomed J*, 36 (2013), pp. 16-17
7. F-J. López González, V. Villanueva Haba. *Manual de práctica clínica de la epilepsia*, SEN 2019 (2023)



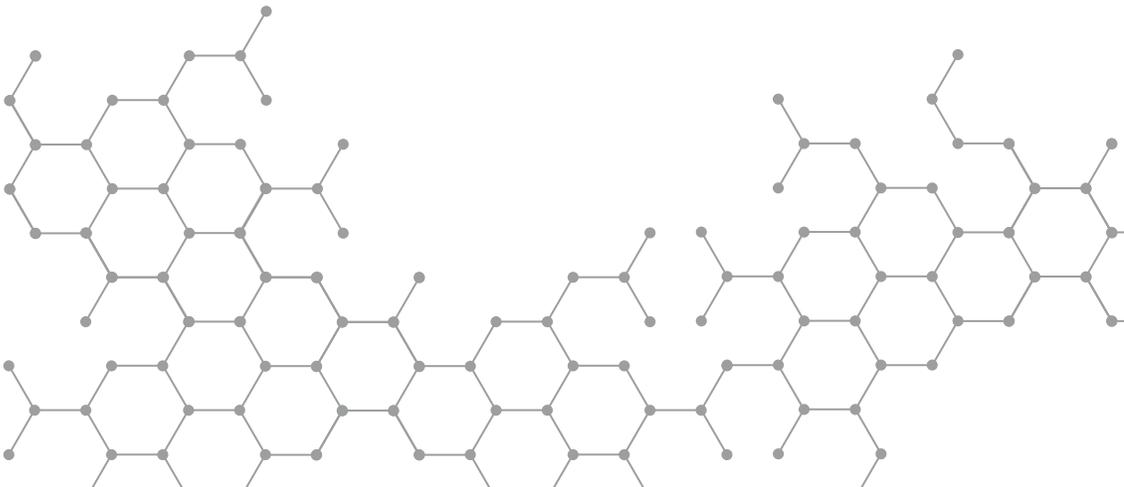
# 12 CASO CLÍNICO

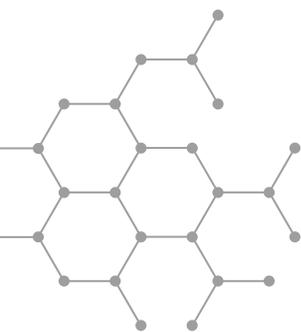
## SEVOFLURANO TÓPICO DOMICILIARIO EN EL MANEJO DE ÚLCERAS POR PRESIÓN

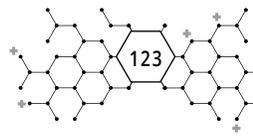
Autores: Sánchez Blaya, A; Portero Ponce, C.

Revisor/a: Muros Ortega, M.

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







# 12 CASO CLÍNICO

## SEVOFLURANO TÓPICO DOMICILIARIO EN EL MANEJO DE ÚLCERAS POR PRESIÓN

Autores: Sánchez Blaya, A; Portero Ponce, C.

Revisor/a: Muros Ortega, M.

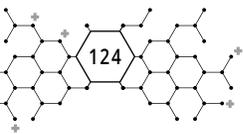
**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.**

**PALABRAS CLAVE:** sevoflurano, úlcera por presión, tratamiento ambulatorio.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

Según lo dispuesto en Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, el médico deberá informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento y reflejarlo en la historia clínica, conforme a la 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.



## RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 90 años diagnosticada en 2021 de úlcera por presión en la zona sacra, refractaria a diferentes tipos de curas, y que persiste en la actualidad. Se propone la solicitud de inicio de sevoflurano tópico domiciliario, según protocolo de uso fuera de ficha técnica aprobado en el hospital, para el tratamiento de úlcera sacra, recabando el consentimiento informado por escrito para su aprobación, así como información del procedimiento a seguir para la administración del medicamento. De forma excepcional, se desarrolla un circuito de dispensaciones semanales al centro de salud a través de la empresa de transporte. El personal de enfermería del centro de salud, asume la responsabilidad de custodia y administración ambulatoria diaria del fármaco durante un mes, siguiendo las medidas de prevención de riesgo de inhalación. Finalmente se logra una reducción del tamaño de la úlcera en un 20%.

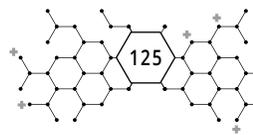
## ANTECEDENTES

Paciente de 90 años dependiente e inmobilizada, diagnosticada de encefalopatía vascular asociada a deterioro cognitivo severo y parkinsonismo vascular secundario. Como antecedentes personales, presenta hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y obesidad, además de enfermedad restrictiva pulmonar y síndrome de apnea-hipopnea del sueño, con repetidos episodios de neumonías por broncoaspiración. La paciente es diagnosticada en 2021 de una úlcera por presión en la región sacra, recibiendo desde entonces diferentes tipos de curas y antibióticos. Muestra buen cuidado e higiene en domicilio.

En 2023 la paciente continúa con la herida sin cicatrizar, por lo que enfermería de atención primaria propone a través del facultativo, el uso de sevoflurano tópico en uso fuera de indicación, como nueva alternativa de tratamiento.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

En relación a la exploración física, se identifica una úlcera por presión en la zona sacra de muy larga evolución, estadio III según la clasificación establecida en el documento redactado por el Grupo Nacional para el Estudio y Asesora-



miento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) (1). La úlcera mide 2 cm<sup>2</sup>, presenta bordes limpios y sin signos de infección.

No se dispone de datos analíticos recientes. En las pruebas microbiológicas previas del exudado de la herida, se observaron cocos gram positivos con microbiota mixta en la tinción de gram y flora polimicrobiana, sin aislamiento de patógenos primarios en el cultivo bacteriológico.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Úlcera por presión en región sacra resistente a tratamiento convencional.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El tratamiento farmacológico crónico para el control del dolor ha sido: paracetamol 650 mg comprimidos cada 8 horas y oxicodona 5 mg/ naloxona 2,5 mg comprimidos de liberación prolongada, 2 unidades cada 12 horas.

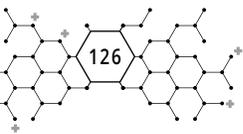
Entre las medidas no farmacológicas se han realizado distintos tipos de curas: clorhexidina, solución yodada, Prontosan®, apósitos como Aquacel®, Alle-vyn® y la terapia de cierre asistido por vacío.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante los últimos 2 años, la úlcera no ha respondido a las diferentes curas. Mediante interconsulta al Servicio de Farmacia, se solicita sevoflurano tópico en uso fuera de ficha técnica, para aplicar el protocolo aprobado en Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, tras la inclusión del consentimiento informado en la historia clínica.

El sevoflurano tópico es una terapia fuera de ficha técnica, no estandarizada, que requiere manejo hospitalario y personal entrenado, hasta la fecha ha sido aplicado en pacientes hospitalizados.

El sevoflurano es un hidrocarburo halogenado líquido, que ha mostrado utilidad como analgésico tópico y sobre la cicatrización de heridas. Se han elabo-



rado jeringas precargadas estériles con 10 ml de sevoflurano 100%, de 6 meses de caducidad conservado en nevera (2-8 °C).

A raíz de este caso, se implanta un nuevo circuito de dispensación de sevoflurano tópico a través de mensajería y custodiado en el centro de salud hasta su administración.

Se asumen y comprenden los riesgos del protocolo de sevoflurano tópico, por enfermería de atención primaria durante las curas en domicilio. Extremando las precauciones por el riesgo de inhalación: empleo de mascarilla FFP-2, habitación ventilada y correcta técnica de administración.

Se dispensaron un total de 6 jeringas de 10 ml sevoflurano 100% para 1 mes de tratamiento, la dosis aplicada por cura fue 1 ml de sevoflurano tópico.

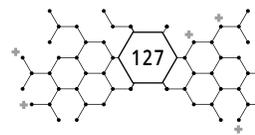
Tras finalizar el tratamiento, se ha reducido el tamaño de la úlcera un 20% de 2 cm<sup>2</sup> a 1,6 cm<sup>2</sup>, aunque no se ha logrado el cierre completo, se ha pasado de clasificación III a clasificación II, según la clasificación de úlceras establecida por la GNEAUPP. La tolerancia ha sido buena, no se ha notificado dolor, ni prurito durante las administraciones.

## DISCUSIÓN

Las heridas y úlceras cutáneas constituyen un problema de salud importante tanto por su prevalencia, como por los costes económicos asociados (2). Además, conllevan un manejo complicado y una gran repercusión en la calidad de vida del paciente.

El manejo del dolor es uno de los puntos más importantes a controlar durante el desbridamiento de la herida. Las opciones terapéuticas más usadas comúnmente son los analgésicos orales (antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, metamizol, tramadol, pregabalina, gabapentina), opioides y cremas analgésicas, con fármacos como lidocaína o prilocaína (3). Aun así, en muchos pacientes el dolor es escasamente controlado, teniendo que recurrir entonces a la colocación de un catéter epidural, o bien realizar curas en quirófano bajo anestesia local o general, aumentando el coste de la cura e incluso la morbilidad del paciente.

El sevoflurano, un derivado halogenado del éter, es un líquido claro, incoloro, volátil, sin aditivos, sin conservantes químicos y no inflamable, de uso como



anestésico general (4). Tradicionalmente, esta familia de anestésicos se ha considerado desprovista de efecto sobre el sistema nervioso periférico (5). Sin embargo, en 2011 Pardo et al., describieron la primera experiencia clínica satisfactoria, irrigando sevoflurano con intención analgésica sobre el lecho de una úlcera vascular dolorosa, lo cual indica que sí existe una acción periférica. (6,7)

En cuanto a la intensidad y duración del manejo del dolor con sevoflurano, el hecho de que habitualmente el dolor se controle de manera casi completa y este control se mantenga por espacio de 10-12 horas, conlleva como ventaja añadida que los pacientes reduzcan el consumo de otros analgésicos (6). Según Lafuente et al. (8), en todos los casos la reducción del dolor fue rápida y duradera. Sin embargo, en nuestro caso, la paciente no ha notificado dolor durante las desbridaciones con la administración de sevoflurano, sin precisar aumento de analgesia.

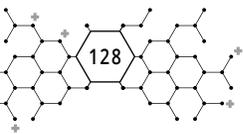
En el estudio desarrollado por Gómez Sánchez et al. (9), el 57,14% de los pacientes consiguieron el alta por curación por parte de la unidad del dolor. Sin embargo, en nuestro caso la úlcera ha reducido su tamaño un 20%, pero no ha cicatrizado. En comparación con el estudio de Gómez Sánchez et al. (9), donde la media del tratamiento con sevoflurano fue de  $5,21 \pm 3,17$  meses, en nuestro caso ha sido de 1 mes, pudiendo justificar los resultados obtenidos. Este mismo estudio (9) describe que, los únicos efectos adversos observados fueron, la aparición de prurito en los bordes de la herida e irritación de la piel circundante, en contraste, la paciente de nuestro estudio no ha manifestado prurito.

Conclusión (contribución del farmacéutico al caso): Máximo 1500 caracteres, los aspectos en los que ha contribuido el farmacéutico se expondrán en forma de ítems precedidos de guion "-".

La utilización de sevoflurano tópico, ha mostrado ser una alternativa para la reducción de úlceras y del dolor, en pacientes con úlceras por presión dolorosas. El papel del farmacéutico ha sido clave en el diseño de un circuito seguro de dispensación, conservación y administración de sevoflurano tópico.

La contribución del farmacéutico al caso ha consistido en:

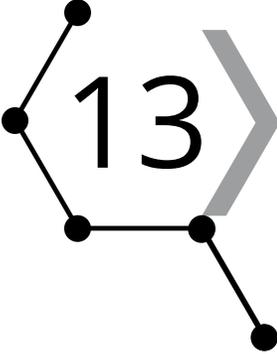
- La elaboración de un informe para la dispensación de sevoflurano en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica y tramitación de su autorización por parte del Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital.
- La elaboración de un protocolo de dispensación de sevoflurano tópico.



- La elaboración de la fórmula magistral de sevoflurano tópico en la campana de flujo laminar de la Sala Blanca del Servicio de Farmacia.
- Proporcionar la información necesaria al personal de enfermería de atención primaria, para una correcta conservación y administración del fármaco, e informar sobre las precauciones de uso al tratarse de un anestésico con riesgo de inhalación.
- Dispensación de la fórmula magistral.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en términos de efectos secundarios y seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Clasificación-Estadiaje de las Úlceras por Presión. Logroño. 2003.
2. Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. *BMC Health Services Research* 2009;9:115.
3. Imbernón A, Blázquez C, Puebla A, Churruca M, Lobato A, Martínez M, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* [Internet]. 2016;13(5):1060-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12474>
4. SEVORANE. Ficha técnica del producto. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Fecha de la revisión del texto: septiembre de 2010.
5. Koblin DD. Mechanism of action. En: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5.ª ed. Filadelfia, USA: Churchill Livingstone; 2000. p. 48-73.
6. Fernández-Ginés FD, Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Sevoflurano tópico: una experiencia galena. *Farm Hosp*. 2021;45(5):277-81
7. Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y Cicatrización*. 2011; 6:46-9.
8. Lafuente-Urrez RF, Gilaberte Y. Sevoflurano, ¿una alternativa en el tratamiento de las úlceras vasculares? *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2014;105(2):202-3 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.02.010>



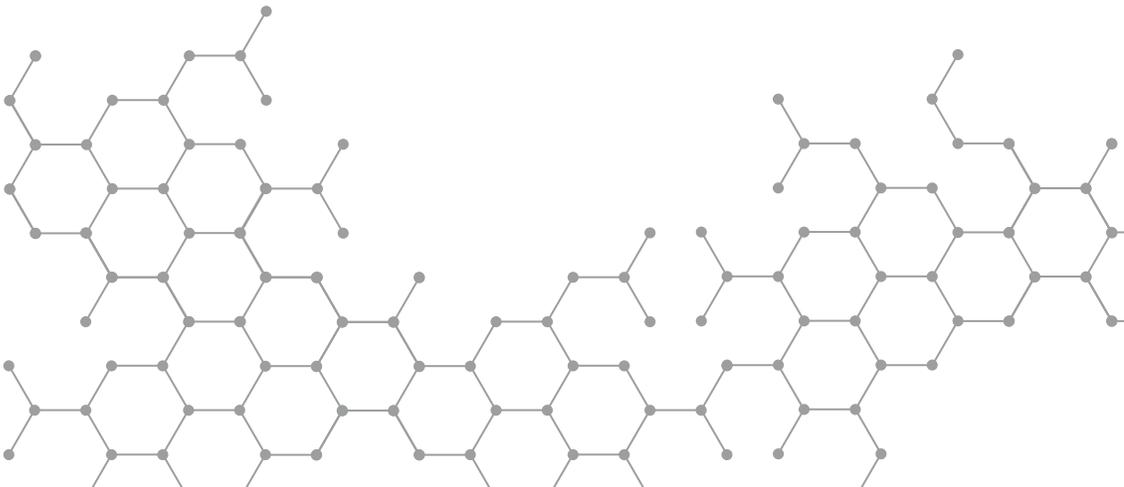
# 13 CASO CLÍNICO

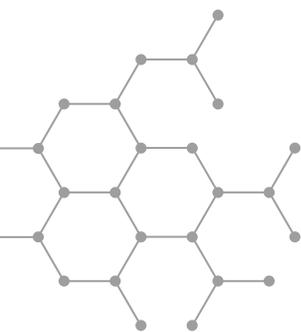
## UROPATÍA OBSTRUCTIVA POR “FUNGUS BALL”: PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN SU MANEJO

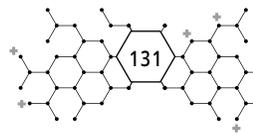
Autores: Añez Castaño, R; Fernández-Villacañas Fernández, P.

Revisor/a: Meroño Saura, M.A.

**Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.**







# 13 CASO CLÍNICO

## UROPATÍA OBSTRUCTIVA POR “FUNGUS BALL”: PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN SU MANEJO

Autores: Añez Castaño, R; Fernández-Villacañas Fernández, P.

Revisor/a: Meroño Saura, M.A.

**Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.**

PALABRAS CLAVE: fungus ball, Anfotericina B deoxicolato

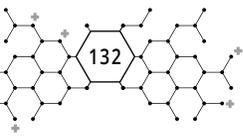
### RESUMEN

Las “fungus ball” son elementos patológicos infrecuentes y raramente descritos en pacientes adultos. En nuestro caso, presentamos una paciente con antecedentes de infecciones del tracto urinario de repetición y múltiples manipulaciones endourológicas en las que se detectaron por casualidad “fungus ball” durante una cirugía programada para eliminar litiasis renales. Para su manejo terapéutico, se decidió en consenso con el servicio de urología el tratamiento sistémico con fluconazol e irrigaciones con anfotericina B deoxicolato, medicamento extranjero sin indicación para dicho diagnóstico. El servicio de farmacia diseñó los protocolos de preparación y administración. El tratamiento no eliminó el foco de la infección por lo que se tuvo que reintervenir quirúrgicamente a la paciente para eliminar los restos de conglomerados fúngicos resolviéndose así la infección.

### ANTECEDENTES

Mujer de 27 años.

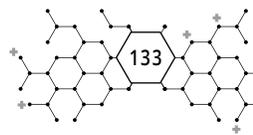
— Operada a los 4 años de pieloplastia izquierda con pielolitectomía por lumbotomía, infecciones de orina recurrentes y litiasis renales que arrastra hasta la actualidad.



- G3A2. Último 10/2022.
- Portadora de catéter doble J en riñón izquierdo desde 2021 por episodio de pielonefritis enfisematosa.
- Múltiples episodios de calcificación de catéter y posteriores sepsis por litiasis obstructivas.
- Cirugía retrógrada intrarrenal izquierda (RIRS) con retirada y recolocación del catéter doble J.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

- RIRS (11/05/2023): Presencia de cálculos ureterales y masas blanquecinas algodonosas sospechosas de bolas fúngicas parcialmente calcificadas.
- Biopsia material renal (12/05/2023): Material proteináceo acelular, con calcificaciones focales y presencia de esporas PAS positivas.
- Cultivo positivo para *Enterococcus Faecium* sensible a nitrofurantoína (12/05/2023)
- Analítica general (14/05/2023)
  - o Cálculos urinarios: aspecto arenoso, color marfil, consistencia blanda y composición de carbonato de apatita con oxalato cálcico
  - o Hemograma: neutrofilia  $13,2 \times 10^3/\text{mL}$  (1,8 – 8,0) con linfopenia  $0,6 \times 10^3/\text{mL}$  (1,0 – 4,8) y ligera disminución de la hemoglobina 11,2 g/dL (11,7 – 16,1)
- RX 25/05/23: persiste leve calcificación en riñón y uréter distal
- TC 29/05/2023: Catéter doble jota izquierdo normoinserido con extremo proximal en pelvis renal y extremo distal intravesical. No dilatación ureteral izquierda, aunque persiste dilatación pielocalicial con calcificaciones en cálices, pelvis y de 6 mm en uréter distal izquierdo
- Biopsia material renal (06/06/2023): fragmentos de tejido de coloración parduzca y consistencia blanda, algunos de ellos, mientras que otros presentan una consistencia dura, que agrupados miden 2,5 x 2,5 cm: Con la técnica de PAS no identifican claramente hifas ni esporas micóticas



## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

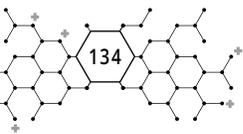
- Ingreso programado para realización de RIRS en contexto de litiasis renal y uretral.
- Detección casual: “fungus ball” renal izquierdo

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Tratamiento crónico: Levotiroxina 50 mg.
- Tratada en múltiples ocasiones con antibióticos y antifúngicos por infecciones del tracto urinario de repetición.
- Durante el ingreso: cefuroxima 1500mg (Fecha inicio (FI):10/05/2023 Fecha fin (FFIN): 16/05/2023) hasta recibir los resultados del antibiograma del *E. faecium*, cuando se cambió a nitrofurantoína 50 mg oral (FI:16/05/2023 FFIN: 07/06/2023)
- Tratamiento “fungus ball”: Fluconazol 400 mg una vez al día intravenoso (FI: 11/05/2023 FFIN: 07/06/2023).
- Amfotericina B deoxicolato (AmB), 50 mg diluida en 500 ml de Agua para irrigación (API), instilada por lavado continuo a través de la nefrostomía (FI: 18/05/2023; FFIN: 04/06/2023),
- Nefrolitotomía percutánea izquierda (5/06/2023): limpieza de las cavidades renales con el fin de eliminar los restos de conglomerados algodonosos.
- Tratamiento al alta: Fluconazol 400 mg cada 24 horas hasta retirada del catéter doble J (FI: 08/06/2023 FFIN: 29/06/2023)

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente que, tras la resolución de su embarazo, ingresa de forma programada para cirugía RIRS izquierda debido a sus antecedentes urológicos de litiasis e hidronefrosis. Durante la intervención, se realiza una revisión de la pelvis y cálices renales objetivándose masas blanquecinas sospechosas de bolas fúngicas que se laserfragmentan en sus segmentos más calcificados, siendo imposible la



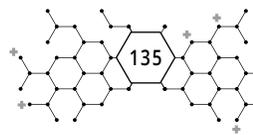
disolución total debido a su consistencia algodonosa. Se extraen muestras confirmando el diagnóstico de “fungus ball” por anatomía patológica.

Tras revisar la bibliografía (1–5), se le da la opción a la paciente de recibir el alta con tratamiento domiciliario con fluconazol e incluirla en la lista de espera para nefrolitotomía percutánea (NLP) o ingresar para recibir, además de fluconazol, AmB y valorar posteriormente la NLP. La paciente decide ingresar y se inicia el tratamiento con fluconazol 400 mg intravenoso. Una semana después, inicia tratamiento con AmB 50 mg tras adquirirla a través de la plataforma de medicamentos en situaciones especiales, administrándose mediante lavado continuo por nefrostomía. Dado que las “fungus ball” no se resuelven con el tratamiento con AmB, se procede a NLP, eliminando algunos fragmentos cálculosos presentes en uréteres y realizando una limpieza quirúrgica de las cavidades renales, extrayendo con cestilla los conglomerados fúngicos. Dado que el post-operatorio es favorable, es dada de alta el día de la intervención, completando tratamiento antifúngico con fluconazol 400 mg oral hasta la revisión a las tres semanas en la que se retira el catéter doble J izquierdo, sin objetivarse hidronefrosis, aunque sí litiasis en los grupos caliciales inferiores sin presencia de las mismas en el uréter.

## DISCUSIÓN

La presencia de “fungus ball” en el adulto es una complicación urológica infrecuente. Estas masas fúngicas obstructivas se forman cuando las hifas se aglutinan alrededor de un núcleo de tejido necrótico, hebras mucosas, restos de suturas quirúrgicas y/o material litiásico. El esquema terapéutico actual incluye la extracción endoscópica, el tratamiento con antifúngicos iv u oral y la derivación urinaria a través de nefrostomía o catéter ureteral que permita los lavados continuos con AmB(2).

En nuestro caso, ante la naturaleza asintomática de la infección y la ausencia de candiduria en las muestras tomadas, el diagnóstico se hizo de manera casual gracias a la RIRS programada practicada para la litotricia de los cálculos ureterales. La paciente tenía antecedentes de formadora crónica de cálculos con múltiples sesiones de nefrolitotomía y manipulaciones endourológicas, por lo que la clínica compatible y las imágenes obtenidas de la RIRS permitieron el diagnóstico, confirmando con anatomía patológica.



Durante la propia intervención, se procede a la eliminación de los fragmentos. Tras esta intervención inicial y dada la imposibilidad de eliminación total de las masas fúngicas debido a su consistencia algodonosa, para prevenir la diseminación, se inició tratamiento intravenoso con fluconazol 400 mg una vez al día, de primera elección en infecciones fúngicas del tracto urinario ya que se excreta en orina en su forma activa y alcanza concentraciones por encima de la CMI en el caso de *C.albicans* en orina(2).

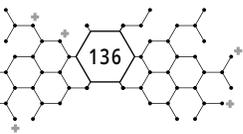
Tras la revisión de la bibliografía disponible, limitada principalmente a casos y series de casos, se plantean el tratamiento antifúngico por irrigación a través de nefrostomía con fluconazol, anidulafungina, caspofungina o AmB (2,6–8). Tras evaluar las opciones, se consensua con el Servicio de Urología iniciar tratamiento con AmB. Inicialmente se solicita anfotericina B liposomal, ya que está disponible en el hospital, sin embargo, la utilización de anfotericina B lipídica está desaconsejada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por su mala penetración en riñón(2).

El inicio del tratamiento con AmB se retrasó una semana, tiempo requerido para hacer el informe de indicación fuera de ficha técnica y tramitar la adquisición de la medicación a través de la plataforma de medicación en situaciones especiales, ya que se trata de una medicación no incluida en la guía farmacoterapéutica del hospital además de ser medicación extranjera. Debido a los problemas de desabastecimiento, la paciente recibió dos presentaciones distintas del fármaco.

En la bibliografía describen diferentes formas de elaboración del medicamento, valorando la dilución con glucosado, NaCl 0,5% o agua para inyección (2,4). Tras la revisión, se decidió diluir en agua para irrigación, otorgándole una estabilidad de 24 horas a temperatura ambiente y una semana en el frigorífico, conservándola en ambos casos protegida de la luz solar. Tras un ciclo de 18 días se reinterviene a la paciente para limpiar los restos de aglomerados fúngicos remanentes en el cáliz renal y recolocar el catéter doble J.

## CONCLUSIÓN

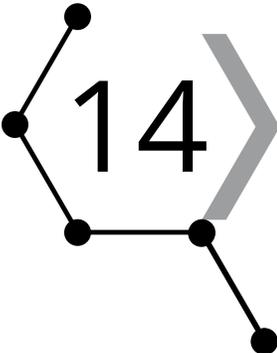
- Revisión de la bibliografía disponible sobre el tratamiento de “fungus Ball”. Acuerdo con el Servicio de Urología de iniciar tratamiento con AmB.



- Tramitación a través de la plataforma medicamentos en situaciones especiales de la solicitud de tratamiento individualizado con AmB, con indicación fuera de ficha técnica, adjuntando documentación justificativa. Valoración de alternativas en caso de desabastecimiento.
- Diseño de protocolo de elaboración en el programa Farmis® y elaboración en la cabina de flujo laminar horizontal del Servicio de Farmacia.
- Revisión de la estabilidad de la mezcla y del protocolo de administración, consensuado con el Servicio de Urología y enfermería de planta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Mar;28(1):61–74.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
3. Bokenkamp A, Schilperoort JV, de Wall LL, van der Horst HJR. Amphotericin B irrigation for candida bezoar: a word of caution. *Pediatr Nephrol.* 2017 May;32(5):901.
4. Tan WP, Turba UC, Deane LA. Renal fungus ball: a challenging clinical problem. *Urologia.* 2017 Apr 28;84(2):113–5.
5. Burgués Gasió JP, Alapont Alacreu JM, Oliver Amorós F, Benedicto Redón A, Boronat Tormo F, Jiménez Cruz JF. Pyeloureteral fungus ball in patients with urinary lithiasis. Treatment with ureterorenoscopy. *Actas Urol Esp.* 2003 Jan;27(1):60–4.
6. Drew RH, Perfect JR. Conventional Antifungals for Invasive Infections Delivered by Unconventional Methods; Aerosols, Irrigants, Directed Injections and Impregnated Cement. *J Fungi (Basel).* 2022 Feb 21;8(2):212.
7. Tuon FF, Amato VS, Penteado Filho SR. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection--systematic review with meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2009 Nov;13(6):701–6.
8. Praz V, Burruni R, Meid F, Wisard M, Jichlinski P, Tawadros T. Fungus ball in the urinary tract: A rare entity. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(1–2):E118–20.



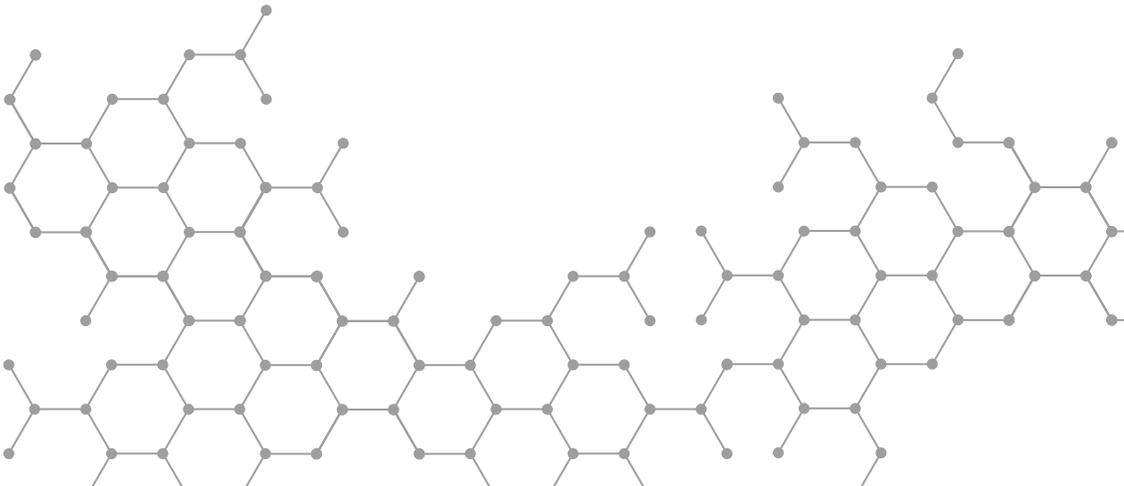
# 14 CASO CLÍNICO

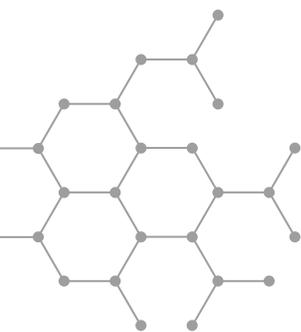
## TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB EN EPISTAXIS DE REPETICIÓN POR SINDROME DE RENDU-OSLER-WEBER

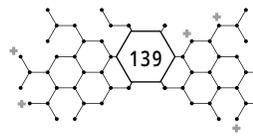
Autores: Ramón Pérez, M; Villa Carpes, J.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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







# 14 CASO CLÍNICO

## TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB EN EPISTAXIS DE REPETICIÓN POR SINDROME DE RENDU-OSLER-WEBER

Autores: Ramón Pérez, M; Villa Carpes, J.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

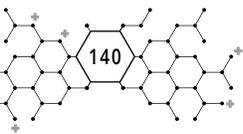
**PALABRAS CLAVE:** Rendu-Osler-Weber, telagientacsia hemorrágica hereditaria, epistaxis, bevacizumab.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

### RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 64 años diagnosticado de enfermedad de Rendu-Osler-Weber (ROW) con 18 años que sufre episodios de sangrado continuos con anemia ferropénica secundaria. En los últimos 6 meses el paciente sufrió epistaxis severas de repetición bilateral de al menos 2-3 episodios semanales y algún episodio de sangrado digestivo por lo que precisó de transfusiones de concentrados de hematíes (CH). El paciente recibió diversos trata-



mientos para la epistaxis tanto locales como sistémicos, siendo refractario a todos ellos. Ante la mala calidad de vida del paciente por imposibilidad de realizar ejercicio y cualquier esfuerzo sin sufrir episodios de sangrado se decidió iniciar terapia biológica con bevacizumab intravenoso (IV) como indicación recogida fuera de ficha técnica, con el que se logró una notable disminución de los episodios de sangrado y una mejora en la calidad de vida del paciente.

## ANTECEDENTES

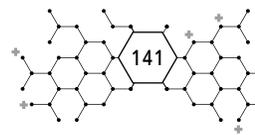
Hombre de 64 años sin alergias conocidas, con antecedentes familiares de ROW, diagnosticado de ROW a los 18 años con variante patogénica en heterocigosis en gen ACVRL1. Clínicamente presenta epistaxis de repetición bilateral semanal y anemia ferropénica secundaria desde hace 6 meses. Además, presenta afectación hepática y pancreática, así como angiodisplasia gástrica con sangrado digestivo y otras patologías vasculares.

Para la epistaxis ha recibido tratamiento con escleroterapia local, tratamiento hormonal, antifibrinolíticos sistémicos y propranolol tópico sin mejoría. Además, ha requerido de numerosas transfusiones de hematíes, tratamiento con hierro IV periódico y hierro oral para controlar la anemia.

El paciente es incapaz de realizar vida normal, requiriendo de ayuda para algunas actividades, careciendo de independencia y calidad de vida.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

- En relación a las pruebas analíticas se midió la media de la concentración de hemoglobina (Hb) y ferritina en sangre en los seis meses previos a bevacizumab y seis meses posteriores al inicio del mismo.
- Por otro lado, se contabilizó el número de transfusiones de concentrado de hematíes requeridos en los seis meses previos y los seis meses posteriores al inicio del tratamiento biológico.
- Se contabilizó el número de episodios de epistaxis con abundante sangrado, que no cesaba tras taponamiento superior a 10 minutos, sufridos a la semana durante los seis meses previos y los seis meses posteriores al tratamiento.



	Pre- Bevacizumab	Post-Bevacizumab
Hb (g/dL)	8,5	9,2
Ferritina (ng/mL)	35	27
Nº Concentrados de hematíes	4	-
Episodios de epistaxis semanal	2,5	-

— Respecto a pruebas de imagen:

Arteriografía diagnóstica: múltiples malformaciones vasculares en ambas fosas nasales con aportes arteriales procedentes desde ramas de ambas arterias maxilares internas. múltiples malformaciones vasculares extracraneales (cuero cabelludo, pabellones auriculares, parótida derecha) con aportes dependientes de ramas arteriales de ambas arterias temporales superficiales auriculares y arteria occipital derecha.

Gastroscopia: Mucosa gástrica con patrón en empedrado sugestivo de gastropatía hipertensiva, punteado petequeal difuso y angiectasia en incisura y cuerpo. Lago gástrico con restos hemáticos coagulados escasos.

Angio TAC: Hematoma subdural crónico frontal derecho, sin signos de resangrado agudo, que condiciona herniación subfalciana, colapso parcial del sistema ventricular ipsilateral y borramiento de surcos.

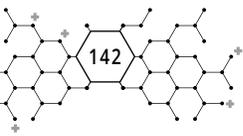
## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

### PRINCIPAL:

- Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
- Anemia ferropénica crónica secundaria.

### SECUNDARIO:

- Angiodisplasia gástrica e intestinal.
- Hipoacusia perceptiva bilateral.
- Hematoma subdural crónico frontoparietal derecho.
- Angiomas.
- Hipertensión pulmonar.



- Monoartritis de rodilla derecha.
- Perforación del tabique nasal secundaria a infiltración.

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Para reducir los episodios de epistaxis se recurrió a:

- Bazedoxifeno 20 mg/ día vía oral.
- Ácido tranexámico 500 mg/día vía oral.
- Propranolol tópico nasal una vez cada 3 meses.
- Infiltración local de polidocanol.
- Láser en mucosa nasal.
- Bevacizumab 5 mg/kg cada 14 días, 6 dosis. Posteriormente, 5 mg/kg cada 3 meses hasta completar un año.

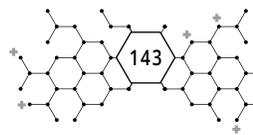
Para los episodios de anemia secundaria:

- Hierro (II) sulfato 105 mg/día vía oral.
- Hierro (III) sacarosa 200 mg IV cada 15 días y posteriormente cada mes.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

El paciente acude a consultas externas de medicina interna refiriendo episodios de epistaxis repetidos con astenia y fatiga debido a anemia secundaria. El paciente se muestra refractario a los distintos tratamientos empleados para controlar el sangrado nasal y refiere imposibilidad para realizar una vida normal e independiente. Las infiltraciones locales redujeron los episodios de forma significativa, pero la necesidad de varias infiltraciones produjo perforación del tabique nasal por lo que fue imposible continuar con tratamiento local. Ante las pocas alternativas terapéuticas se plantea terapia con anti-VEGF y, tras solicitud y posterior autorización, se inicia tratamiento con bevacizumab.

En los 30 días posteriores a la primera administración se requirió de hierro intravenoso en una ocasión. El paciente refirió algunos episodios de epistaxis de menor intensidad a medida que pasaban las semanas.



En los 6 meses posteriores al inicio de tratamiento biológico la concentración en sangre de Hb aumentó ligeramente, la concentración de ferritina se mantuvo estable, los episodios de epistaxis fueron muy escasos y leves; y no se requirió de transfusiones de concentrados de hematíes ni hierro intravenoso. El paciente refirió sentirse menos fatigado y con capacidad para desarrollar actividades cotidianas con independencia.

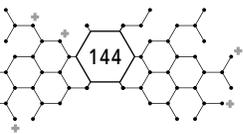
Recibió la última dosis de bevacizumab en junio de 2023. Hasta el momento no ha presentado ningún episodio de epistaxis severo, presenta valores de hemoglobina de 13,5 g/dL en sangre y una ferritina de 60 ng/mL, refiriendo haber mejorado de forma muy significativa su calidad de vida.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de ROW o también llamada telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por telangiectasia cutánea y mucocutánea, y malformaciones viscerales arteriovenosas que podrían afectar a numerosos órganos incluyendo pulmón, tracto gastrointestinal, cerebro e hígado (1). La patología está asociada con dos genes: ENG y ACVRL1 (2).

Con una prevalencia de un caso cada 5.000 personas, la enfermedad de ROW es clasificada como un trastorno hemorrágico poco común a pesar de ser el segundo trastorno hemorrágico hereditario más común en el mundo (3). La afectación de las mucosas conduce a episodios de epistaxis recurrentes y hemorragia intestinal crónica con una consiguiente anemia grave por deficiencia de hierro que, a menudo, requiere de transfusiones de concentrado de hematíes (4).

El tratamiento actual para la epistaxis en ROW incluye la transfusión de glóbulos rojos e infusión de hierro para tratar la anemia, así como procedimientos hemostáticos nasales y endoscópicos locales para reducir los síntomas del sangrado. Las terapias hemostáticas sistémicas no específicas, como los agentes antifibrinolíticos, tienen un beneficio limitado. Lo más importante es que ninguna de estas modalidades aborda la fisiopatología pro angiogénica subyacente, es por eso que parece interesante la búsqueda de nuevos tratamientos dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (5).

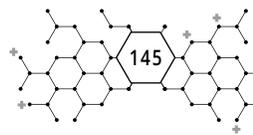


Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. Está indicado para carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con fluoropirimidinas, como primera línea en cáncer de mama metastásico combinado con paclitaxel o capecitabina, como primera línea en cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante junto a terapia basada en platino; como primera línea en cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no reseccable, metastásico o recidivante con EGFR+ junto erlotinib; como primera línea en cáncer de células renales avanzado y/o metastásico junto con interferón alfa-2a; para cáncer de avanzado de ovario, trompa de falopio o peritoneal primario junto con carboplatino y gemcitabina/paclitaxel; y para el carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico combinado con paclitaxel y carboplatino/toptecán (6).

La utilización de este fármaco se basó en un estudio internacional, multicéntrico en el que se incluyeron a 257 pacientes con HHT tratados con bevacizumab por epistaxis, sangrado gastrointestinal o ambos con una mediana de 11 infusiones de tratamiento. 175 pacientes recibieron bevacizumab para epistaxis mostrando una reducción clínicamente significativa en el 92% de los pacientes y una reducción significativa de la mediana de la escala de severidad respecto a los valores basales, lo que supuso un beneficio clínico para los pacientes (7).

## CONCLUSIÓN

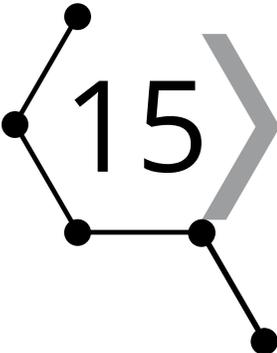
- Búsqueda bibliográfica de tratamiento biológico seguro y eficaz.
- Informe de solicitud de autorización del uso fuera de ficha técnica de bevacizumab en esta indicación.
- Preparación de bevacizumab en condiciones de asepsia (cabina de flujo laminar).
- Validación del tratamiento farmacoterapéutico durante el ingreso para la administración de bevacizumab comprobando dosis, frecuencia, concentración y tiempo de infusión.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en términos de seguridad y efectos secundarios.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9):948-55. doi: 10.1001/jama.2012.250
2. Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, Frazer ZC, Megy K, Bernabeu-Herrero ME, et al. Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood*. 2020 Oct 22; 136(17):1907–18
3. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):888–95
4. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope*. 2010 Mar 22;120(4):838–43.
5. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Dec 15;173(12):989–1001
6. Ficha técnica. AYBINTIO 25 MG/ML. CIMA AEMPS. [Internet]. [Consultado 15 de octubre de 2023] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201454001/FT\\_1201454001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201454001/FT_1201454001.html)
7. Hanny Al-Samkari, Raj S. Kasthuri, Joseph G. Parambil, Hasan A. Albitar, Yahya A. Almodallal, Carolina Vázquez, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2020 Jul 16; 106(8):2161–9.





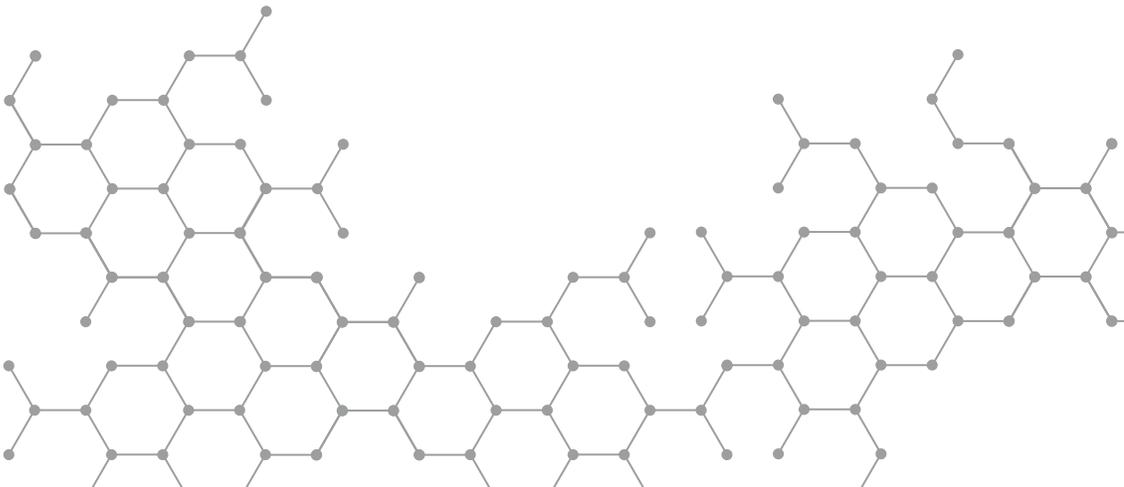
# 15 CASO CLÍNICO

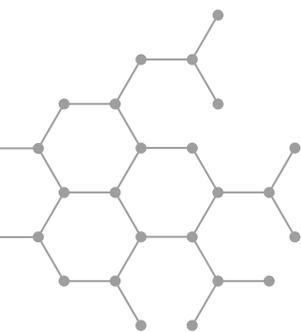
## MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA REFRACTARIO A TRATAMIENTO

Autores: Fernández-Villacañas Fernández, P; Añez Castaño, R.

Revisores: García Coronel, M; Meroño Saura, M.A.

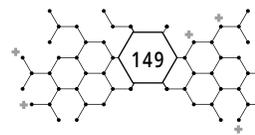
**Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.**







# 15 CASO CLÍNICO



## MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA REFRACTARIO A TRATAMIENTO

Autores: Fernández-Villacañas Fernández, P; Añez Castaño, R.

Revisores: García Coronel, M; Meroño Saura, M.A.

**Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.**

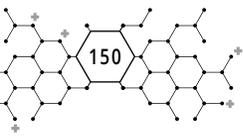
PALABRAS CLAVE: cáncer de próstata, apalutamida, efecto adverso, interacción.

### ASPECTOS ÉTICOS

Declaración de confidencialidad/consentimiento informado

### ANTECEDENTES

Paciente con hipertensión arterial (HTA), cardiopatía hipertensiva y dislipemia (DLP) que fue diagnosticado de Cáncer de Próstata (CP) en 2009 (PSA: 42; Gleason 4+3) y recibió radioterapia (RT) y terapia de deprivación androgénica (TDA) con leuprorelina y bicalutamida hasta alcanzar Nadir 0, suspendiéndose entonces el tratamiento. Tras mantenerse con cifras estables de PSA durante varios años, en julio de 2014 comienza a subir hasta 2017 produciéndose una recaída bioquímica con estudio de expansión negativo. En ese año se reinicia de nuevo TDA hasta enero de 2019 alcanzando un PSA: 0,94 ng/ml. En las posteriores revisiones el PSA va en aumento hasta que en diciembre de 2021 llega a 10.87 ng/ml por lo que se inicia TDA. En junio de 2022 se inicia la fase OFF. En diciembre el PSA asciende a 33 ng/ml y se solicita gammagrafía ósea y TC. En enero de 2023 se detecta metástasis por lo que se inicia TDA. Cuando finalizara bicalutamida, iniciaría apalutamida (APA).



## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Cuando se diagnostica de CPHS M1 a y b (en **dic 2022**), en analítica se objetiva:

PSA: 33,1 ng/ml (0-4)

Testosterona: 0.11 ng/ml (2,4-9,05)

TC: Adenopatías retroperitoneales paraaórticas izquierdas y una en cadena ilíaca común izquierda con aumento significativo del tamaño respecto a estudio previo. Lesiones blásticas óseas de nueva aparición en columna dorso-lumbar en 6º arco costal izquierdo y 4º arco costal derecho, altamente sospechosas de metástasis dentro del contexto. Hallazgos sospechosos de progresión tumoral.

Gammagrafía ósea (20/12/22): Exploración gammagráfica compatible con enfermedad metastásica ósea diseminada, en progresión respecto a estudio previo de septiembre 2021.

Previo al inicio de APA (**feb 2023**):

PSA: 20,4 ng/ml

Testosterona: <0,1 ng/ml

Previo al inicio de ABI (**julio 2023**):

PSA: 25,4 ng/ml

Testosterona: <0,1 ng/ml.

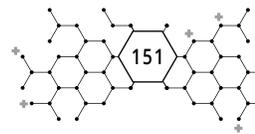
TC: Aumento de tamaño de las lesiones óseas esclerosas presentes en estudio previo y aparición de nuevas lesiones óseas esclerosas en la pala ilíaca derecha, trocánter menor izquierdo y cuerpo vertebral L2. Disminución de tamaño de las adenopatías paraaórticas izquierdas con respecto estudio previo.

**Octubre 23:**

PSA: 58,5 ng/ml

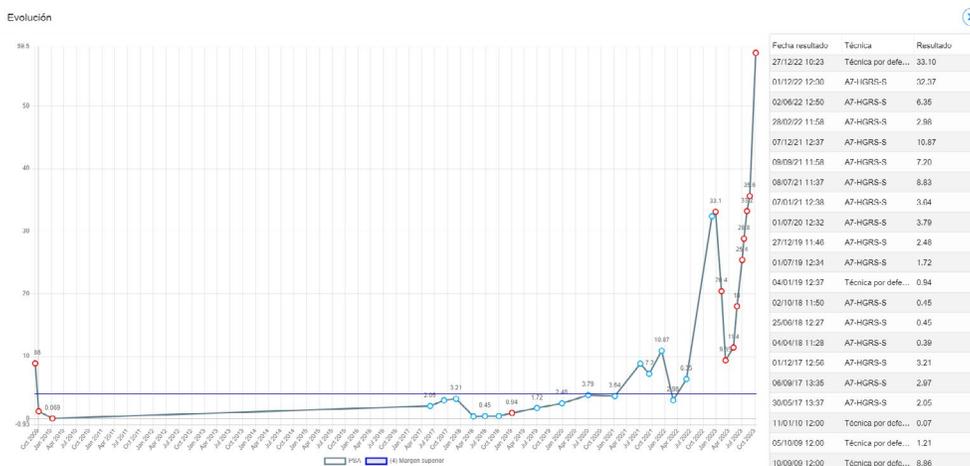
Testosterona: <0,1 ng/ml

TC: Aparición en el 4º arco costal lateral derecho lesión esclerosa con masa de partes blandas asociada de aprox. 3,7 cm de eje mayor. Aparición de nuevas lesiones óseas esclerosas en extremos proximales de ambas clavículas, en



margen anterior del cuerpo vertebral de D4 y margen posterior del cuerpo de D5. Aumento de las lesiones esclerosas visualizadas en múltiples arcos costales bilaterales, y aumento de las lesiones esclerosas descritas en los cuerpos vertebrales dorsales y lumbares.

En la Tabla I se recoge la evolución del PSA del paciente.



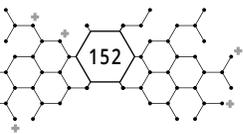
## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico M1 a y b diagnosticado en enero 2023. Actualmente ha evolucionado a cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.

### DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS:

- HTA
- Cardiopatía hipertensiva
- DLP



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El paciente desde la detección de la enfermedad en 2010 ha recibido varios ciclos de tratamiento hormonal con bicalutamida y leuprorelina (en función del PSA), hasta que en febrero de 2023 con diagnóstico de CPHS M1 a y b inicia tratamiento con APA. Posteriormente, por efectos adversos e ineficacia, se hace secuenciación a abiraterona (ABI) + prednisona, que suspende por ineficacia objetivado por aumento del PSA. El paciente iniciará quimioterapia con docetaxel y tratamiento de soporte óseo.

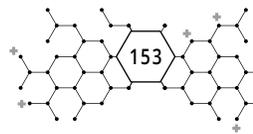
En el momento de iniciar APA, el paciente estaba en tratamiento con:

- Pantoprazol 20mg/24h
- Edoxaban 60mg/24h
- Irbesartan 75mg/24h
- Furosemida 40mg/24h
- Rosuvastatina/Ezetimiba 1 comp/24h
- Betahistina 8mg/12h
- Osvical D
- Decapeptyl semestral

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Debido a la detección en analítica de diciembre de 2022 de un PSA de 33 ng/ml y en el TC aparición de adenopatías y lesiones blásticas óseas de nueva aparición dorso-lumbar, altamente sospechosas de metástasis así como en gammagrafía se detecta actividad ósea diseminada, nos encontramos ante un CPHS metastásico (m1 a y b) que es susceptible a tratamiento con APA. En el momento del inicio del tratamiento, el 15/02, al revisar las interacciones, se detecta que apixabán presenta interacción tipo X con apalutamida, por lo que no pueden ser coadministrados. Por esta razón se sustituye por edoxabán cuya interacción es tipo D, siendo el anticoagulante de acción directa que menor interacción presenta.

La tolerancia comienza siendo buena hasta que en mayo acude por aparición de rash cutáneo que afecta a MMII y tronco, por lo que se inicia dexametasona



oral. A pesar de ello, persiste rash decidiéndose disminución de dosis de APA a la mitad y manteniendo corticoides en desescalada de dosis.

En la revisión de julio se detecta en analítica aumento de PSA y en TC aumento de tamaño de las lesiones óseas previas y aparición de nuevas lesiones. Dados estos resultados, nos encontramos ante progresión serológica y radiológica de la enfermedad, decidiéndose secuenciación a ABI + prednisona, que inicia en julio.

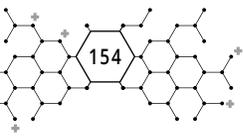
El paciente refiere tolerar mejor ABI que APA pero en analítica de control de octubre se detecta una subida del PSA a 58,5 ng/ml, por lo que se suspende ABI. Se comenta caso con oncología, ya que dado el buen estado general del paciente podría ser candidato a quimioterapia. Tras ser valorado por oncología, se decide tratamiento de segunda línea con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv cada 21 días x 3-6 ciclos y mantener prednisona 10 mg/día. El paciente se encuentra pendiente de iniciar quimioterapia.

## DISCUSIÓN

El CP es uno de los principales problemas de salud de la población masculina. Su frecuencia aumenta con la edad: un 90% de casos se diagnostican en mayores de 65 años. La etiología no está demasiado clara, aunque se sabe que tiene relación con exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos.

Es el más frecuente entre los hombres en España y el segundo más frecuente globalmente. Se trata de uno de los cánceres que tiene mayor supervivencia relativa a los 5 años (84,6%). Esto se debe probablemente a que la mayoría de los pacientes se diagnostican mediante cribado por niveles de PSA y en fases localizadas de la enfermedad (1).

Las guías clínicas europeas establecen que los pacientes con enfermedad localizada, sin metástasis detectables mediante las pruebas de imagen convencionales, tienen un riesgo alto de recaída si presentan un estadio TNM ≥ T2c, una puntuación en la escala de Gleason 8-10 o un PSA >20 ng/ml (2). El tratamiento recomendado para estos pacientes es radioterapia (RT) radical con TDA, y en casos seleccionados prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica. En pacientes que rechazan tales tratamientos o que no pueden



recibirlos, se recomienda TDA si existen síntomas, PSA > 50 ng/ml o tiempo de duplicación de PSA (PSADT) < 12 meses; en el resto de los casos se recomienda observación (1).

Se ha observado, que aproximadamente un 20-40% de los pacientes con CP, después de un tratamiento radical, pueden presentar recaída bioquímica. Si esta recaída no se acompaña de metástasis a distancia y no está indicado el tratamiento local de rescate, se recomienda tratar con TDA (principalmente si existen síntomas o factores desfavorables como Gleason  $\geq 8$  o PSADT  $\leq 1$  año tras prostatectomía o intervalo libre de progresión bioquímica  $\leq 18$  meses tras RT (3).

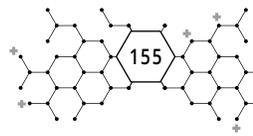
En la actualidad las opciones de tratamiento en CPHSm van más allá de la TDA sola. Estudios realizados proporcionan evidencia de un aumento en la supervivencia con la combinación de quimioterapia (QT) con docetaxel y TDA en pacientes con CPHSm en comparación con TDA solo. Además, otros estudios muestran que la adición de ABI y prednisona a dosis bajas a la TDA fue efectiva para prolongar la supervivencia global frente a TDA sola en pacientes con CPHSm con diagnóstico de alto riesgo. Más recientemente apalutamida y enzalutamida han sido autorizados en Europa en combinación con TDA (1)

Tal y como se expone en el caso, el paciente fue tratado inicialmente con RT y en los años posteriores ha ido recibiendo tratamiento con TDA en función de la evolución del PSA. En el momento del diagnóstico de CPHSm se inició tratamiento con APA como tenemos posicionado en el hospital. Debemos conocer que la reacción adversa que sufrió el paciente, erupción cutánea, está descrita en la ficha técnica (4) del medicamento como muy frecuente.

La modificación que se llevó a cabo de la terapia anticoagulante presenta gran importancia, debido a la interacción existente entre apixabán y APA, ya que esta es un inductor potente del CYP3A4 y la glicoproteína P, por lo que la concentración de apixabán podría haberse visto reducida, aumentando el riesgo de posibles eventos trombóticos.

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

— Validación del tratamiento farmacológico al inicio del mismo, asegurando que se adecuaba al Documento de Consenso sobre el Uso de Fármacos de Alto



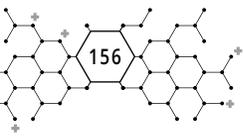
Impacto en el Tratamiento del Cáncer de Próstata y al posicionamiento interno en el hospital.

- Explicación al paciente la forma de administración del tratamiento así como los posibles efectos adversos.
- Revisión de las interacciones con el tratamiento crónico del paciente, detectando APA con apixabán tipo X (contraindicado) que requirió cambio a edoxabán, ya que es el único anticoagulante de acción directa que no está contraindicado con APA. Se recomendó monitorización cercana del paciente ya que la interacción existente es de tipo D. Además al inicio de ABI, se detecta una interacción tipo C con rosuvastatina (las concentraciones de esta pueden disminuir) que requiere monitorización. Se contacta con el médico de atención primaria y al objetivar cifras de colesterol estables, decide suspender tratamiento y realizar controles rutinarios.
- Además se notificó el efecto adverso producido por APA en la página de “Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de Uso Humano”.

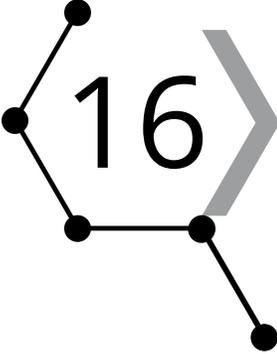
Podemos concluir la labor fundamental que realizan los farmacéuticos del área de consultas externas en el inicio de los tratamientos de dispensación hospitalaria, explicando la forma de administración de estos, así como su conservación y posibles efectos adversos. Además, tal y como vemos en el caso, la detección de interacciones con el resto de medicación concomitante ayuda a la optimización del tratamiento del paciente. Todo ello contribuye a que los tratamientos sean individualizados a las necesidades de cada paciente, lo que ayuda en la adherencia y correcta administración de los medicamentos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Murcia C de SR de. Murciasalud. Documento de consenso sobre el uso de fármacos de alto impacto en el cáncer de próstata [Internet]. [cited 2023 Nov 1]. Available from: [http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar\\_publicacion&id=2949&idsec=88](http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2949&idsec=88)
2. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77.



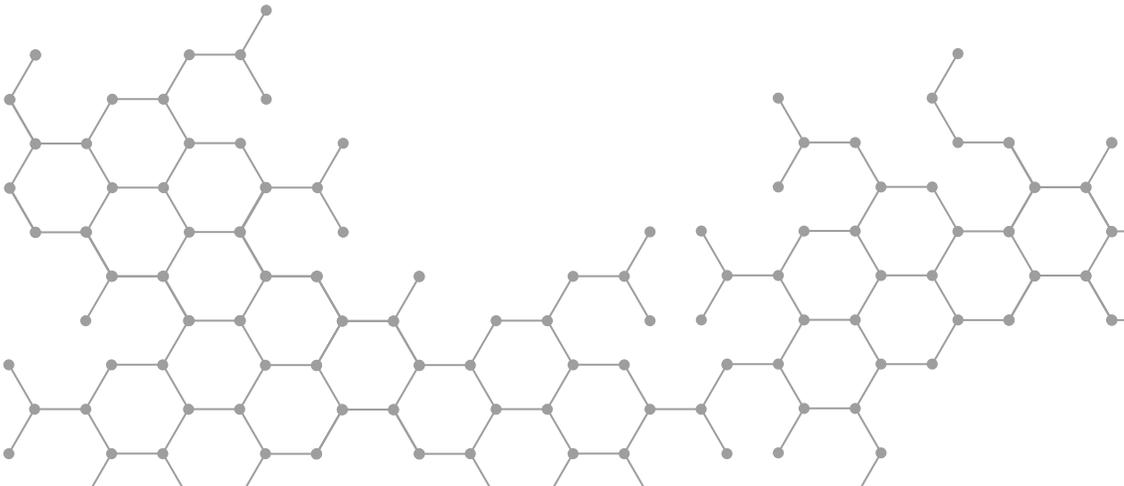
3. Uroweb - European Association of Urology [Internet]. [cited 2023 Nov 1]. EAU Guidelines on Prostate Cancer - Uroweb. Available from: [https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer#6\\_3](https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer#6_3)
4. :: CIMA :: FICHA TECNICA ERLEADA 60 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2023 Nov 1]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181342001/FT\\_1181342001.html#4.8](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181342001/FT_1181342001.html#4.8)

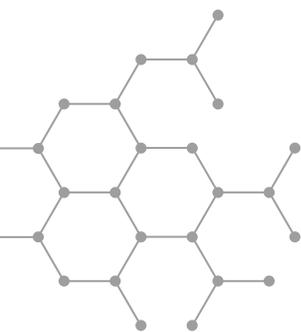


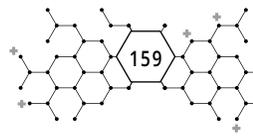
# 16 CASO CLÍNICO

## EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTE CON INFECCIÓN MULTIRRESISTENTE

Autores: Martínez Orea, A; Guillén Díaz, M.  
Revisores: García Motos, C; Nájera Pérez, M.D.  
**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.**







# 16 CASO CLÍNICO

## EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTE CON INFECCIÓN MULTIRRESISTENTE

Autores: Martínez Orea, A; Guillén Díaz, M.

Revisores: García Motos, C; Nájera Pérez, M.D.

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

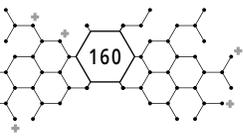
PALABRAS CLAVE: Multirresistencia, ceftazidima, avibactam, terapia combinada.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado la Ley Orgánica 3/2018, de 5 diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de derechos digitales, 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.

### RESUMEN

Paciente que acude a la puerta de Urgencias (URG) por disnea, astenia y sensación distérmica. Durante su estancia en observación no refiere mejoría, mantiene una saturación del 83% y fiebre de 38,8°C, por lo que acude UCI a su valoración, y se decide ingreso en la unidad. La estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante un período prolongado conlleva desafíos y problemas potenciales para los pacientes, como: debilidad muscular, problemas nutricionales, infecciones nosocomiales... Todos estos problemas, sumados a su



mal estado nutricional, estuvieron relacionados con la larga estancia de nuestra paciente, y la dificultad en su manejo.

## ANTECEDENTES

Paciente mujer de 64 años de 36 kg. Alergia a betalactámicos y codeína. Fumadora de 10 cigarrillos al día. No hipertensión, no diabetes ni dislipemia. Diagnosticada de EPOC fenotipo enfisematoso con alteración leve de flujo aéreo en 2021 por Neumología y en junio de 2020 de carcinoma epidermoide de canal anal estadio IIB (T3N0M0).

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA

La noche previa al ingreso, la familia la encuentra asténica, disneica y con sensación distérmica no termometrada. Debido a esta situación la paciente decide acudir a urgencias. A su llegada refiere cifras de TAS=62 mmHg, TAD=35 mmHg, FC= 111 lpm, Tª de 36°C, FR= 28 rpm y palidez cutánea generalizada.

— Exploración física:

Auscultación cardiaca: Rítmica sin soplos ni extratonos.

Auscultación pulmonar: Hipofonesis generalizada.

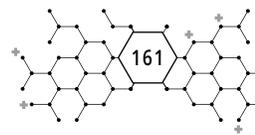
Abdomen: Blando, no doloroso a la palpación difusa, sin signos de irritación peritoneal ni palpación de masas y visceromegalias.

— Datos analíticos fuera de rango al ingreso: Na+=133 mEq/L, Cr=1.6 mg/dl, Ca+=7 mg/dl, PCR=5.70 mg/dl, Procalcitonina=53 ng/ml, Hematíes=3.1 x10<sup>12</sup>/L, Hematocrito=29.5%, Neutrófilos=4.45x10<sup>9</sup>/L, Linfocitos=0.26x10<sup>9</sup>/L.

— Pruebas complementarias:

Rx torax: Aumento de la radiodensidad mal definido en LSD, lo que sugirió consolidación neumónica.

ECG: Ritmo sinusal a 88 lpm, eje normal, QRS estrecho.



## DIAGNÓSTICO

- Sépsis de origen respiratorio.
- Neumonía LSD (Lóbulo superior derecho).

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

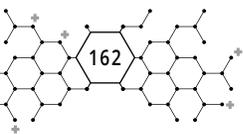
A su llegada a urgencias, la paciente requirió aporte de oxígeno, como soporte manteniendo saturaciones en torno a 93-94%. Se extrajeron hemocultivos y urocultivos, así mismo se realizó una Rx de tórax objetivando infiltrado en lóbulo superior derecho, por lo que se inició antibioterapia empírica con levofloxacino (Cultivo en 03/2020 positivo a *P. aeruginosa*), y sueroterapia.

— Constantes al ingreso en UCI: PA: 92/54 (67) mmHg; FC: 100 lpm; FR: 31 rpm; Sat O<sub>2</sub>: 82 %; T<sup>a</sup>: 35 °C.

En UCI, se continuó la monitorización tanto invasiva como no invasiva. Se inició NA (noradrenalina) a dosis de 0.5 mcg/kg/min, nebulizaciones de ipratropio, sedación con fentanilo 0.45 mg en 100 ml de SSF a 2 ml/h, midazolam 250 mg en 50 ml de SG5% a 2ml/h y propofol 2000 mg en 100 ml de SSF a 4 ml/h.

La historia de tratamiento antimicrobiano durante su estancia en UCI se resume en: TABLA 1

ANTIBIÓTICO	POSOLOGÍA	INICIO	DURACIÓN	INDICACIÓN
AZTREONAM	2gr c/6h 1gr c/8h	Día +1 Día +51	9 días 4 días	Empírica
LEVOFLOXACINO	500 mg c/12h 500 mg c/8h	Día +1 Días +3	3 días 7 días	Empírica
AMIKACINA	600 mg c/24h	Día +3	7 días	<i>Pseudomona aeruginosa</i> en HC

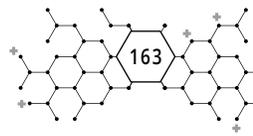


ANTIBIÓTICO	POSOLÓGÍA	INICIO	DURACIÓN	INDICACIÓN
MEROPENEM	2 gr c/6h	Día +8	14 días	Empírica
	2 gr c/8h	Día +21 Día +51	26 días 3 días	Terapia frente a NAC por Pseudomona
LINEZOLID	600 mg c/12h	Día +8	14 días	Empírica
GANCICLOVIR	175 mg c/12h	Día +9	14 días	CMV +
ANIDULAFUNGINA	200 mg	Día +12	1 día	Candida en Urocultivo y Broncoaspirado
	100 mg c/24h	Día +13	8 días	
	200 mg 100 mg c/24h	Día +51 Día +52	1 día 8 días	
CIPROFLOXACINO	400 mg c/8h	Día +8	13 días	Empírica
	400 mg c/12h	Día +21	26 días	Terapia frente a NAC por Pseudomona
CEFTAZIDIMA-AVI-BACTAM+	1/0.25 gr c/8h 2/0.5 gr c/8h	Día +56 Día +57	1 días 7 días	<i>Enterobacter cloacae</i> en Urocultivo.
AZTREONAM	1gr c/8h	Día +56	8 días	Cepa NMD
TEICOPLANINA	200mg c/12h	Día +51	4 días	Empírica

**Tabla 1.** (Tratamiento antimicrobiano)

## EVOLUCION CLÍNICA

Al inicio del ingreso mantuvo constantes la TA, bajando de 0.5 a 0.2 mc/kg/min la NA, y se continuó con el tratamiento empírico, (teniendo en cuenta cultivos previos de *P.aeruginosa*) levofloxacino 500 mg c/12h iv + aztreonam 2gr c/6h iv. En la Rx de tórax se objetivó derrame pleural, por lo que se colocó un



tubo de tórax que exudó material purulento, recogiendo muestras. Se añadió amikacina 600 mg c/24h iv al tratamiento con levofloxacino y aztreonam tras detectar en hemocultivo *P.aeruginosa*. Dada la mala saturación de O<sub>2</sub>, se procedió a intubación orotraqueal. Por aumento leucocitario, a partir del día +8 se realizó un cambio empírico a tratamiento con: meropenem 2g c/6h iv y linezolid 600 mg c/12h iv. El día +9 se inició Ganciclovir ante resultado + de serología. Tras mantener la febrícula, el día +11 se decide completar pauta antimicrobiana con ciprofloxacino 400 mg c/8h iv y anidulafungina 100 mg c/24h iv tras dosis de choque (*Candida* en orina y broncoaspirado). El día +21 se suspende linezolid, anidulafungina y ganciclovir; manteniendo biterapia para *Pseudomonas*: meropenem 2 g c/8h iv y ciprofloxacino 400 mg c/12h iv (neumonía adquirida en la comunidad necrotizante).

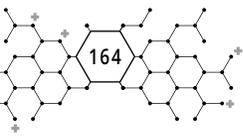
En referencia al soporte nutricional, se progresó soporte nutricional vía parenteral a vía enteral, objetivando aumento de diarreas sanguinolentas, por lo que reinició la NP. Tras la extracción de urocultivo el día +55, se detectó *Enterobacter cloacae* multirresistente, iniciando tratamiento con ceftazidima-avibactam 2gr c/8h iv y aztreonam 1gr c/8h iv. La justificación de la asociación viene derivada de la resistencia intrínseca del *Enterobacter* a ceftazidima-avibactam, debido a la presencia de la metalo-beta-lactamasa NDM, pero sensible a la sinergia con aztreonam.

## DISCUSIÓN

La aparición de resistencias en el hospital, es un problema grave en el entorno hospitalario, definiéndose como la capacidad de ciertos microorganismos, como bacterias, virus u hongos, de desarrollar resistencia a los antimicrobianos, como antibióticos, antifúngicos y antivirales, que puede suponer una mayor dificultad a la de enfocar el tratamiento por parte del facultativo.

Por ello es importante intentar actuar lo más rápido posible, detectando mediante pruebas microbiológicas el patógeno causante de la infección, permitiendo enfocar el tratamiento hacia un microorganismo conocido, evitando un aumento de la densidad bacteriana y posibles resistencias.

Nuestra paciente ingresó por una neumonía adquirida en la comunidad, causada por *Pseudomonas*. Las *Pseudomonas* son bacilos gram negativos, con una

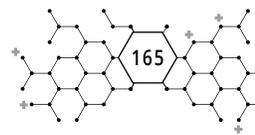


alta tasa de resistencia en los últimos años<sup>1</sup>. La utilización de un betalactámico con actividad anti-*Pseudomonas* asociado a un aminoglucósido es el tratamiento habitualmente recomendado<sup>2</sup>. En nuestro caso la paciente fue tratada con: un aminoglucosido (amikacina) y un betalactámico (ceftazidima-avibactam) asociado a una monobactama (aztreonam), dada la resistencia intrínseca del *E. cloacae* a ceftazidima-avibactam.

Contactamos con el servicio de alérgias para verificar la tolerancia al tratamiento con ceftazidima-avibactam, dada su alergia a betalactámicos. Se inició el tratamiento a dosis de 1/0.25 mg, aumentando de forma progresiva la dosis, hasta alcanzar la pauta habitual de 2/0.5g, sin ninguna reacción alérgica al tratamiento, confirmando tolerancia frente a betalactámicos.

Por otro lado cabe destacar, la importante relación que existe entre el tiempo ingresado en la UCI, y las infecciones nosocomiales (IN)<sup>3</sup>. La IN en su definición tradicional es aquella que aparece durante el ingreso hospitalario, que se manifiesta transcurridas 72h o más del ingreso del paciente en el hospital, y que en el momento de ingreso del paciente en el hospital no estaba presente ni en período de incubación. Esto puede suponer una complicación en el manejo del paciente, necesitando pruebas complementarias que permitan detectar el causante de dicha infección. Las IN suponen uno de los problemas más importantes que se dan en la UCI, conllevando una mayor mortalidad y morbilidad<sup>4</sup>. A día de hoy la paciente se encuentra estable, manteniendo cifras de TA, afebril y presentando disminución de RFA, tras un total de 65 días en la UCI, lo que supuso, estar expuesta a múltiples pruebas, cateterismos, cambios de vías, tubos oro-traqueales y de tórax... Todo ello conlleva una manipulación y un aumento del riesgo de IN. En este caso se observó el día +56, donde se determinó en el urocultivo la presencia del *Enterobacter cloacae*, multiresistente, únicamente sensible a ceftazidima-avibactam/aztreonam. Si bien es cierto que la colistina también podría ser una opción, se prefirió el uso de la ceftazidima-avibactam por su menor riesgo de provocar insuficiencia renal.

Por otro lado un estado nutricional óptimo, supone una reducción de la morbi-mortalidad, en el paciente hospitalizado, sobre todo en UCI<sup>5</sup>. El soporte nutricional es una parte esencial del tratamiento del paciente crítico. El hipermetabolismo que caracteriza a estos enfermos les conduce rápidamente a un estado de desnutrición aguda. Dicho estado de desnutrición y la deuda de aporte nutricional se asocian a un peor pronóstico clínico<sup>6</sup>.



## CONCLUSIÓN

La colaboración multidisciplinar en el campo de la salud ofrece gran cantidad de ventajas, como puede ser: mejora en la toma de decisiones, optimización de recursos, tratamientos enfocados desde distintos puntos de vista buscando el mejor resultado en salud ... En este caso el servicio de farmacia contribuyó:

- En la prescripción, ajuste nutricional y elaboración de la NPT durante el ingreso.
- Tras el inicio de ceftazidima-avibactam y meropenem se avisó a UCI de la alergia a betalactámicos, y la necesidad de vigilar a la paciente, comprobando con el servicio de alergias que la paciente toleraba ambos fármacos.
- Validación de fármacos con condiciones especiales de prescripción, dado que ceftazidima y avibactam se debe aprobar por el equipo PROA.
- Ajuste de dosis por IR de Ceftazidima-Avibactam.
- Monitorización farmacocinética de amikacina (TABLA 2) ajustando la pauta posológica, con el objetivo de conseguir concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico, evitando toxicidad.

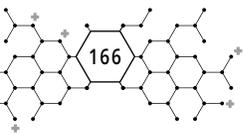
AMIKACINA	Día +5	Día+7
PICO	49 mg/L	52 mg/L
VALLE	1,4 mg/L	<1 mg/L

**Tabla 2.** (Niveles plasmáticos amikacina)

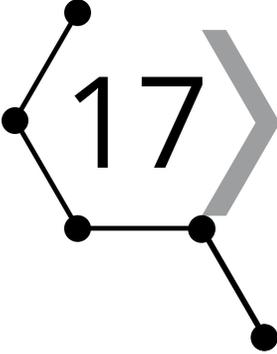
- El servicio de farmacia intentó consensuar la toma de niveles de linezolid, pero los largos tiempos de espera hasta la obtención del nivel dieron como resultado la no aceptación de monitorización, ya que este valor entre su extracción y el resultado podrían variar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Cuenca, F., Martínez-Martínez, L., Pascual, Á., Garduño, E., Hernández Pérez, P., Muñoz Sanz, J. R., et al. (2020). Evolución de la resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de infecciones invasivas en el sur de España. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 38(4), 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.06.009>



2. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med.* 1989;87:540-6
3. Zaragoza, R., Ramírez, P., & López-Pueyo, M. J. (2014). Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 32(5), 320–327. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.006>
4. P.M. Olaechea, J. Insausti, A. Blanco, P. Luque. Epidemiology and impact of nosocomial infections. *Med Intensiva*, 34 (2010), pp. 256-267 <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2009.11.013>
5. Martneau J, Bauer JD, Insenring E, Cohen S. Malnutrition determined by the patient-generated subjective global assessment is associated with poor outcomes in acute stroke patients. *Clínical Nutrition* 2005; 24: 1073-7
6. Gómez C, Palma S, García N, Calvo C. Manual de nutrición clínica, Hospital universitario La Paz.



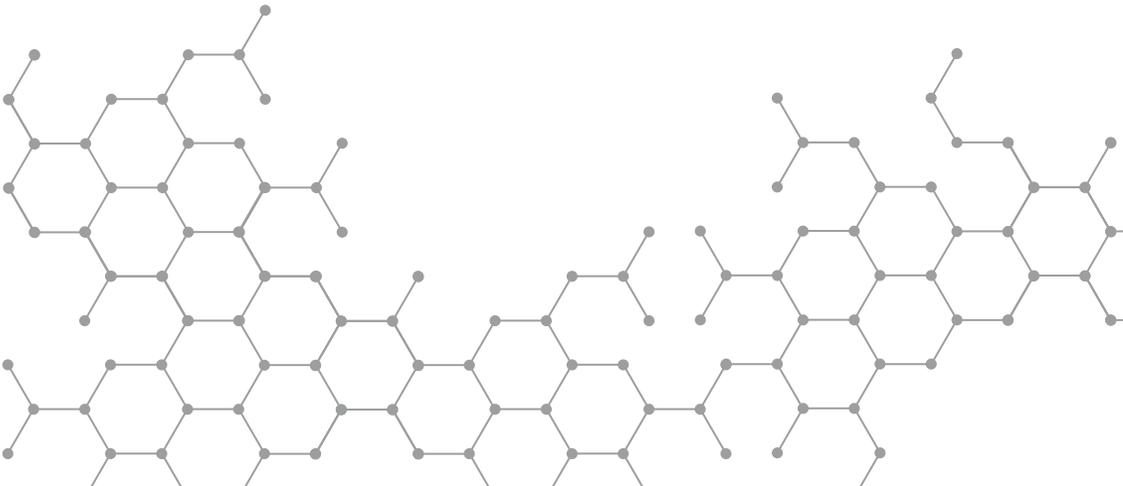
# 17 CASO CLÍNICO

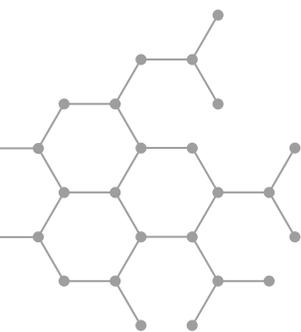
## MANEJO DE LA HIPOFOSFATEMIA ASOCIADA AL SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT CON BUROSUMAB

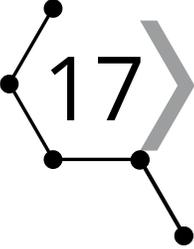
Autores: Fernández Vela, J; Tamboleo Sánchez, I.J.

Revisores: Cano Molina, J.A; García Simón, M.S.

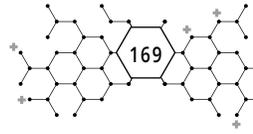
**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**







# CASO CLÍNICO



## MANEJO DE LA HIPOFOSFATEMIA ASOCIADA AL SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT CON BUROSUMAB

Autores: Fernández Vela, J; Tamboleo Sánchez, I.J.

Revisores: Cano Molina, J.A; García Simón, M.S.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**

PALABRAS CLAVE: Burosumab, McCune-Albright, fosforo.

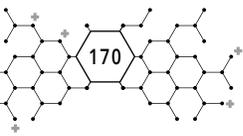
### ASPECTOS ÉTICOS

El caso clínico cumple con lo especificado en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 diciembre, sobre la protección de datos.

### RESUMEN

Paciente, en seguimiento multidisciplinar, por Síndrome de McCune-Albright (MAS), enfermedad rara, caracterizada por la tríada: displasia fibrosa poliostótica, “manchas café con leche” en la piel y pubertad precoz. Además, se pueden asociar otras manifestaciones como son el hipertiroidismo, hipofosfatemia, fracturas y raquitismo. Se debe a mutaciones activantes en el gen *GNAS1* de origen postcigótico. El diagnóstico es principalmente clínico.

A pesar del tratamiento convencional con bifosfonatos, calcitriol y fosfato oral, la hipofosfatemia e hiperfosfatemia asociadas a la elevación de FGF23 persisten, asociadas a múltiples fracturas, por lo que se plantea el tratamiento con burosumab, cuya finalidad es normalizar el balance calcio-fósforo y conseguir una mejora osteoarticular.



## ANTECEDENTES

Parto a término, padres no consanguíneos, hermana sana.

Presenta desde el nacimiento hipertiroidismo subclínico, mosaicismo pigmentario y displasia ósea poliostótica. Se sospecha de MAS por lo que se biopsia tejido cutáneo, con resultado negativo.

Ante la presencia de hipofosforemia e hiperfosfaturia progresivas desde los 4 años, dolores óseos, múltiples fracturas, se realiza una biopsia de tejido óseo que muestra una variante patogénica c.602G>A (p.Arg20His) en el gen GNAS.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

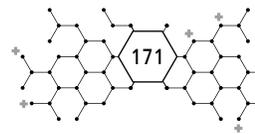
### OBJETIVAS:

Bioquímica general

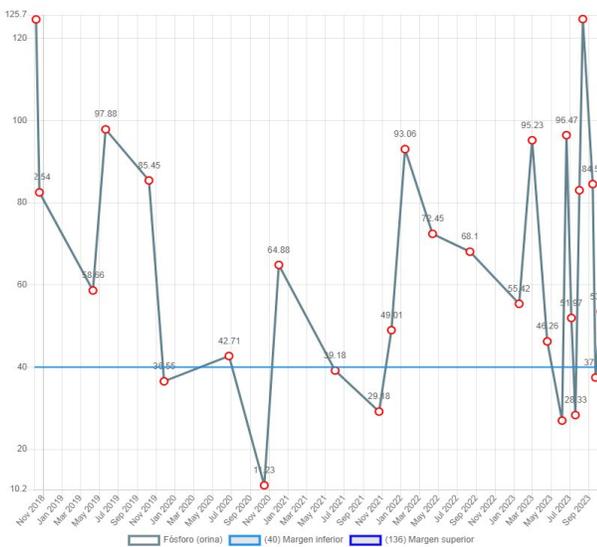
Valores analíticos relevantes:



**Figura 1.** Niveles de fósforo en sangre desde noviembre 2018 hasta octubre 2023. Valores normales (2,9-5,1 mg/dL). Inicio de burosomab en mayo de 2023.



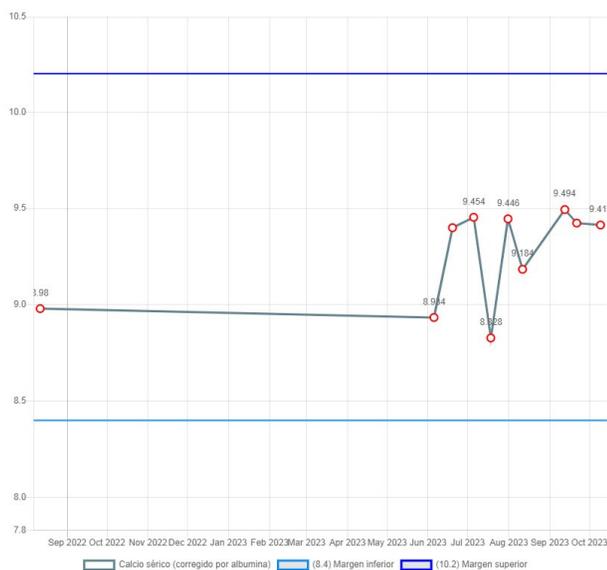
Evolución



Fecha resultado	Técnica	Resultado	
09/10/23	13:22	A2-CHC	53.5
21/09/23	13:15	A2-CHC	37.5
12/09/23	09:50	A2-CHC	84.6
11/08/23	10:12	A2-CHC	124.7
31/07/23	09:43	A2-CHC	83.1
18/07/23	09:53	A2-CHC	28.3
05/07/23	11:59	A2-CHC	52.0
19/06/23	13:53	A2-CHC	96.5
05/06/23	10:12	A2-CHC	27.0
18/04/23	09:39	A2-CHC	46.3
28/02/23	13:10	A2-CHC	95.2
17/01/23	13:11	A2-CHC	55.4
11/08/22	10:55	A2-CHC	68.1
12/04/22	12:15	A2-CHC	72.4
13/01/22	13:04	A2-CHC	93.1
30/11/21	13:24	A2-CHC	49.0
21/10/21	13:46	A2-CHC	29.2
01/06/21	13:47	A2-CHC	39.2
01/12/20	11:34	A2-CHC	64.9

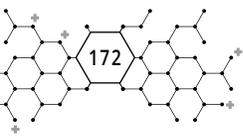
**Figura 2.** Niveles de fosforo en orina desde noviembre 2018 hasta octubre 2023. Valores normales (10-136 mg/dL). Inicio de burosuamab en mayo de 2023.

Evolución

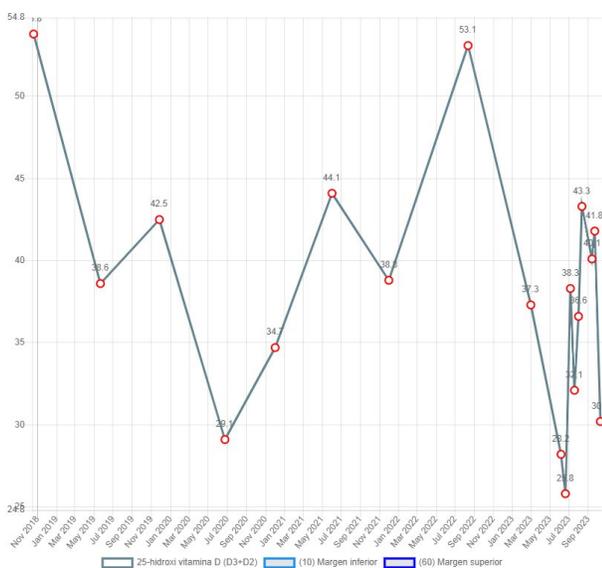


Fecha resultado	Técnica	Resultado	
09/10/23	10:34	A2-CHC	9.41
21/09/23	10:09	A2-CHC	9.42
12/09/23	10:03	A2-CHC	9.49
11/08/23	10:03	A2-CHC	9.18
31/07/23	09:55	A2-CHC	9.45
18/07/23	10:02	A2-CHC	8.83
05/07/23	10:35	A2-CHC	9.45
19/06/23	10:30	A2-CHC	9.40
05/06/23	10:23	A2-CHC	8.93
11/08/22	12:31	A2-CHC	8.98

**Figura 3.** Niveles de calcio sérico corregido con albúmina desde agosto 2022 hasta octubre 2023. Valores normales (8,4-10,2 mg/dL).



Evolución



Fecha resultado	Técnica	Resultado
09/10/23 10:34	A2-CHC	30.2
21/09/23 10:09	A2-CHC	41.8
12/09/23 10:03	A2-CHC	40.1
11/08/23 10:03	A2-CHC	43.3
31/07/23 09:55	A2-CHC	36.6
18/07/23 10:02	A2-CHC	32.1
05/07/23 10:35	A2-CHC	38.3
19/06/23 10:30	A2-CHC	25.8
05/06/23 10:23	A2-CHC	28.2
28/02/23 13:34	A2-CHC	37.3
11/08/22 12:31	A2-CHC	53.1
30/11/21 13:48	A2-CHC	38.8
01/06/21 14:01	A2-CHC	44.1
01/12/20 11:12	A2-CHC	34.7
23/06/20 11:13	A2-CHC	29.1
26/11/19 10:20	A2-CHC	42.5
21/05/19 12:51	A2-CHC	38.6
19/10/18 10:09	A2-CHC	53.8

**Figura 4.** Niveles de 25-hidroxi vitamina D en sangre desde noviembre 2018 hasta octubre 2023. Valores normales (20-55 mg/mL).

Metabolismo óseo

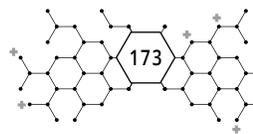
	Dic 2018	Mayo 2019	Junio 2020	Nov 2021	Agosto 2022
Fosfatasa alcalina (0-300 UI/L)	462	539	633	826	867
B Cross Laps (0-30 ng/mL)	1,7	1,3	2,1	2,2	3,4
Osteocalcina (24-70 ng/mL)	318	195	255	247	414
FGF23-C Terminal (35-138 RU/mL)	191	-	-	222	-

**Tabla 1.** Parámetros analíticos para evaluar el metabolismo óseo

Hormonas

	Dic 2018	Mayo 2019	Junio 2020	Nov 2021	Agosto 2022
PTH (15-65 pg/mL)	19	11	14	14,9	18

**Tabla 2.** Valores de PTH



## Tiroides

Hipertiroidismo neonatal con T4L 1,88 ng/dL (0,93 -1,7); TSH: 0,033  $\mu$ UI/mL (0,27-4,20 UI/mL) y niveles de T3L 6,5 pg/mL (2-4,4 pg/mL).

### Pruebas de imagen

Gammagrafía ósea cada 2 años: displasia fibrosa de carácter poliostótico.

Gammagrafía tiroidea cada 2 años: hipercaptación en lóbulo izquierdo, sugestivo de hiperfunción tiroidea.

Ecografía renal: normal.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

### **PRINCIPAL:**

Síndrome de McCune-Albright genético.

Displasia ósea poliostótica.

Hipofosfatemia con hiperfosfaturia (raquitismo hipofosfatémico-like).

### **SECUNDARIOS:**

Mancha café con leche.

Hipertiroidismo subclínico.

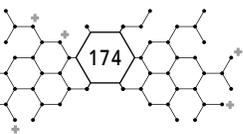
## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### **MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:**

Rehabilitación para mejorar la deambulaci3n.

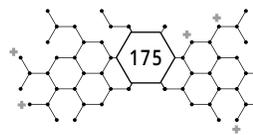
Medidas farmacol3gicas

Fármaco y vía de administraci3n	Posologí	Observaciones
Pamidronato IV	1 mg/kg/dosis en ciclos de 1 a 3 días de duraci3n, cada 2 o 4 meses.	Inicio a los 6 años



Fármaco y vía de administración	Posología	Observaciones
Zoledronato IV	0,05 mg/kg/dosis cada 6 meses	Sustituye a pamidronato, mayor potencia y mejor pauta posológica. Controles de calcio iónico en gases capilares tras la infusión y a diario los 3 días siguientes. Se suspende al iniciar burosumab.
Calcitriol ORAL	1 comp de 0,25 mcg diario	Suspendido al iniciar burosumab.
Carbonato cálcico ORAL	500 mg /12 h	Desde una semana antes del tratamiento con zoledronato hasta una semana después.
Fosfato NM ORAL	33 mg/kg/día	Suspendido al iniciar burosumab.
Ácido fólico ORAL	5 mg /día	Desde marzo 2023 (por déficit mantenido) hasta julio 2023.
Burosumab SC	<p>Inicio (mayo 2023) P (2,9 mg/dL): 30 mg (0,7 mg/kg)</p> <p>Junio 2023 P (5.6 mg/dL): Pospo- ner dosis</p> <p>2ª dosis (julio 2023) P (3,0 mg/dL): 20 mg (0,44 mg /kg)</p> <p>3ª dosis (agosto 2023) P (3,5 mg/ dL): 20 mg (0,44 mg/kg)</p> <p>Septiembre 2023: Pospuesta por fosforemia en rango normal/alto.</p> <p>Debido a la farmacocinética del fármaco administrar una dosis menor con un intervalo de tiem- po más corto, cada 2-4 semanas en lugar de cada 5-6 semanas.</p> <p>4º dosis (octubre 2023) P (5 mg/ dL): 10 mg</p>	Inicio en mayo 2023. La dosis se ajusta en función de los niveles de fosforo.

**Tabla 3.** Resumen de medidas farmacológicas



## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ingreso con 17 días por fallo de medro, ictericia, hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia (GOT 60U/L y GPT 100U/L) con niveles normales a los 4 años.

A los 7 meses presenta hipertiroidismo subclínico, TSH 0.033 uUI/mL (0,27-4,2) y T4 1,88 ng/dL (0,93-1,70), colestasis y manchas café con leche. El diagnóstico de la biopsia cutánea es melanosis cutánea. Traumatología detecta displasia fibrosa de fémur y húmero izquierdos. El estudio molecular del gen *GNAS1* negativo.

A los 6 años, sufre varias fracturas. Se extrae DNA de tejido óseo detectando un cambio patogénico c.602G>A (p.Arg20His) asociado a MAS.

El dolor óseo, evidenciado por un aumento de la fosfatasa alcalina (FA) desde los 2 años, se trata con pamidronato sustituido por zoledronato 0,05 mg/kg/dosis cada 6 meses por su mayor potencia. También, recibe calcitriol 0,5 µg/día y fósforo 33 mg/kg/día.

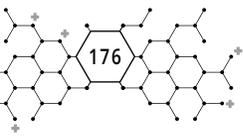
La hipofosforemia persiste y la fosfaturia sigue siendo elevada, niveles de PTH normales y aumento de FGF23 en tejido óseo displásico. Desarrollo puberal normal.

A los 14 años, ante la tórpida evolución, con persistencia de hipofosfatemia y complicaciones esqueléticas a pesar del tratamiento convencional, se plantea el tratamiento con burosumab, anticuerpo monoclonal contra FGF23, hasta establecimiento de displasia fibrosa (18-20 años).

En mayo de 2023, primera dosis de burosumab 30 mg (0,7 mg/kg), previa suspensión de zoledronato y calcitriol. Posología inicial cada 4 semanas. Los controles analíticos previos a la segunda dosis muestran niveles de P (5.6 mg/dL), elevados por lo que se disminuye a 20 mg (0,44 mg/kg) y se pospone un mes. La fosforemia se mantiene en rango pero en septiembre se eleva, por lo que se propone administrar una dosis 10 mg disminuyendo el intervalo cada 2-4 semanas.

## DISCUSIÓN

MAS es una enfermedad ultra rara (1/100 000), producida por mutaciones somáticas estructurales en el gen *GNAS*, específicamente en la proteína Gsa. Constituyen mosaicos por tanto, no están presentes en todas las células. Las que descienden de la célula mutada pueden dar lugar a manifestaciones propias del MAS, mientras que las procedentes de células no mutadas desarrollan



tejidos normales. El momento del desarrollo en el que acontece la mutación determina el número de tejidos afectados y la gravedad de la expresión. (6)

Se caracteriza por la tríada clásica de manchas café con leche, displasia fibrosa e hiperfunción endocrina, con otras complicaciones, fracturas, pérdida auditiva, visual y tumores. (3)

En la mayoría de los pacientes la afectación ósea es producida por la pérdida renal de fosfato (P), relacionada con el aumento de FGF23 en el tejido óseo displásico. El FGF23 tiene como función mantener el P en niveles normales, inhibe la actividad de la  $1\alpha$  hidroxilasa y aumenta la PTH, con el fin de reducir la absorción intestinal y renal de P. (7)

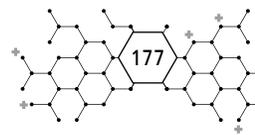
Las fracturas ocurren con mayor frecuencia en pacientes con fosfaturia elevada e hipofosfatemia. No existe tratamiento curativo y el pronóstico depende de la localización, la gravedad y la aparición de complicaciones. Los tratamientos utilizados para la displasia ósea, como los bifosfonatos, no han conseguido grandes modificaciones en la enfermedad a largo plazo. El denosumab empeora la hipofosfatemia con ausencia de impacto en la reducción de fracturas. La alteración esquelética es la mayor determinante en la disminución de la calidad de vida de estos pacientes por lo que es necesario investigar nuevas dianas terapéuticas. (1)(4)

El burosumab está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X y en la hipofosfatemia relacionada con FGF23 en la osteomalacia inducida por tumor. Los resultados principales de eficacia se recogen en la Figura 5. (2)(5)

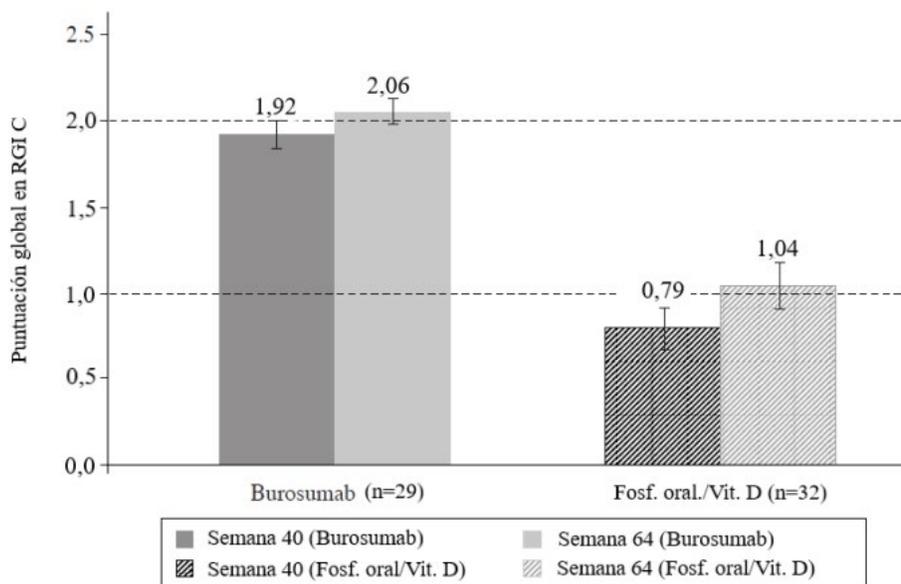
La farmacocinética del burosumab en MAS es lineal, se observa una relación FC/FD directa entre las concentraciones séricas de burosumab y los aumentos de la concentración sérica de P.

Existen varios estudios publicados sobre el uso de burosumab en MAS, aunque no se ha dilucidado el impacto directo sobre la displasia ósea, pero ha obtenido resultados favorables a nivel analítico, mejorando así la fuerza muscular, disminución del dolor óseo y reducción de fracturas.

En 2022, *Apperley LJ et al* (3) publican un caso de un niño de 13 años con MAS, tras progresión de los síntomas, varias fracturas y falta de respuesta a los tratamientos establecidos, se trata con burosumab, a 0,5 mg/kg subcutáneo cada dos semanas. La bioquímica ósea se normalizó por primera vez en 4 años, cinco semanas después de la primera dosis.



**Figura 1: Puntuación global en RGI-C (media  $\pm$  EE) – Variable primaria de eficacia en las semanas 40 y 64 (conjunto de análisis completo)**



Semana 40 (análisis principal)

Diferencia de medias de mínimos cuadrados: 1,14 (IC del 95 %: 0,83; 1,45),  
p <0,0001, modelo de ANCOVA

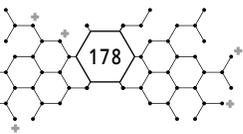
Semana 64

Diferencia de medias de mínimos cuadrados: +1,02 (IC del 95 %: +0,72; +1,33),  
p <0,0001, modelo de GEE

**Figura 5. Eficacia del burosumab frente al tratamiento estándar vitamina D y fosfato vía oral en la semana 40 y en la semana 64 de tratamiento.**

Otro caso reportado por *Gladding A et al* sobre el uso de burosumab en MAS refiere que tras la administración 1,1 mg/kg cada 2 semanas, las analíticas realizadas 4 semanas después de su segunda inyección, mostraron un nivel de P 4,9 mg/dL. Posteriormente se mantuvo con burosumab quincenal con normalización sostenida del P y mejoría de la FA. (4)

Por todo ello, aunque se trate del uso de un medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas y de alto impacto, los beneficios esperados y el perfil de seguridad justifican su empleo en este paciente.



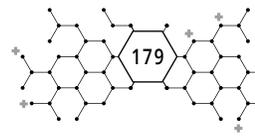
## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

Búsqueda bibliográfica que respalde el uso de burosumab para elevar los niveles de fósforo en pacientes con hipofosfatémia ligada al cromosoma X.

- Tramitar el burosumab para MAS como uso en condiciones diferentes a las autorizadas.
- Atención farmacéutica y dispensación del fármaco en el área de pacientes externos.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacodinámico del paciente y recomendación de pauta posológica según niveles de P.

## BIBLIOGRAFÍA

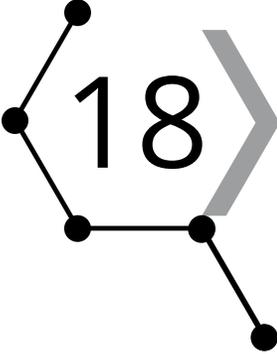
1. Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Hormone Research in Paediatrics* [Internet]. 2019;92(6):347–56. Available from: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/504802>
2. FICHA TECNICA CRYSVITA 10 MG SOLUCION INYECTABLE [Internet]. cima.aemps.es. [cited 2023 Apr 14]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171262001/FT\\_1171262001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171262001/FT_1171262001.html)
3. Apperley LJ, Senniappan S. Burosumab therapy in a paediatric patient with McCune-Albright Syndrome: A case report. *Hormone Research in Paediatrics* [Internet]. 2022 Oct 24 [cited 2023 Apr 14]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36279852/>
4. Gladding A, Szymczuk V, Auble BA, Boyce AM. Burosumab treatment for fibrous dysplasia. *Bone*. 2021 Sep;150:116004.
5. Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Högl W, Boot AM, et al. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021 Oct 12 [cited 2023 Mar 31];107(3):813–24. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/107/3/813/6391269?log-in=false>
6. Martínez-Hervás S, Real RT, Lorente R, McCune-Albright syndrome: another form of multiple endocrine neoplasia Vol 52 n°4 (173-176) 2005 Available from:



<https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-sindrome-mccune-albright-otra-forma-neoplasias-13073693#:~:text=El%20s%C3%ADndrome%20de%20McCune%2DAlbright,y%20displasia%20fibrosa1%2D6>.

7. González Parra E, González Casaus M.L Ortiz A. FGF-23 y fósforo: implicaciones en la práctica clínica Vol 2 nº5 (1-139) 2011. Available from: <https://revistanefrologia.com/es-fgf-23-fosforo-implicaciones-practica-clinica-articulo-X2013757511000456>





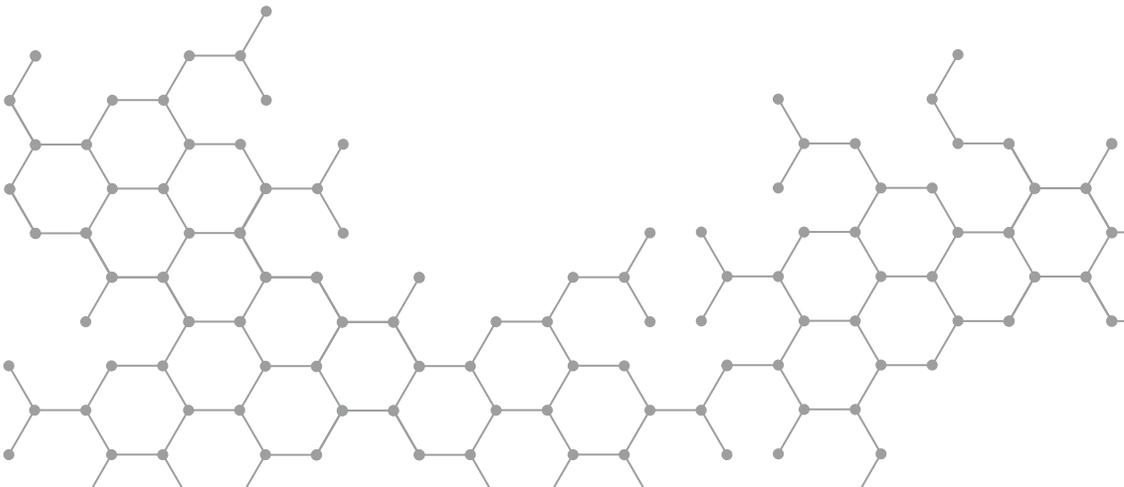
18 CASO  
CLÍNICO

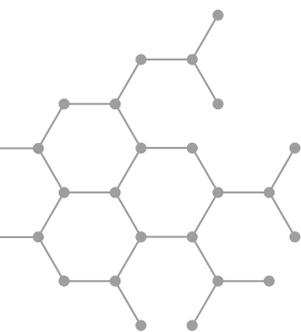
## TRATAMIENTO CON ARTEMISINAS EN PACIENTE ESCOLAR CON MALARIA

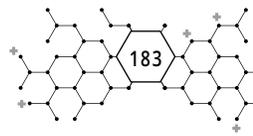
Autores: Pérez López, C; Céspedes Sánchez, C.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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







# 18 CASO CLÍNICO

## TRATAMIENTO CON ARTEMISINAS EN PACIENTE ESCOLAR CON MALARIA

Autores: Pérez López, C; Céspedes Sánchez, C.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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

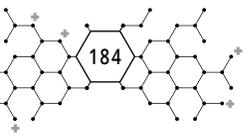
PALABRAS CLAVE: Malaria, Plasmodium falciparum, artesunato.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

### RESUMEN

Escolar de 12 años que ingresa en urgencias con crisis convulsiva febril y es diagnosticado finalmente de malaria grave precisando ingreso en el servicio de UCI-pediátrica para la administración del tratamiento específico con artesunato intravenoso (IV). Tras 6 días de tratamiento el paciente es dado de alta con control por el servicio de infectología pediátrica.



## ANTECEDENTES

Escolar de 12 años sin alergias medicamentosas conocidas y sin otros datos de interés. Nacido en Madrid y actualmente reside en Murcia. Dispone del calendario vacunal actualizado. En agosto de 2023 realiza un viaje a Senegal del que regresa el 17 de septiembre comenzando a los cuatro días con malestar generalizado, sensación distérmica, vómitos y deposiciones diarreicas.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN

### PRUEBAS DE VALORACIÓN SUBJETIVAS:

Exploración al ingreso: Episodio de rigidez generalizada esa tarde con desviación de la mirada hacia atrás y pérdida de control de esfínteres con ausencia de respuesta a estímulos de 1 minuto de duración. Aceptable estado general, poco colaborador.

### PRUEBAS OBJETIVAS:

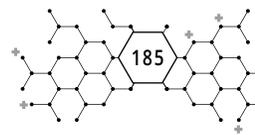
— Medidas antropométricas: 40 kg.

— Constantes vitales:

25/09/2024: Temperatura: 37,5°C. Frecuencia cardiaca: 138 latidos por minuto (lpm). Tensión arterial sistólica (TAS): 92 mmHg. Tensión arterial diastólica (TAD): 63 mmHg. Saturación O<sub>2</sub>: 97%.

11/10/2023: Temperatura: 36,5°C. Frecuencia cardiaca: 58 lpm. TAS: 95 mmHg. TAD: 62 mmHg. Saturación O<sub>2</sub>: 95 %.

	25/09/23	26/09/23	27/09/23	28/09/23	29/09/23	02/10/23	11/10/23	17/10/23
Hemoglobina (g/dL) [13-16]	11,2	9,6	7	6,9	6,1	8,3	9,1	9,9
Hematíes (x10 <sup>6</sup> /uL) [4,5-5,3]	4,8	4,1	3	3	2,6	3,3	3,3	3,7
Hematocrito (%) [37-49]	33,9	28,8	21,3	20,5	17,8	25	30,4	33,7

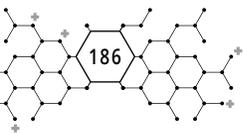


	25/09/23	26/09/23	27/09/23	28/09/23	29/09/23	02/10/23	11/10/23	17/10/23
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /uL) [150-300]	24	30	25	73	114	237	541	308
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /uL) [4,5-13]	11,6	11,9	6,8	6,6	6,0	7,7	4,9	5,4
Glucosa (mg/dL) [74-106]	108	110	89	88	106	101	89	76
Bilirrubina (mg/dL) [0,05-1,20]	1,57	0,65	0,66	0,45	0,39	0,62	0,61	0,43
Proteína C reactiva (PRC) (mg/dL) [0-0,50]	12,2	16,6	15,9	8,9	4,6	2,1	0,3	-
Lactato deshidrogenasa (LDH) (U/L) [120-300]	472	323	508	-	-	634	673	-
pH [7,35-7,45]	7,39	7,33	7,34	7,39	7,4	7,4	-	-
Bicarbonato (HCO <sub>3</sub> ) (mmol/L) [21-28]	21,1	24,2	23,9	28	29,8	28,4	-	-
Ion lactato (mmol/L) [0,0-3,0]	4,3	1,5	1,1	0,8	0,6	1,1	-	-

### Evolución de los parámetros analíticos durante el seguimiento del paciente.

Prueba	25/09/2023	26/09/2023	27/09/2023	28/09/2023
<b>Antígeno Plasmodium</b>	Positivo <i>P. falciparum</i> o <i>P falciparum</i> + no falciparum	-	-	-
<b>Gota gruesa</b>	Se observan trofozoitos de <i>Plasmodium</i>	-	-	-
<b>Parasitemia</b> Baja <1% Modera 1-5% Alta >5%	>50%	>50%	Negativa	Negativa

### Resultados microbiológicos durante el ingreso.



## DIAGNÓSTICO

- Malaria grave por *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*)

### DIAGNÓSTICO SECUNDARIO:

- Anemia y trombopenia secundarias a malaria.
- 1ª crisis convulsiva febril asociada (probable parainfecciosa).

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### MEDIDAS FARMACOLÓGICAS:

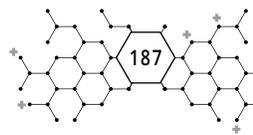
- Artesunato 100mg (2,4mg/Kg) IV un total de 5 dosis.
- Artemeter/lumefantrina 20 mg/ 120 mg 4 comprimidos cada 12 horas, un total de 6 dosis.
- Cefotaxima 2000 mg cada 6 horas.
- Furosemida 10 mg cada 6 horas (0,3 mg/Kg/6 horas) y posteriormente a 10 mg cada 8 horas (0,3mg/Kg/8 horas) hasta corrección de la hiponatremia.

### MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:

- Dos expansiones de volumen con suero salino fisiológico (SSF) y suero glucosado al 5% (SG5%) (10mL/Kg) en total.
- Transfusión de un concentrado de hematíes.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Escolar que acude a urgencias pediátricas tras ser trasladado desde el SUAP de Alhama por convulsión. A los cuatro días tras volver de Senegal el paciente comienza con malestar generalizado, sensación distérmica, vómitos y deposiciones diarreicas. En urgencias se obtiene positividad para antígeno de *Plasmodium* spp, con alta parasitemia, por lo que ante el diagnóstico de malaria con criterios de gravedad: hiperparasitemia >2,5%, acidosis, hiperlactacidemia, convulsión e



hipotensión, se acuerda ingreso en UCI-pediátrica para comenzar tratamiento específico con artesunato intravenoso. Se confirma posteriormente la infección por *P. falciparum* a través de una prueba PCR.

A nivel hemodinámico el paciente precisa varias expansiones de volumen SSF y SG5% por tendencia a la hipotensión durante las primeras horas de ingreso.

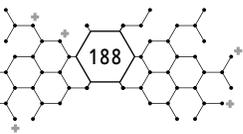
Debido al aumento de reactantes de fase aguda al ingreso, se sospecha sobreinfección bacteriana por lo que se añade al tratamiento con cefotaxima intravenosa 2 gramos cada 6 horas con un descenso progresivo de los niveles de PCR en controles seriados.

Desde el Servicio de farmacia se solicita a la agencia española del medicamento artesunato para administración parenteral y artemeter/lumefantrina oral como medicación extranjera. Desde el servicio de farmacia se revisaron las posibles interacciones entre fármacos, no encontrándose ninguna, y se monitorizó la aparición de posibles reacciones adversas tales como cefaleas, tinnitus, náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito, fiebre, bradicardia, alteraciones electrocardiográficas y neutropenia, no encontrándose ninguna de ellas en el paciente. Se indicó la toma de los comprimidos con alimentos o con leche para aumentar la absorción de artemeter/lumefantrina, tal y como se indica en su ficha técnica.

Al paciente se le administran un total de 5 dosis de artesunato IV con la pauta habitual. La dosis inicial fue de 100 mg (2,4 mg/Kg) seguido de la misma a las 12 horas, a las 24 horas y posteriormente cada 24 horas. Tras el resultado de parasitemia negativo el 27/09 y su confirmación el 28/09 se cambia el tratamiento a artemeter-lumefantrina 80 mg/480 mg cada 12 horas completando un total de 6 dosis. Ante la clara mejoría de la clínica tras finalizar el tratamiento y parasitemia negativa se decide alta a domicilio con cita en consultas externas (CEX) de infectología pediátrica.

8 días tras el alta a domicilio, consulta en urgencias por dolor retroesternal auto-limitado. Refiere astenia desde el alta y un episodio de epistaxis de escasos minutos de duración. El paciente se encuentra afebril y sin otra sintomatología asociada. Se extrae nueva analítica sanguínea. Ante los niveles de FC y TA en el límite bajo de la normalidad, se administra un bolo de SSF a 10 mL/Kg. Debido a la mejoría de los niveles de hemoglobina respecto al alta, el buen estado general del paciente y el resultado de las pruebas complementarias, se decide alta al domicilio.

7 días después acude a CEX de infectología pediátrica con resultados de analítica sanguínea del día 17, objetivando un leve ascenso de la hemoglobina res-



pecto a las analíticas anteriores. Por la astenia descrita por el paciente, se le ha prescrito ácido fólico y hierro oral.

## DISCUSIÓN

La malaria, también conocida como paludismo, es una enfermedad potencialmente mortal causada por parásitos que se transmiten a las personas a través de la picadura de mosquitos *Anopheles* hembra infectados. Es prevenible y curable. Su transmisión en 95 países afecta a más de 3 mil millones de personas y probablemente causa más de 400.000 muertes cada año. [1]. Se calcula que menos del 30% de las personas que viajan a zonas de riesgo realizan quimioprofilaxis. En particular, en el grupo de VFR (*visiting friends and relatives*), el uso de esta medida preventiva es extremadamente escaso. En términos generales, y esto es aplicable también a nuestro país, la principal especie de parásito que causa casos de malaria importada es *Plasmodium falciparum* [2]. Por otro lado, los niños representan entre el 15-20% de todos los casos importados de malaria [3].

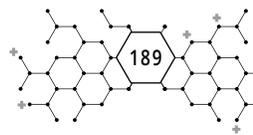
La transmisión de la enfermedad tiene lugar por la infección a través de diversas especies pertenecientes al género *Plasmodium*. En el caso de los seres humanos, se han identificado seis especies causantes de la enfermedad, a saber: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (que se divide en dos subespecies, *P. ovale wallikeri* y *P. ovale curtisi*), *P. malariae* y *P. knowlesi*.

Para frenar la propagación de la malaria, se emplean diversas estrategias que abarcan desde la efectiva distribución de medicamentos antipalúdicos, la promoción de medidas de protección personal contra los mosquitos, el control de los vectores de mosquitos y hasta la investigación, que incluye el desarrollo de vacunas [4].

Los síntomas y signos de malaria importada no son específicos. Los más frecuentemente detectados son fiebre, cefalea y artromialgias [5].

En la exploración física el dato más frecuente es la esplenomegalia. En el hemograma, la trombocitopenia es la alteración más habitual (80-85%), siendo la anemia y la leucopenia menos frecuentes (30 y 22%, respectivamente). En el estudio bioquímico sanguíneo las magnitudes que se alteran con mayor frecuencia son la actividad LDH y la concentración de bilirrubina sérica [5][6].

Por lo general, cuando se detecta y trata a tiempo, el pronóstico de los casos de malaria pediátrica importada es favorable. Sin embargo, en nuestro entorno,

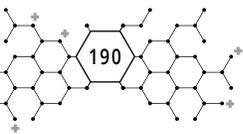


la falta de familiaridad de los pediatras y médicos con esta enfermedad, junto con su limitada experiencia en el diagnóstico de dichos parásitos, hacen que la identificación y tratamiento temprano sea más complejo.

El tratamiento en primera línea indicado en casos graves de malaria pediátrica se debe basar en artesunato 2,4 mg/kg (i.v. o i.m.) a las 0, 12, 24 h, seguido de una dosis cada 24 horas hasta que sea posible pasar a vía oral, completándose el tratamiento con una formulación oral de una de las combinaciones de artemisininas orales o de atovacuona/proguanil. Es esencial calcular con precisión las dosis recomendadas en pediatría en función del peso del paciente. Sin embargo, en la actualidad, existen escasos antimaláricos específicamente diseñados para su uso en niños. La mayoría de los medicamentos utilizados como tratamiento de primera línea para la malaria en niños están disponibles únicamente en forma de comprimidos, lo que dificulta su administración en aquellos niños que tienen dificultades para tragarlos. No obstante, se han introducido recientemente jarabes y formulaciones solubles que permiten una administración más sencilla y un cálculo de la dosis más preciso en este grupo de edad.

De manera similar a los adultos, el artesunato administrado vía parenteral debe ser la primera opción en casos de malaria grave en niños. No obstante, su disponibilidad limitada en nuestro país a menudo obliga a recurrir a quinina intravenosa, aunque esta alternativa sea menos óptima [7].

El artesunato administrado por vía intravenosa ha demostrado ser seguro en comparación con otros medicamentos antipalúdicos. Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, vómitos y diarrea leve. Es importante destacar que estos síntomas pueden ser causados también por la malaria, lo que complica su evaluación. Se han registrado casos de aumento en los niveles de transaminasas, disminución de los reticulocitos y de los neutrófilos [8], y más recientemente, casos de anemia hemolítica relacionada con el uso de artesunato por vía intravenosa. Por esta razón, se recomienda que todas las personas que reciban este medicamento sean sometidas a una evaluación clínica y análisis de laboratorio durante un período de hasta 4 semanas después de concluir el tratamiento [9]. Se recomienda precaución al administrar Riamet® con medicamentos inductores o inhibidores y/o competición por el CYP3A4 ya que el efecto terapéutico de algunos fármacos puede verse alterado. Se debe tener precaución además cuando se utilicen fármacos que tienen un efecto mixto inhibidor/inductor del CYP3A4, especialmente los fármacos antirretrovirales como los in-



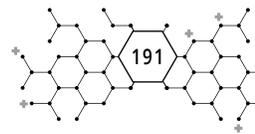
hibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, en pacientes en tratamiento con Riamet® [10].

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Tramitación de la solicitud a medicamentos extranjeros de Dunate® 60 mg (artesanato) polvo y disolvente para administración intravenosa y Riamet® (artemeter/lumefantrina) 20/120 mg para completar el tratamiento vía oral.
- Revisión de interacciones de los fármacos antipalúdicos con el resto de la medicación.
- Cumplimentación de las recomendaciones de la administración de las artemisininas tratamiento oral con artemeter/lumefantrina.
- Monitorización y seguimiento de reacciones adversas a artemisininas.
- Validación farmacoterapéutica del tratamiento durante el ingreso en uci pediátrica y planta de hospitalización.
- Seguimiento multidisciplinar del paciente durante el ingreso y tras el alta.

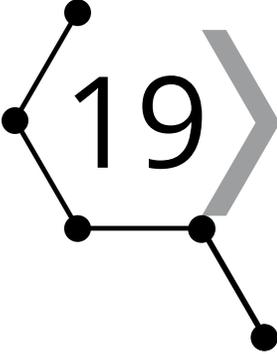
## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización mundial de la salud. Informe mundial sobre la malaria 2022. <https://www.who.int/es/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022> (Acceso el 23 de octubre de 2023).
2. Millet JP, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santistevé P, Gascon J, Trevino B, Munoz J, et al. Imported malaria in a cosmopolitan European city: A mirror image of the world epidemiological situation. *Malar J.* 2008;7:56.
3. Stager K, Legros F, Krause G, Low N, Bradley D, Desai M, et al. Imported malaria in children in industrialized countries, 1992-2002. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:185-91.
4. WHO Global Malaria Control and Elimination: report of a technical review 17-18 Enero 2008. Geneva, pp. 1-47
5. Ramirez-Olivencia G, Herrero MD, Subirats M, de Juanes JR, Pena JM, Puente S. Imported malaria in adults. Clinical, epidemiological and analytical features. *Rev Clin Esp.* 2012;212:1-9.



6. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012;11:328.
7. Muñoz, J., Rojo-Marcos, G., Ramírez-Olivencia, G., Salas-Coronas, J., Trevino, B., Perez Arellano, J.L., Torrús, D., Munoz Vilches, M.J., Ramos, J.M., Alegría, I., López-Vélez, R., Aldasoro, E., Perez-Molina, J.A., Rubio, J.M., & Bassat, Q. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(6), e1-e13.
8. Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol.* 2010;40:405-21.
9. Briggs, M., & Arguin, P. M. (2013). Published reports of delayed hemolytic anemia after treatment with artesunate for severe malaria—worldwide, 2010–2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62(1), 5.
10. Riamet 20mg/120 mg comprimidos. Ficha técnica. Novartis farmacéutica. 2020.





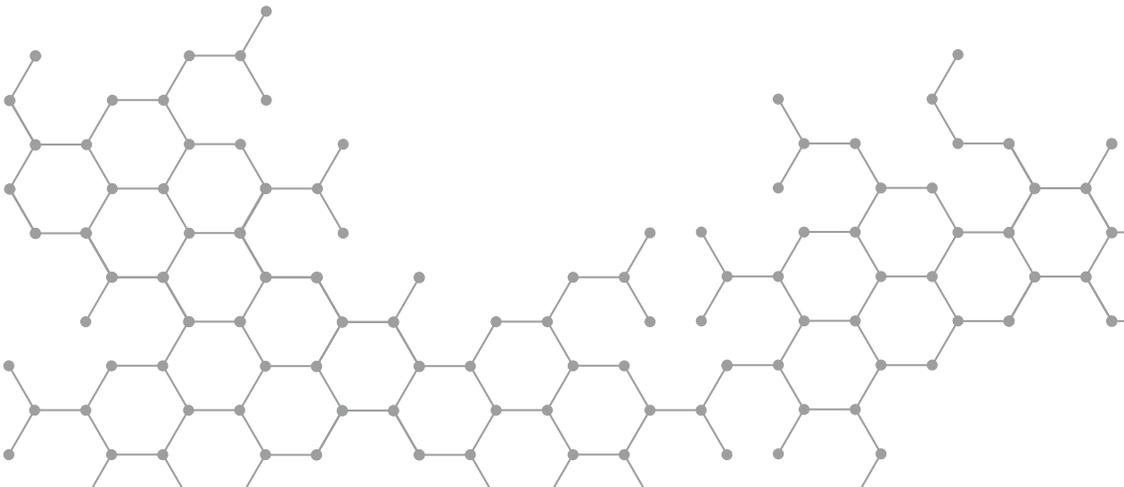
# 19 CASO CLÍNICO

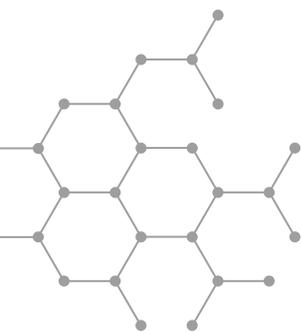
## REACCIÓN ADVERSA PERIANESTÉSICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO

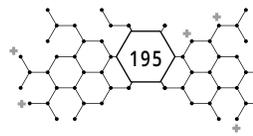
Autores: Sevilla Alarcón, E.J; Martínez Madrid, M.A.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**







# 19 CASO CLÍNICO

## REACCIÓN ADVERSA PERIANESTÉSICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO

Autores: Sevilla Alarcón, E.J; Martínez Madrid, M.A.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**

PALABRAS CLAVE: alergia; hipersensibilidad a fármaco; pruebas cutáneas.

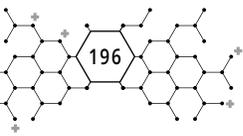
### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. 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.

### RESUMEN

Paciente de 7 años que acude a consulta de Neumología Pediátrica, remitido desde el Servicio de Alergología, tras reacción adversa perioperatoria con urticaria y broncoespasmo que desde el Servicio de Anestesia relacionan con la administración de metamizol.

La neumóloga infantil contacta con el Servicio de Farmacia para realizar pruebas cutáneas a anestésicos generales y beta-lactámicos que determinen si la hipersensibilidad es debida a alguno de estos principios activos. Las pruebas



dan como resultado reactividad frente a morfina, y tolerancia a metamizol, fentanilo y betalactámicos entre otros.

Por lo tanto, se descarta que la reacción adversa haya sido causada por metamizol, y ante la clínica y el resultado de las pruebas se recomienda la no administración de morfina, codeína y meperidina por la facilidad de la estimulación mastocitaria, y como analgésico potente en caso de ser preciso se podría administrar fentanilo.

## ANTECEDENTES

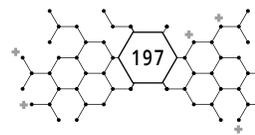
- Embarazo controlado, expuesto al humo del tabaco durante la gestación.
- Ingresado por bronquiolitis aguda a los 12 meses que precisó de oxigenoterapia.
- En los últimos 9 meses ha presentado 8 episodios de asma, en contexto de cuadros infecciosos de vías altas, con notable tos y sensación de sibilancias respiratorias.
- En tratamiento por exantema mucocutáneo habiéndose realizado serología en la que se objetivó IgM + para mycoplasma pneumoniae.
- Antecedentes familiares: madre con alergia a metamizol no estudiada; padre con asma y rinitis alérgica; hermano de 2 años con episodios de sibilancias.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

- Motivo de la consulta: Reacción adversa perianestésica con urticaria y broncoespasmo tras intervención de fractura de húmero izquierdo.
- Exploración física: Peso: 25 kg; Talla: 126 cm; IMC: 15,75; Buen estado general, buena coloración, hidratación y perfusión periférica. No exantemas ni petequias. Abdomen blando, depresible. No masas ni megalias. AC rítmico, no distrés, no soplos. AP ventilación homogénea, no ruidos patológicos.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

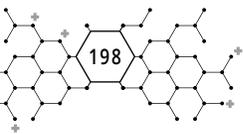
- Reacción adversa perianestésica.
- Asma leve.



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

FÁRMACO	PAUTA POSOLÓGICA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	OBSERVACIONES
Azitromicina	250 mg/día (10 mg/kg/día)	Oral	Durante 5 días (el día de la intervención era el 4º día de tratamiento) por serología positiva en <i>mycoplasma pneumoniae</i> .
Budesonida	0,2 mg/12h	Inhalatoria	Si precisa durante crisis asmática
Salbutamol	4 inhalaciones/20 min (hasta 3 tandas)	Inhalatoria	
Paracetamol	250 mg/4h (10 mg/kg/4h)	Oral	Día de la intervención por fractura de húmero
Cefazolina	1000 mg/dosis única (40 mg/kg/día)	Oral	
Ibuprofeno	125 mg/8h (5mg/kg/8h)  SI PRECISA	Oral	
Dexclorfeniramina	2,7 mL/8h	Oral	Tratamiento posterior a pruebas cutáneas  SI PRECISA (en caso de lesiones exclusivamente en piel)
Prednisolona	2 mL /12h (0,15 mL/kg/día)	Oral	

**Tabla 1.** Tratamiento farmacológico.



## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante la intervención de fractura de húmero el paciente presenta reacción adversa en la extubación con urticaria y broncoespasmo.

Tras esto, se remite al paciente a consulta de alergia pediátrica que, tras realizar interconsulta con el Servicio de Neumología Pediátrica, estos últimos deciden contactar con el Servicio de Farmacia para la elaboración de pruebas cutáneas que estudien la alergia a alguno de los fármacos utilizados.

En primer lugar, el paciente acude a consulta de Neumología Pediátrica para la realización de pruebas cutáneas con prick test a los siguientes fármacos generales:

FÁRMACO	CONCENTRACIÓN
Rocuronio	10 mg/mL
Fentanilo	0,05 mg/mL
Sugammadex	100 mg/mL
Morfina	1 mg/mL
Propofol	10 mg/mL
Metamizol	400 mg/mL

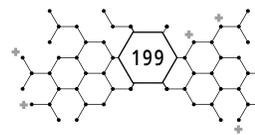
**Tabla 2.** Principios activos dispensados desde el Servicio de Farmacia.

Tras estas pruebas, es de nuevo citado para la realización de prick test a los siguientes beta-láctamicos:

FÁRMACO	CONCENTRACIÓN
Ampicilina	2 mg/mL
Penicilina G	10.000 UI/mL (10 mL)
Amoxicilina/Clavulánico	20 mg/2mg
Cefuroxima	2 mg/mL

**Tabla 3.** Diluciones elaboradas en el Área de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia.

Las diluciones fueron elaboradas en cabina de flujo laminar siguiendo las normas de preparación en base a la Guía de Buenas Prácticas de Medicamentos para preparaciones estériles(1).



Posteriormente, el paciente acude en dos ocasiones a hospital de día pediátrico para realizar pruebas de exposición controlada a metamizol oral y cefadroxilo oral.

Finalmente, según las pruebas realizadas, se objetiva reactividad frente a morfina por lo que se recomienda la no administración de morfina, codeína ni meperidina, y en caso de precisar analgésico potente, se podría administrar como alternativa fentanilo ya que, por el resultado de las pruebas cutáneas, no existe alergia cruzada entre morfina y fentanilo(2). Con ello se descarta que la reacción adversa fuera provocada por metamizol como se sospechaba en un principio.

La urticaria aparece clasificada en ficha técnica de la morfina como efecto adverso poco frecuente ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ )(3).

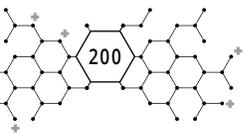
## DISCUSIÓN

La mayoría de las RAM son predecibles y relacionadas con los efectos farmacológicos (tipo A), pero otras no son predecibles ni relacionadas con la dosis o el efecto farmacológico (tipo B o reacciones de hipersensibilidad). Dentro de las no predecibles, podemos diferenciar entre **reacción de hipersensibilidad (RH)** para las reacciones adversas no predecibles que asemejan clínica de alergia, y **reacción alérgica (RA)** cuando se demuestra que se produce por un mecanismo inmunológico(4).

Las RH a fármacos son muy heterogéneas. Desde un punto de vista clínico se pueden clasificar en inmediatas y no inmediatas:

- **Inmediatas:** ocurren generalmente en la primera hora y pueden aparecer hasta 6 horas tras la administración (urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo...).
- **No inmediatas:** pueden ocurrir en cualquier momento tras la primera hora de administración, generalmente tras varios días de tratamiento (urticaria retardada, erupción maculopapular, exantema fijo...)(4).

Las reacciones alérgicas/anafilácticas perianestésicas (RAP) son reacciones de hipersensibilidad inmediata potencialmente peligrosas para la vida. La Academia Europea de Alergia e Inmunología y la Organización Mundial de la Salud (OMS) las clasifican en anafilaxias alérgicas (inmunes) y anafilaxias no alérgicas (anafilactoides o pseudoanafilácticas). Los mecanismos por los que se produ-



cen son **inmunológico** (alérgico), mediados por IgE (70%) y no mediado por IgE (30%) (por IgG, IgM, o por complejos Ag/ ac); **no inmunológico** (anafilactoide o pseudoanafilaxia), por liberación directa de histamina y otros mediadores; o **mixto**(5).

La **incidencia** de estas reacciones oscila de 1/1700 a 1/20000 intervenciones(6). En España se ha estimado en 1/10263(7). Más del 60% de las reacciones son de origen inmune. La mortalidad ocurre entre el 3 y el 9% de los casos.

En nuestro caso, la hipersensibilidad a morfina (como al resto de opioides) se debe a un mecanismo no mediado por IgE a través de la unión a receptores opioides presentes en los mastocitos con liberación subsecuente de mediadores (5).

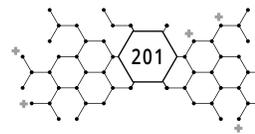
Las pruebas diagnósticas dependen del fármaco implicado y del tipo de reacción, llevándose a cabo normalmente las pruebas cutáneas por prick test o intradermorreacción, o la provocación oral directa en niños la cual se puede realizar con antibióticos o AINEs, siempre que la reacción sea no inmediata y cutánea leve. (en nuestro caso se realizó para metamizol y cefadroxilo)(4).

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Del listado de anestésicos generales que nos solicitó el Servicio de Neumología Pediátrica, se realizó un filtrado de aquellos a los que realizar las pruebas de hipersensibilidad según las concentraciones comercializadas en España por lo que la relación de principios activos se redujo considerablemente.
- Cálculo de las concentraciones necesarias de fármaco para la posterior elaboración de las diluciones en el Área de Farmacotecnia, y dispensación de las mismas al Servicio de Neumología Pediátrica junto con la información necesaria para su correcta administración.
- Notificación de la sospecha de reacción adversa a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

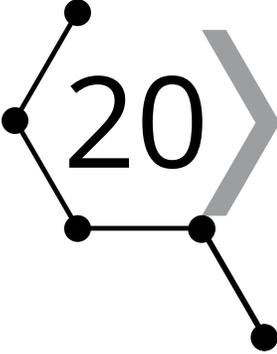
## BIBLIOGRAFÍA

1. Lara EC. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. 2014;



2. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Monge-Ortega OP. Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio. Rev Alerg México. 4 de abril de 2019;66(1):99-114.
3. CIMA: FICHA TECNICA MORFINA B. BRAUN 10 mg/ml SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/42221/FT\\_42221.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/42221/FT_42221.html)
4. Román CM, Indurain BV. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra.
5. Gómez AVM. Reacciones adversas a medicamentos: reacciones alérgicas perianestésicas en Pediatría.
6. Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, et al. Perioperative anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am. agosto de 2009;29(3):429-51.
7. Escolano F, Valero A, Huguet J, Baxarias P, de Molina M, Castro A, et al. Estudio epidemiológico prospectivo de las reacciones anafilactoides perioperatorias ocurridas en Cataluña (1996-97). Rev Esp Anestesiol Reanim. 2002;286-93.

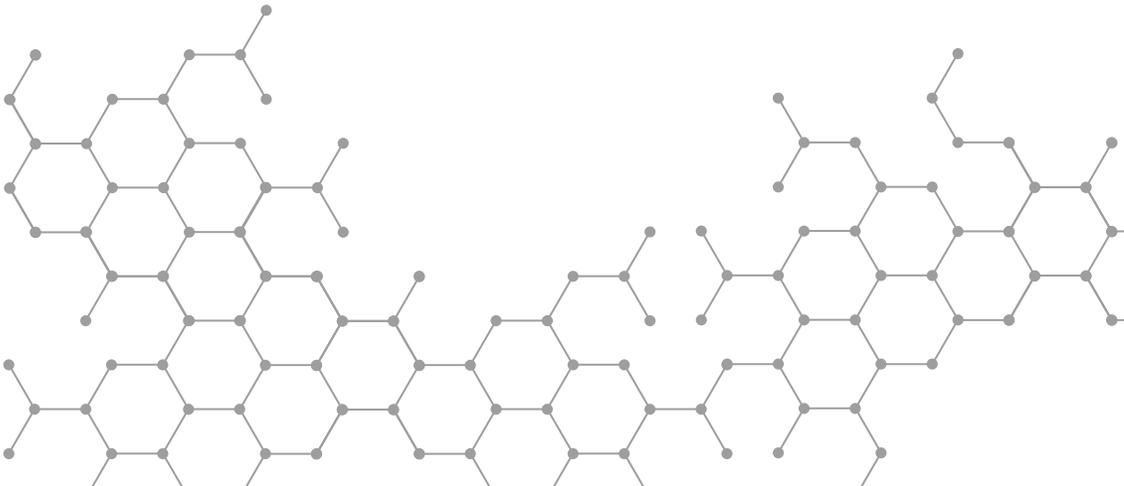


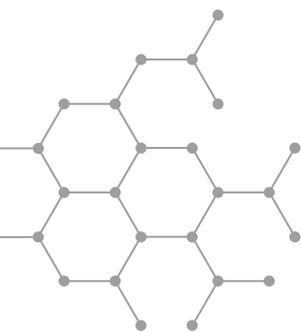


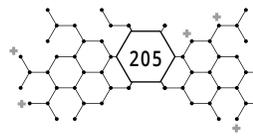
# 20 CASO CLÍNICO

## LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON VENETOCLAX/ OBINUTUZUMAB

Autores: Fructuoso González, L; Torrano Belmonte, P.  
Revisores: Domínguez Leñero, V; García Martínez, E.M;  
Fernández Ávila, J.J.  
**Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.**







# 20 CASO CLÍNICO

## LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON VENETOCLAX/OBINUTUZUMAB

Autores: Fructuoso González, L; Torrano Belmonte, P.

Revisores: Domínguez Leñero, V; García Martínez, E.M; Fernández Ávila, J.J.

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

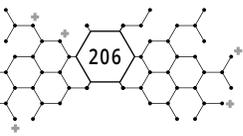
PALABRAS CLAVE: Amiodarona, venetoclax, interacción.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado la Ley Orgánica 3/2018, de 5 diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de derechos digitales, 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. Se ha informado al paciente y este ha dado su consentimiento para la publicación del caso.

### RESUMEN

Paciente diagnosticada de leucemia linfática crónica a la que se le plantea la opción de tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa de bruton o venetoclax con obinutuzumab, opción que se decide finalmente dada los antecedentes cardíacos de la paciente. Tras unos meses de inicio de tratamiento ingresa en hospital de referencia por episodio de angor hemodinámico con fibrilación



auricular y se añade al tratamiento crónico amiodarona. La amiodarona interacciona con venetoclax causando un aumento de las concentraciones de este último pudiendo haber sido el desencadenante de la neutropenia observada en la paciente.

## ANTECEDENTES

Paciente de 76 años con hipertensión arterial y dislipemia como factores de riesgo cardiovascular.

Fibrilación auricular paroxística y angor hemodinámico sin lesiones coronarias.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Analítica previo inicio de tratamiento (10/22):

Glucemia: 101 mg/dL; Creatinina 1,00 mg/dL; Acido úrico 6,0 mg/dL; Fósforo 3,7 mg/dL; Sodio 143 mEq/L; Potasio 4,9 mEq/L; Hematíes  $4,1 \times 10^6/uL$ ; Neutrófilos  $5,50 \times 10^3/uL$ ; Leucocitos  $57,85 \times 10^3/uL$ .

Analítica tras inicio tratamiento (12/22):

Glucosa 100 mg/dL; Urea 47 mg/dL; Creatinina 0.86 mg/dL; Acido úrico 5,4 mg/dL; Fósforo 3,8 mg/dL; Sodio 142 mEq/L; Potasio 4,6 mEq/L; Hematíes  $3,8 \times 10^6/uL$ ; Neutrófilos  $1,90 \times 10^3/uL$ ; Leucocitos  $4,44 \times 10^3/uL$ .

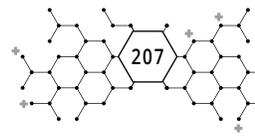
Analítica tras introducción de amiodarona (02/23): Glucosa \*150 mg/dL; Urea 43 mg/dL; Creatinina \*\*1,35 mg/dL; Acido úrico 5,0 mg/dL; Sodio 138 mEq/L; Hematíes \*\* $3,8 \times 10^6/uL$ ; Leucocitos \*  $2,66 \times 10^3/uL$ ; Neutrófilos \*\*  $0,80 \times 10^3/uL$ .

Analítica tras reducción de dosis de venetoclax al 50% (03/23):

Hematíes  $4.0 \times 10^6/uL$ ; Leucocitos  $5.30 \times 10^3/uL$ ; Neutrófilos  $2.50 \times 10^3/uL$ ,

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Leucemia Linfática Crónica.
- Fibrilación Auricular paroxística



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### Tratamiento crónico (11/22):

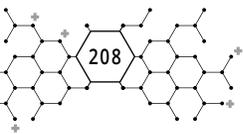
- Acido acetilsalicílico
- Atorvastatina
- Cetirizina
- Enalapril/hidroclorotiazida
- Bisoprolol
- Omeprazol
- Lorazepam
- Alopurinol
- Edoxaban

### Tratamiento crónico (02/23):

- Acido acetilsalicílico
- Atorvastatina
- Cetirizina
- Enalapril/hidroclorotiazida
- Bisoprolol
- Omeprazol
- Lorazepam
- Alopurinol
- Edoxaban
- Amiodarona
- Bisoprolol

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente inicia tratamiento con venetoclax/obinutuzumab en noviembre de 2022. Tras revisar las interacciones con su tratamiento crónico, al incluir tratamiento antihipertensivo, se recomienda a los hematólogos considerar la suspensión temporal de los medicamentos reductores de la presión arterial 12 horas antes de la infusión de Obinutuzumab y hasta que la presión arterial del



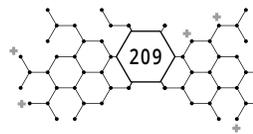
paciente se estabilice. Completa el escalado de venetoclax de forma gradual durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg. En febrero de 2023, ingresa en su hospital de referencia por una fibrilación auricular paroxística y se le añade en el tratamiento amiodarona. En la consulta de atención farmacéutica oncohematológica, previo a una nueva dispensación, tras la revisión de su tratamiento actualizado se detecta la interacción y se recomienda la disminución de la dosis de venetoclax al 50%. Tras 100 días de la suspensión de amiodarona se reanuda la dosis habitual de venetoclax.

## DISCUSIÓN

La amiodarona es un inhibidor de la proteína transportadora glicoproteína P (P-gp)/ABCB1 y dado que venetoclax es un sustrato de dicha P-gp puede aumentar la concentración sérica de venetoclax pudiendo aumentar los efectos adversos desencadenados por este (1,2). Entre los efectos adversos descritos para venetoclax podemos encontrar como más frecuentes: descenso del recuento de neutrófilos, diarrea, náuseas, anemia, fatiga, e infección del tracto respiratorio (3). En el caso abordado se pudo observar que tras el ingreso en otro hospital y la administración de amiodarona la paciente sufrió una disminución en el recuento de neutrófilos. Cifras que se corrigieron y normalizaron tras la reducción de dosis a la mitad del inhibidor de BCL-2, venetoclax. Por lo que se puede considerar que fue un probable efecto adverso provocado por esta interacción.

Además, como se ha descrito, la paciente al estar en tratamiento con antihipertensivos requería mayor monitorización en hospital de día. La información de ficha técnica de Obinutuzumab (4) indica que el 69% de los pacientes que recibieron Obinutuzumab en ensayos clínicos experimentaron una reacción relacionada con la infusión durante su primera infusión de Obinutuzumab, con la hipotensión como uno de los síntomas reportados. Por lo que se recomienda la suspensión de los tratamientos antihipertensivos desde 12 horas antes y una hora después de la perfusión.

Por otro lado, el hecho de que el tratamiento con venetoclax incluya una escalada progresiva de dosis para evitar el síndrome de lisis tumoral puede ser confuso para algunos pacientes, si además le añadimos la complejidad de las interacciones farmacológicas y necesidad de ajuste posológico no es de extrañar que puedan llegar a tomar dosis inapropiadas, por lo que una adecuada infor-



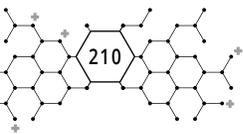
mación al paciente es fundamental. Por la larga vida media (5) de la amiodarona (20-100 días), es importante mantener la reducción de dosis más de tres meses.

## CONCLUSIONES

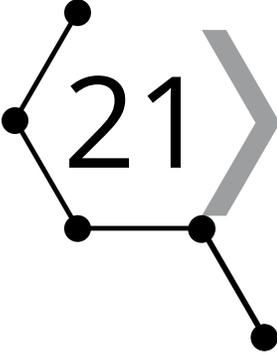
- Atención farmacéutica en la consulta de atención farmacéutica oncohematológica: validación de la prescripción clínica y comprobación de interacciones entre los diferentes fármacos para la LLC y el tratamiento crónico y actualizado de la paciente.
- Detección de interacción clínicamente relevante de obinutuzumab y antihipertensivos.
- Detección de interacción clínicamente relevante de venetoclax y amiodarona.
- Comunicación de interacciones y consejo de ajuste posológico a profesionales hospitalarios y de centro de salud.
- Proporción de información tanto oral como escrita a la paciente de las dosis actualizadas de venetoclax.
- Refuerzo de adherencia de la paciente.
- Seguimiento de efectos adversos de su tratamiento.
- En resumen, este caso destaca la importancia de considerar y gestionar las interacciones medicamentosas de manera proactiva, involucrar a los pacientes en su atención y garantizar una comunicación efectiva entre los profesionales de la salud, especialmente cuando los pacientes se mueven entre diferentes entornos de atención.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal SK, Hu B, Chien D, Wong SL, Salem AH. Evaluation of rifampin's transporter inhibitory and CYP3A inductive effects on the pharmacokinetics of venetoclax, a Bcl-2 inhibitor: Results of a single- and multiple-dose study. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(11):1335-1343
2. Agarwal SK, Tong B, Bueno OF, Menon RM, Salem AH. Effect of azithromycin on venetoclax pharmacokinetics in healthy volunteers: implications for dosing venetoclax with P-gp inhibitors. *Adv Ther.* 2018;35(11):2015-2023



3. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica venetoclax [Internet]. [Consultado 21 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/161138005/FT\\_161138005.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/161138005/FT_161138005.html)
4. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica obinutuzumab [Internet]. [Consultado 21 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114937001/FT\\_114937001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114937001/FT_114937001.html)
5. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica amiodarona [Internet]. [Consultado 21 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48048/FT\\_48048.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48048/FT_48048.html.pdf)

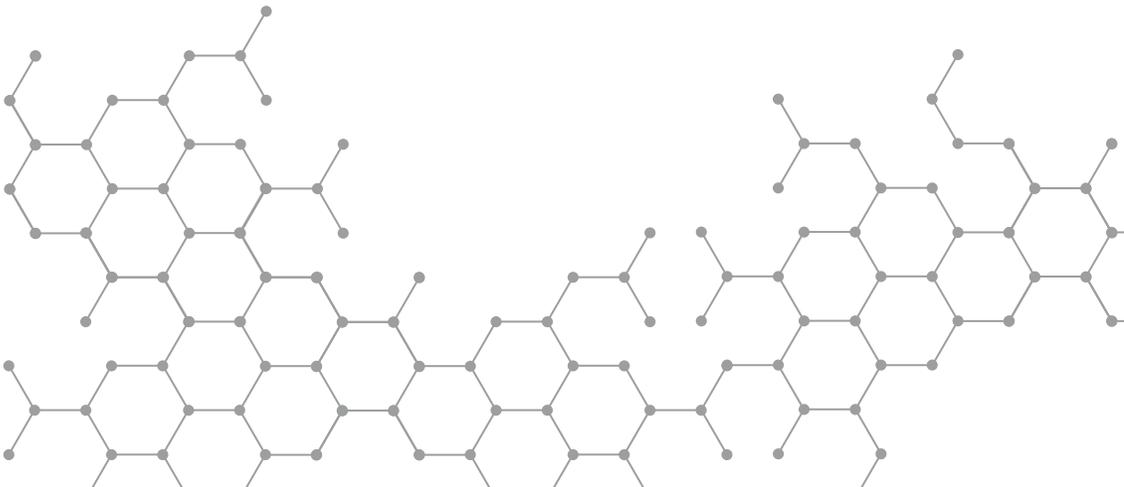


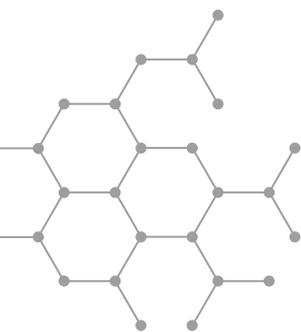
21 CASO  
CLÍNICO

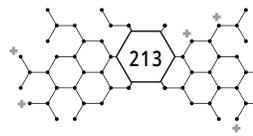
## BROTE GRAVE DE COLITIS ULCEROSA CORTICORREFRACTARIA

Autor/a: Martínez Madrid, M.E.

Revisores: García Matillas, C.N; García Motos, C.  
**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**







# 21 CASO CLÍNICO

## BROTE GRAVE DE COLITIS ULCEROSA CORTICORREFRACTARIA

Autor/a: Martínez Madrid, M.E.

Revisores: García Matillas, C.N; García Motos, C.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**

PALABRAS CLAVE: colitis ulcerosa, infliximab, ciclosporina, ustekinumab.

### ASPECTOS ÉTICOS

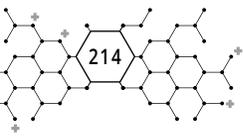
La ejecución de este caso cumple con lo especificado en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre respecto a la protección de datos personales y garantía de derechos digitales.

### RESUMEN

Presentación de un caso de colitis ulcerosa corticorrefractaria. Se describe el manejo terapéutico y farmacocinético ante un brote de CU grave, que precisó tratamiento con infliximab y posteriormente con ciclosporina y ustekinumab.

### ANTECEDENTES

- Mujer de 25 años, no reacciones alérgicas medicamentosas, no refiere hábitos tóxicos.
- Diarrea y rectorragia de 2 meses de evolución, con empeoramiento en la última semana (3-5 deposiciones/día con sangre).



## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

### 10/04 - 21/04/23

- Colonoscopia: la mucosa presenta desde el recto actividad inflamatoria importante con edema, eritema, pérdida del patrón vascular submucoso, hemorragias, exudado fibrinoide, ulceraciones y restos hemáticos. Las lesiones se extienden hasta el ángulo esplénico y presentando la válvula ileocecal un componente inflamatorio importante.
- Biopsia del recto, sigma, colon descendente y válvula ileocecal. Hallazgos morfológicos compatibles con colitis ulcerosa con actividad severa.
- Rx tórax: normal
- Serología viral, quantiferon, antígeno de Clostridioides difficile, coprocultivo, hemocultivo y urocultivo negativos.

### 10/04/23 - 09/10/23:

#### Proteína C reactiva (mg/dL):

Los valores de referencia para la proteína C reactiva son los siguientes: Niveles superiores a 5 mg/dL indican gran actividad inflamatoria.

Evolución

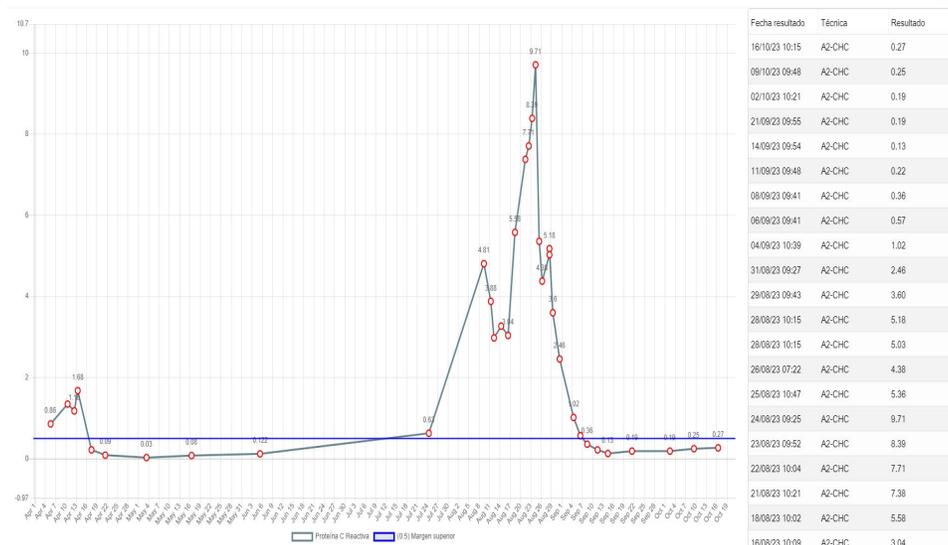
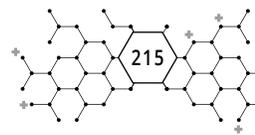


Figura 1. Niveles de proteína C Reactiva.



**16/05/23- 09/10/23:**

### Calprotectina fecal ( $\mu\text{g/g}$ )

Fecha	Niveles ( $\mu\text{g/g}$ )	Observaciones
16/05/2023	282,9	Los valores de referencia para la calprotectina fecal son los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 50 : negativo</li> <li>- 50-250: trastorno leve o EI en remisión</li> <li>- &gt; 200 <math>\mu\text{g/g}</math>: trastorno activo con inflamación.</li> </ul>
24/07/2023	990,4	

**Tabla 1.** Niveles de calprotectina fecal.

### Monitorización de infliximab y anticuerpos anti-fármaco

Fecha	Niveles séricos ( $\mu\text{g/mL}$ )	Observaciones
16/05/2023	4,05	Los valores de referencia para infliximab son 3-10 ( $\mu\text{g/mL}$ )
01/08/2023	< 0,6	

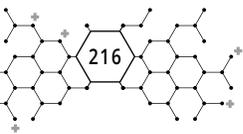
**Tabla 2.** Niveles séricos de infliximab.

El día 16/05/2023, los valores de infliximab estaban dentro del intervalo terapéutico. Sin embargo, el 01/08/2023 los niveles séricos de infliximab eran indetectables (por debajo de 0.6  $\mu\text{g/mL}$ ). Asimismo, el día 01/08/2023 también se detectaron anticuerpos anti-infliximab con valor 66.6 UA/mL. Se considera que niveles superiores a 5 UA/mL indican presencia de anticuerpos.

### 24/07-25/08/23: Hemograma

	Hemoglobina ( $\text{g/dL}$ )	Hematocrito %
24/07	10,9	33,5
07/08	6,1	18,9
09/08	7,8	24,3
11/08	9	27,5
24/08	6,1	19,4
25/08	8,4	25,9

**Tabla 3.** Valores de hemoglobina y hematocrito.



**23/08/23:** Rx de tórax: normal. Hemocultivo negativo.

**24/08/23:** Rx abdominal: dilatación colon derecho y transverso, no evidencia de megacolon tóxico.

**25/08/23:** TAC abdominal: hallazgos sugestivos de pancolitis con signos de actividad

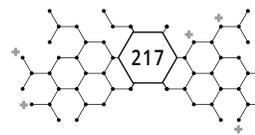
**26/08/23-09/10/23: Monitorización de ciclosporina**

Fecha	Niveles séricos (ng/mL)	Observaciones
26/08/2023	164,1	
28/08/2023	287,2	Se recomienda continuar con nueva pauta posológica de ciclosporina iv 40 mg cada 12 h, aunque como ya ha recibido 5 días de tratamiento por vía intravenosa valorar cambio a vía oral (125 mg cada 12h).
31/08/2023	307,2	Se recomienda continuar con nueva pauta posológica de ciclosporina IV 30 mg cada 12h o valorar cambio a vía oral: 100-0-125 mg.
04/09/2023	206, 5	Se recomienda continuar con nueva pauta posológica de ciclosporina 125 mg cada 12h.
06/09/2023	103, 5	Se recomienda continuar con nueva pauta posológica de ciclosporina 150 mg cada 12 horas.
08/09/2023	149,8	

**Tabla 4.** Niveles séricos de ciclosporina.

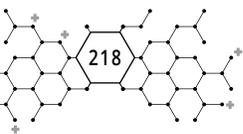
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

— DIAGNÓSTICO principal: Colitis ulcerosa con actividad severa



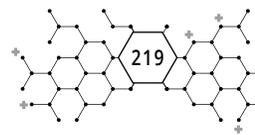
## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Fármaco	Posología	Observaciones
<b>12/04</b>		
Metilprednisolona IV	50 mg/día	
<b>19/04</b>		
Infliximab IV	5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 Peso: 51,2 kg 260 mg dosis única	Se suspende infliximab tras reacción infusional (01/08).
Metilprednisolona IV 50 mg	1 mg/kg/día	
<b>21/04</b>		
Prednisona 50 mg comprimidos	Diario Posteriormente, 40 mg c/24h 10 días, bajando 5 mg c/10 días hasta suspender	2 días
<b>28/07 Tratamiento domiciliario</b>		
Prednisona comprimidos	0.75 mg/kg	
<b>07/08</b>		
Ustekinumab IV	Inducción: 260 mg Dosis única según peso	
Metilprednisolona IV	60 mg/día	Durante 4 días
<b>12/08</b>		
Metilprednisolona IV	20 mg c/8h	
<b>17/08</b>		
Ustekinumab IV	Reinducción 260 mg	Premedicar con paracetamol 1g IV, dexclorfeniramina 5mg,



<b>21/08</b>		
Metilprednisolona IV	60 mg/día	Durante 7 días
<b>23/08</b>		
Ciclosporina IV	100 mg/día	
Cotrimoxazol 160 mg/800 mg comprimidos	Desayuno/cena Lunes, miércoles, viernes	Se cambia a 80 mg/400 mg el día 06/09
Ceftriaxona	2 g/día	Durante 12 días
Metronidazol	500 mg c/8 h	
<b>24/08</b>		
Ciclosporina IV	50 mg c/12h	
<b>28/08</b>		
Metilprednisolona IV	50 mg c/8h	Comienza desescalada de corticoides IV
Ciclosporina IV	40 mg c/12h	
<b>31/08</b>		
Metilprednisolona IV	40 mg c/8h	
Ciclosporina cápsulas	100 mg/mañana 125 mg/noche	
<b>04/09</b>		
Metilprednisolona	30 mg c/8 h	
Ciclosporina solución oral	125 mg c/12h	Intolerancia por disfagia a sólidos.
<b>06/09</b>		
Ciclosporina solución oral	150 mg c/12 h	

<b>08/09</b>		
Ciclosporina solución oral	175 mg c/12h	
Prednisona	25 mg/día	Durante 5 días, posteriormente bajar 10 mg cada 5 días hasta suspender



<b>13/09</b>		
Ustekinumab SC	Mantenimiento: 90 mg c/4 semanas, intensificado por actividad persistente	Primera dosis de mantenimiento de ustekinumab.
Ciclosporina solución oral	175 mg c/12 h	

**Tabla 5.** Historia farmacoterapéutica.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

### 10/04 -21/04/23

- Ante los hallazgos endoscópicos encontrados, se inician corticoides IV ajustados a peso. El estudio prebiológico solicitado es normal
- Tras la administración de corticoides, se evidencia mejoría clínica parcial, que precisa inducción con infliximab para controlar la actividad. La paciente muestra buena respuesta clínica, encontrándose en el momento del alta sin dolor abdominal, con 1 deposición/día, escasos restos hemáticos y PCR normal

### 16/05/23

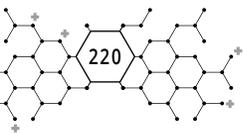
- Niveles de infliximab en rango y PCR normal

### 26/07/23

- La paciente refiere diarrea y sangrado. En analítica, calprotectina fecal en aumento, desde el día 16/05 (282,9) hasta el 24/07 (990,4). Se inicia prednisona oral, y según evolución se valorar seguir con infliximab o cambiar biológico

### 1/08/23

- Reacción infusional con infliximab (urticaria en tronco y cara) y pérdida de respuesta. Niveles indetectables, y presencia de anticuerpos anti-fármaco. Se suspende infliximab



### **07/08 - 08/09/23**

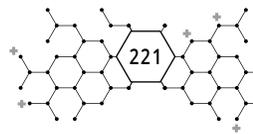
- Ingreso por brote grave de CU corticorrefractaria y anemia en rango transfusional. En analítica, hemoglobina en 6,1 y hematocrito 18.9%. Durante su ingreso, persiste anemia que precisa administración de hierro IV y 4 CH. Se inicia metilprednisolona. Cambio de diana a ustekinumab. Tras 10 días, continúa con diarrea (5 a 10 deposiciones con sangre/día)
- 17/08 reinducción con ustekinumab IV. Días después, en analítica, aumento de la PCR de 5.58, 7.38, 7.71, 8.39 y 9, los días 18, 21, 22, 23 y 24/08. Hemoglobina en descenso, con valores de 6.1 el día 24/08, precisa transfusión de 2 CH
- Ante empeoramiento clínico y analítico, el 23/08 se inicia ciclosporina IV. Valorada por cirugía por riesgo de colectomía si persiste mala evolución. Inicia antibioterapia empírica por pico febril. Resultados de hemocultivo negativos
- A partir del 25/08, mejoría clínica y analítica, menor número de deposiciones y menor rectorragia. En analítica, PCR en descenso, desde el 25/08 (5.36) hasta el alta el 08/09 (0.36)

### **21/09/2023**

- Se encuentra muy bien, 1 deposición/día

## DISCUSIÓN

La colitis ulcerosa es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, crónica, caracterizada por lesiones en la mucosa del colon, con presencia de úlceras, diarrea y rectorragia. Los marcadores de inflamación intestinal más empleados son la calprotectina fecal y la proteína C reactiva. Se trata de una patología que alterna brotes intermitentes de actividad y remisión. Aproximadamente, un 15% de los pacientes presentan un brote grave de CU durante su evolución precisando corticoides intravenosos a dosis de 1 mg/kg/día. No obstante, el 30% de los brotes de CU grave presentan una falta de respuesta a la corticoterapia en los primeros 5-7 días de tratamiento (corticorrefractariedad), siendo recomendable valorarla al tercer día para evitar complicaciones como el megacolon tóxico. Estos pacientes deben ser valorados por un cirujano por el alto riesgo de colectomía.



Algunas opciones terapéuticas en el manejo del brote grave de CU son infliximab y ciclosporina. La ciclosporina ha demostrado ser un fármaco efectivo en el tratamiento de la CU grave en pacientes en los que la corticoterapia ha fracasado. Es importante evaluar la eficacia de la ciclosporina monitorizando sus niveles en sangre y comprobar las interacciones con otros fármacos.

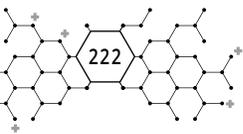
Algunos pacientes pueden presentar pérdida de respuesta a fármacos biológicos. En estos casos, se puede recurrir a la intensificación (aumentando la dosis o acortando la frecuencia de administración), o bien cambiar a otra diana terapéutica. La pérdida de respuesta suele ser secundaria a la presencia de anticuerpos o por niveles bajos de fármaco. La presencia de anticuerpos anti-fármaco se ha relacionado con menor concentración de fármaco y aumento de reacciones infusionales. La monitorización de niveles de anti-TNF se asocia a mejores tasas de remisión. Ustekinumab es una alternativa para alcanzar la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa en los que haya fracasado previamente la terapia con un fármaco biológico.

## CONCLUSIÓN

- Dispensación de medicación en el área de pacientes externos. Atención farmacéutica para informar al paciente sobre la forma de administración, posibles interacciones y reacciones adversas.
- Preparación de medicación en el área de elaboración de mezclas intravenosas
- Monitorización farmacocinética, con ajuste posológico para conseguir niveles séricos dentro del intervalo terapéutico
- Comprobación de interacciones farmacológicas
- Validación y dispensación del tratamiento prescrito al paciente durante su ingreso hospitalario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio piloto sobre la utilidad de la monitorización de niveles y anticuerpos anti-infliximab en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en práctica clínica. Estudio «Inflixilevel». | RAPD Online | SAPD [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.sapd.es/rapd/2018/41/2/01>



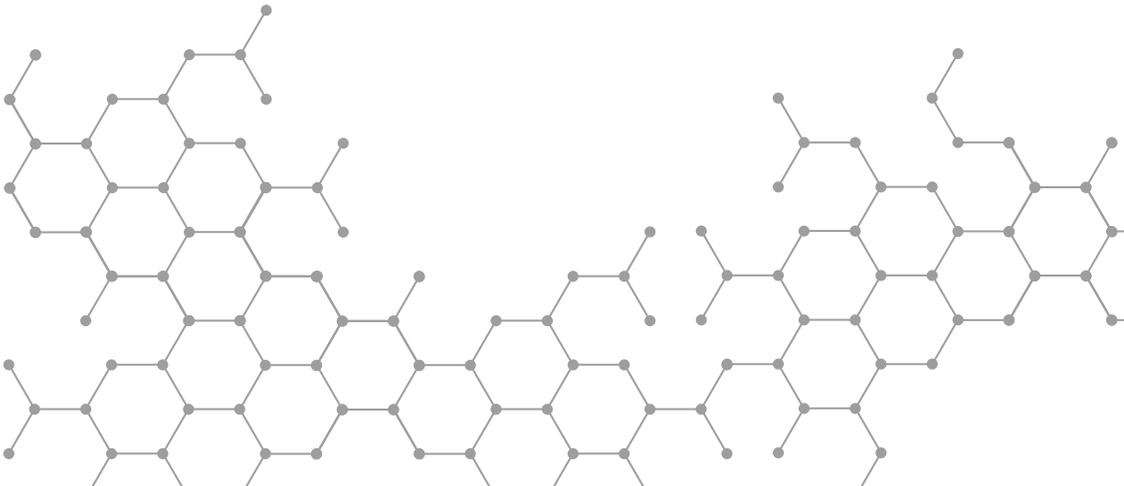
2. Manejo de la colitis ulcerosa grave y refractaria a corticoides | RAPD Online | SAPD [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.sapd.es/rapd/2015/38/3/02>
3. López-Ibáñez M, Marín-Jiménez I. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de abril de 2016;39(4):265-72.
4. Pascual-Marmaneu Ó, Belles-Medall MD, Ferrando-Piqueres R, Almela-Notari P, Mendoza-Aguilera M, Álvarez-Martín T. Los niveles séricos de infliximab y adalimumab están asociados con remisión profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Farmacia Hospitalaria*. octubre de 2021;45(5):225-33.
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ustekinumab (Stelara®) en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada - grave | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-ustekinumab-stelara-en-el-tratamiento-de-la-colitis-ulcerosa-moderada-grave/>
6. Eficacia, persistencia y optimización de ustekinumab en colitis ulcerosa: datos de práctica clínica [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570522002114>
7. Ustekinumab como terapia de inducción y mantenimiento de la colitis ulcerosa | *NEJM* [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1900750>

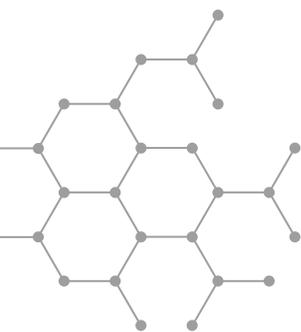


# 22 CASO CLÍNICO

## INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR PSEUDOMONA AERUGINOSA MULTIRRESISTENTE: INTERVENCIÓN FARMACEÚTICA EN EL TRATAMIENTO DIRIGIDO POR ANTIBIOGRAMA

Autores: Lago Ballester, F; Varea Béjar, A.  
Revisor/a: Lázaro Cebas, A.  
**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**





## INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR PSEUDOMONA AERUGINOSA MULTIRRESISTENTE: INTERVENCIÓN FARMACEÚTICA EN EL TRATAMIENTO DIRIGIDO POR ANTIBIOGRAMA

Autores: Lago Ballester, F; Varea Béjar, A.

Revisor/a: Lázaro Cebas, A.

**Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.**

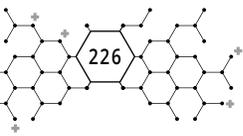
PALABRAS CLAVE: Infecciones del tracto urinario, Pseudomonas aeruginosa, beta lactamasa VIM, tratamiento dirigido.

### ASPECTOS ÉTICOS

Se ha respetado la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

### RESUMEN

Mujer institucionalizada que tras ser alta por infección del tracto urinario (ITU) decapitada es trasladada el mismo día a urgencias por deterioro del estado general y diaforesis con ausencia de fiebre. Al ingreso se extrae urocultivo (URO) que tras resultar negativo se repite por pico febril y reactantes de fase aguda (RFA) elevados, iniciándose tratamiento empírico. El URO resultó positivo en *E. faecalis* y *P. aeruginosa*, presentando esta última una metalo beta lactamasa (MBL) VIM e iniciándose tratamiento dirigido. Tras tres días se obtiene un nuevo URO por persistencia de RFA elevados, en este último se aísla únicamente *E.*



*faecium*, que fue tratado según antibiograma remitiendo la infección cinco días después. Desde farmacia se intervino mediante la revisión de la historia clínica y antibiogramas, proponiendo la modificación y optimización del tratamiento antibiótico inicial facilitando la resolución de la infección.

## ANTECEDENTES

Paciente anciana institucionalizada en residencia, con hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo II (DM II), insuficiencia renal crónica (IRC), obesidad y demencia degenerativa por enfermedad de Alzheimer. Actividad física basada en vida cama sillón.

La paciente había sido dada de alta el mismo día del ingreso tras siete días ingresada por ITU decapitada tratada con ceftriaxona 2g/24h. Al ingreso la paciente muestra deterioro del estado general, fracaso renal agudo (FRA) sobre IRC con un filtrado glomerular CKD-EPI de 23,4 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, RFA elevados y diaforesis en ausencia de fiebre. La paciente ya había presentado el año previo dos infecciones urinarias por *E. coli* multisensible y una infección respiratoria de vías bajas por *E. coli* BLEE y *K. pneumoniae* multisensible.

## PRUEBAS DE VALORACION SUBJETIVAS Y OBJETIVAS

### SUBJETIVAS

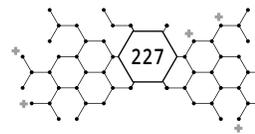
- Fragilidad basal
- Deterioro del estado general

### OBJETIVAS

- Afebril
- Deshidratación
- Fracaso renal agudo

### EN ANALÍTICA

- PCR día + 0: 12,52 mg/dL (0-0,5)
- PCR día + 2: 6,69 mg/dL (0-0,5)



- PCR día +6: 3,01 mg/dL (0-0,5)
- PCR día + 13: 1,4 mg/dL (0-0,5)
- Leucocitos: día + 0:  $11,9 \times 10^3/uL$  (4,5-11)
- Leucocitos: día + 4:  $15,7 \times 10^3/uL$  (4,5-11)
- Leucocitos: día + 13:  $11,97 \times 10^3/uL$  (4,5-11)
- CKD-EPI día + 3: 29,94 mL/min/1,73m<sup>2</sup>
- CKD-EPI día + 6: 32,40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>
- CKD-EPI día +13: 61,82 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SUBJETIVO/S

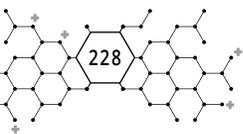
### PRINCIPAL

- Deterioro del estado general
- ITU

## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Se mantuvo durante el ingreso el tratamiento crónico domiciliario: ácido fólico, pantoprazol, ácido acetilsalicílico, atorvastatina, memantina, donepezilo, furosemida, quetiapina, lorazepam y paracetamol. Se inició tromboprolifaxis con enoxaparina. Se suspendieron los antidiabéticos orales, se monitoreó la glucemia y controló con insulina aspart y glargina. Se inició perfusión de ringer lactato para la deshidratación. Se indicó sondaje vesical con recambio diario por deterioro renal y necesidad de monitorear la diuresis en paciente con deterioro cognitivo.

Se administró tratamiento antibiótico empírico con ertapenem 1g/24h, posteriormente tras suspensión de este, se inició tratamiento dirigido con amoxicilina/clavulánico 1/0,2g/8h y aztreonam 1g/8h ajustados a función renal. Finalmente se suspendió la antibioterapia anterior e inició tratamiento dirigido con linezolid 600mg/12h hasta el alta (Tabla 1).



Día (post ingreso)	Antibiótico pautado	Pauta posológica	Vía de administración	Microorganismo aislado	Sensibilidad al antibiótico
0	-	-	-	-	
4	Ertapenem	1g/24h	IV	-	-
8	Aztreonam	1g/8h	IV	<i>P. aeruginosa</i> <i>VIM</i>	<i>P. aeruginosa</i> . (sensibilidad con exposición incrementada CMI = 16)
	Amox./clav.	1/0,2g/8h	IV		
12	Linezolid	600mg/12h	VO	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>

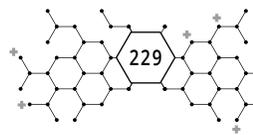
**Tabla 1.** Evolución de la antibioterapia.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al ingreso, la paciente presentaba deterioro del estado general, diaforesis, deshidratación, hipernatremia, FRA, leucocitos en orina negativos, RFA elevados y leucocitosis de origen no filiado sugestiva de ITU. Debido a la ausencia de fiebre y leucocitos en orina se decidió no iniciar antibioterapia a la espera del resultado del URO (Tabla 2).

Día (post ingreso)	Creatinina (0.5-0.9 mg/dL)	CKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Sodio (132-146 mEq/L)	PCR (0-0,5 mg/dL)	Leucocitos (4.5-11 x10 <sup>3</sup> /uL)
0	1,87	23,40	152	12,52	11,90
3	1,53	29,94	165	6,69	13,89
4	1,61	28,15	159	-	15,71
6	1,43	32,40	151	3,01	14,93
13	0,84	61,82	141	1,4	11,97

**Tabla 2.** Evolución de parámetros analíticos.



El tercer y cuarto día presentó fiebre y leucocitos en orina positivos, el URO obtenido al ingreso resultó negativo, solicitándose nueva extracción tras recambio de sonda e iniciándose tratamiento empírico con ertapenem 1g/24h como antibiótico de amplio espectro contra BLEEs ya que la paciente estuvo ingresada la semana previa al reingreso. Tres días después de iniciar tratamiento antibiótico empírico la paciente se encuentra adormilada y afebril con RFA, leucocitosis e hipernatremia en ligero descenso y mejorando modestamente la función renal (Tabla 2).

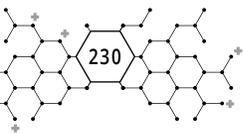
El octavo día se aisló *P. aeruginosa* VIM y *E. faecalis*. Desde farmacia se recomendó iniciar tratamiento dirigido ajustado a función renal. La recomendación fue aceptada, iniciándose aztreonam 1g/8h y amoxicilina/clavulánico 1g/0,2g/8h (Tabla 1). Tres días tras del inicio de tratamiento, la paciente mejoró clínicamente, aunque aún se encontraba somnolienta y con elevación de los RFA y leucocitosis. Por este motivo tras recambio de sonda se extrajo nuevo URO que mostró negativización de *E. faecalis* y *P. aeruginosa* y aparición de *E. faecium*, iniciándose el día doce por medicina infecciosa linezolid 600mg/12h (Figura 2).

Enterococcus faecalis		>100.000 UFC/ml	
	Estado	CMI	Comentario
Ampicilina/Amoxicilina	Sensible	4	
Levofloxacino	Resistente	>4	
Nitrofurantoína	Sensible	<=32	
Pseudomonas aeruginosa		>100.000 UFC/ml	
<i>Cepa multirresistente. Se recomienda AISLAMIENTO DE CONTACTO y REFLEJAR EN INFORME DE ALTA</i>			
	Estado	CMI	Comentario
Piperacilina-Tazobactam	Resistente	64	
Ceftazidima	Resistente	>16	
Cefepime	Resistente	16	
Imipenem	Resistente	>8	
Meropenem	Resistente	>8	
Aztreonam	Sensible Exp. Incr.	16	
Ciprofloxacino	Resistente	>2	
Levofloxacino	Resistente	>4	
Tobramicina	Resistente	>8	
Amikacina	Resistente	>32	
Colistina	Sensible	4	
Marcadores de resistencia			
VIM			

Figura 1.

Enterococcus faecium		30.000 UFC/ml	
	Estado	CMI	Comentario
Ampicilina/Amoxicilina	Resistente	>8	
Levofloxacino	Resistente	>4	
Vancomicina	Sensible	<=1	
Teicoplanina	Sensible	<=2	
Linezolid	Sensible	<=2	

Figura 2.



Tras tres días con el nuevo tratamiento la paciente se encontraba casi en situación basal por lo que se decidió completar un ciclo corto de 5 días con linezolid, siendo dada de alta tras un total de 17 días de ingreso.

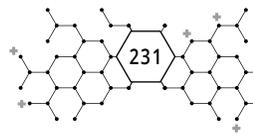
## DISCUSIÓN

La ITU se estima que genera 1 millón de visitas a urgencias y 100.000 hospitalizaciones anuales correspondiendo el 25% de las mismas a pacientes geriátricos en Estados Unidos. La edad avanzada se considera un factor predisponente, así como la institucionalización o el sondaje urinario, siendo este último el mayor factor de riesgo asociado a ITU. Epidemiológicamente, el patógeno productor de dos terceras partes de ITU no complicada es *E. coli* seguido de *K. oxytoca* (15%). Por el contrario, en pacientes con ITU asociada a catéter, la prevalencia de *E. coli* cae al 23,9% y *P. aeruginosa* muestra una prevalencia del 10,3%. En pacientes ancianos con sondaje vesical, entre los síntomas sugestivos de ITU se encuentran fiebre, escalofríos, leucocitosis, deterioro agudo y desorientación. Estos deben ser vigilados para detectar precozmente la aparición de infección (1).

En cuanto al diagnóstico, se debe extraer el URO antes de iniciar el tratamiento antibiótico y en caso de recambio de sonda, se debe extraer tras recambio de la misma. No se indica repetir URO a no ser que persista o reaparezcan síntomas de infección (2).

Es importante tratar la ITU con los antibióticos adecuados evitando la selección de cepas multirresistentes. Según un estudio observacional multicéntrico retrospectivo sobre pacientes con ITU complicada por *P. aeruginosa*, el porcentaje de cepas moderadamente resistentes (MDR) fue del 28.8% y extremadamente resistentes (XDR) del 12.3%. Asimismo, como factor de riesgo asociado a padecer una ITU por *P. aeruginosa* MDR se encuentra el tratamiento antibiótico 30 días previos (OR 2,34, 95% CI 1,38–3,94) o el tener un catéter urinario permanente (OR 2,41, 95% CI 1,43–4,08), entre otros (3).

Resaltar las características antibióticas y la utilidad de aztreonam como tratamiento de bacterias que expresan MBLs como VIM o NDM. Aztreonam es una monobactama estable en presencia de MBLs, con actividad contra gram negativos, y ausencia de la misma en gram positivos. Se ha estudiado la sinergia de aztreonam junto a otros antibióticos como ceftazidima-avivactam, pero en el



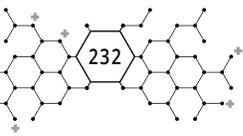
caso de la MBL VIM se ha comprobado que no existe sinergia (4).

Los resultados de los cultivos y antibiogramas emitidos por los servicios de microbiología son de gran utilidad en la toma de decisiones, así como las técnicas de detección de orígenes de resistencia. La determinación de beta lactamasas puede realizarse fenotípicamente según el perfil hidrolítico o mediante la inhibición por determinados inhibidores de beta lactamasas (IBL). Además se debe tener en cuenta el patógeno aislado y la epidemiología local. Analíticamente el método de referencia es el ensayo espectrofotométrico aunque existen otros, como los métodos cromogénicos (5).

Los tratamientos dirigidos recomendados por el farmacéutico se adaptaron según antibiogramas, seleccionándose aztreonam, único antibiótico junto con colistina activo frente a la *P. aeruginosa* y amoxicilina/clavulánico para *E. faecalis*. Otras opciones de tratamiento para *E. faecalis* podrían haber sido ampicilina o amoxicilina, a los que era sensible según el antibiograma. Asimismo, según la EUCAST el fenotipo esperado en *E. faecalis* es de sensibilidad a ampicilina y amoxicilina con o sin IBL aunque se han documentado casos de *E. faecalis* penicilina resistente ampicilina sensible (PRASEF) por mutaciones en la PBP4 (6, 7). La indicación de linezolid para *E. faecium* fue preferente frente a vancomicina por la disponibilidad de la vía oral y la función renal alterada.

## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACEUTICO AL CASO)

— Durante la validación de pacientes se detectó el tratamiento de un paciente con ITU con ertapenem, un antibiótico beta lactámico de amplio espectro. Se revisó la historia clínica, patología, cultivos y antibiogramas. Se realizó una intervención farmacéutica con el objetivo de optimizar la terapia antibiótica recomendando el tratamiento más adecuado según sensibilidad de los patógenos aislados pues en el caso de la *P. aeruginosa* aislada, presentaba MBL VIM, no mostrando sensibilidad frente a ertapenem y otros carbapenémicos de amplio espectro como meropenem. Se recomendó la prescripción de amoxicilina/clavulánico 1/0.2g/8h para el tratamiento de *E. faecalis* y aztreonam 1g/8h para tratar la *P. aeruginosa* VIM debido a que junto con colistina eran los únicos antibióticos a los que mostraba sensibilidad esta última. Ambos antibióticos además fueron ajustados al filtrado glomerular del paciente.

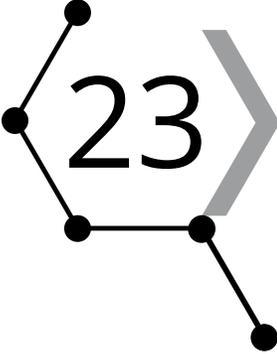


— La actuación del farmacéutico ayudó a la selección y ajuste la antibioterapia según antibiograma y función renal y obtuvo como resultado la resolución de una ITU por un patógeno multirresistente, difícil de tratar.

— Gracias a los antibiogramas y la interpretación de los mismos se pudo tomar decisiones de tratamiento adecuadas para tratar una ITU causada tanto por bacterias multisensibles como bacterias XDR (*P. aeruginosa* VIM) de difícil tratamiento por su resistencia a múltiples antibióticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump R. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Dec;31(4):673–88.
2. Infecciones en pacientes sondados – Guía PRIOAM [Internet]. [citado 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/infecciones-del-tracto-urinario/>
3. Gomila A, Carratalà J, Eliakim-Raz N, Shaw E, Wiegand I, Vallejo-Torres L, et al. Risk factors and prognosis of complicated urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients: a retrospective multi-center cohort study. *IDR*. 2018 Dec 18;11:2571–81.
4. Khan A, Erickson SG, Pettaway C, Arias CA, Miller WR, Bhatti MM. Evaluation of Susceptibility Testing Methods for Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy on Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021 Oct 18;65(11):10.1128/aac.00846-21.
5. Clínica M, Cercenado E, Cantón R, Navarro F, Calvo J, Fernández Cuenca F, et al. *Seimc.org*. [citado 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia38.pdf>
6. Zone diameters. European committee on antimicrobial susceptibility testing [Internet]. *Eucast.org*. [citado 30 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_13.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.1_Breakpoint_Tables.pdf)
7. Gawryszewska I, Żabicka D, Hryniewicz W, Sadowy E. Penicillin-Resistant, Ampicillin-Susceptible *Enterococcus faecalis* in Polish Hospitals. *Microbial Drug Resistance*. 2021 Mar;27(3):291–300.



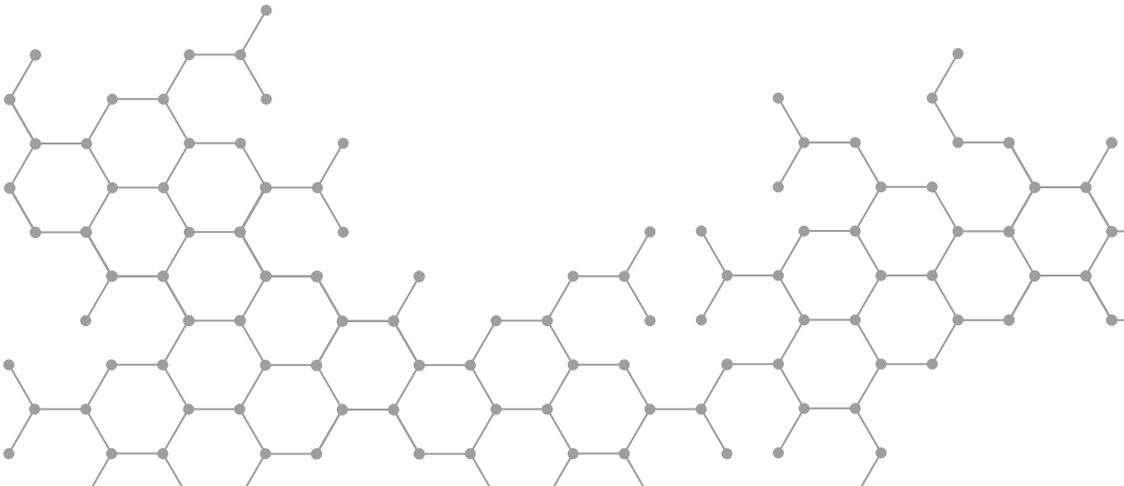
# 23 CASO CLÍNICO

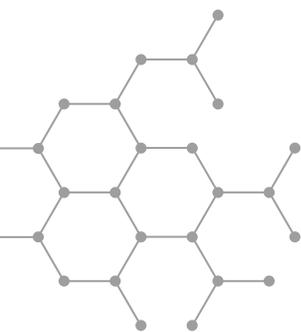
## SATRALIZUMAB EN NEURITIS ÓPTICA RETROBULBAR BILATERAL SEVERA

Autores: Céspedes Sánchez, C; Pérez López, C.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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





## SATRALIZUMAB EN NEURITIS ÓPTICA RETROBULBAR BILATERAL SEVERA

Autores: Céspedes Sánchez, C; Pérez López, C.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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

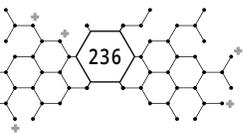
**PALABRAS CLAVE:** Satralizumab, neuritis óptica bilateral retrobulbar, anticuerpos anti-acuaporina 4.

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

### RESUMEN

Paciente de 13 años que acude a urgencias por presentar pérdida de agudeza visual, por lo que es remitida a oftalmología que realiza una Tomografía Computarizada cerebral con resultado normal y se decide alta domiciliaria. Una semana después, reconsulta por persistencia de la clínica ingresando en Neuro-pediatría para estudio. Mediante Resonancia Magnética se observan hallazgos compatibles con afectación de origen probablemente inflamatorio-desmielini-



zante por lo que se valora posible Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica y se inicia tratamiento con bolos de corticoides. Para completar el estudio se realiza punción lumbar y se estudian potenciales evocados visuales. Posteriormente, es diagnosticada de Neuritis Óptica Retrobulbar Bilateral severa, ante la positividad de anticuerpos anti-acuaporina 4 en suero de LCR. Tras pulso de corticoides se indica plasmaféresis que es efectiva y bien tolerada pero en RM cerebral de control persisten datos de inflamación activa, por lo que finalmente se solicita y administra tratamiento con satralizumab.

## ANTECEDENTES

Escolar mujer de 13 años. Sin antecedentes médicos-quirúrgicos de interés ni ingresos previos. Infección asintomática pasada de virus de Epstein-Barr (VEB). Consulta en el servicio de urgencias pediátricas refiriendo visión borrosa, además de cefalea leve autolimitada en las dos semanas previas a esta visita. Tras valoración se decide alta hospitalaria pero por persistencia de la clínica, reconsulta a los 6 días y se decide ingreso hospitalario para estudio en profundidad.

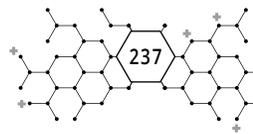
Como antecedentes personales de interés su padre de 49 años, presenta síndrome de Lynch, diabetes mellitus tipo 2, ambliopía y trastorno límite de la personalidad. Madre y hermana pequeña sanas.

Se cursan diversas pruebas, entre ellas, analítica con bioquímica y hemograma, Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM) cerebral, estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) y exploración oftalmológica con estudio de potenciales evocados visuales (PEV), tras las que se concluye el diagnóstico de neuritis óptica retrobulbar bilateral severa.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN

Pruebas de valoración objetivas al ingreso:

- Medidas antropométricas: peso: 55,6 Kg; talla: 155 cm.
- Bioquímica y hemograma: normal.
- TC cerebral: normal.
- RM: alterada, con hallazgos compatibles con afectación de origen pro-



bablemente inflamatorio-desmielinizante de ambos nervios ópticos. A valorar posible neuritis óptica retrobulbar bilateral de predominio izquierdo.

— Citoquímica en LCR:

- Anticuerpos Anti - NM IgG Neuromielitis Óptica (NO) anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4) y contra la glucoproteína de oligodendrocito de mielina (MOG) en suero: positivo AQP4.
- IgE Total \* 3.270 UI/mL. Ig E (80 - 100 UI/L, siendo siempre menor de 200 UI/mL)
- PEV: anormales en ambos ojos.
- Tras estímulo de ojo derecho se registran potenciales evocados visuales, mediante Damero Reversible (Pattern) de latencia retrasada y baja amplitud.
- Tras estímulo de ojo izquierdo, no se registran potenciales evocados visuales reproducibles con estímulo Pattern ni con estímulo monocular Flash.

El patrón normal es una gran onda positiva a 100 ms (P100). En la fase aguda de la enfermedad esta onda está disminuida en amplitud o ausente si la pérdida de agudeza visual es grave y cualquier respuesta que permanezca está retrasada. Conforme la visión se recupera, la amplitud crece y se obtiene una respuesta bien configurada aunque retardada. Estos hallazgos son compatibles con una lesión de vía visual bilateral asimétrica con mayor afectación izquierda. Además la afectación bilateral dificulta la localización de la lesión (prequiasmática, quiasma, retroquiasmática).

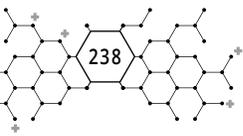
## DIAGNÓSTICO

Principal:

- Neuritis óptica retrobulbar bilateral severa.
- Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica (NMOSD) por anticuerpos anti-AQP4.

Secundario:

- Hipogammaglobulinemia secundaria a tratamiento con plasmaféresis (PLEX).



## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Historia farmacoterapéutica:

1) Metilprednisolona intravenosa (IV) 1700 mg/día (30,6 mg/Kg/día) durante 5 días con pauta de Prednisona oral 60 mg/día (1,1mg/kg) posteriormente (brote agudo, durante ingreso).

2) Sin mejoría significativa con corticoides por lo que inicia PLEX (3300 mL de albúmina al 5%) cada 48 horas hasta completar 17 sesiones. Buena evolución y tolerancia a PLEX + Prednisona oral 30 mg/día (0,5mg/kg/día).

3) Satralizumab (anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor del receptor de interleucina-6, AcMo anti-IL6) + Prednisona oral 30 mg/día (0,54 mg/kg/día).

Satralizumab con el siguiente esquema de tratamiento:

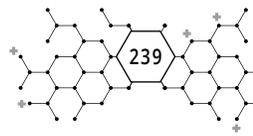
Dosis de carga: 1 inyección subcutánea (SC) de 120 mg cada dos semanas (primera dosis en la semana 0, segunda dosis en la semana 2 y tercera dosis en la semana 4).

Dosis de mantenimiento: una inyección SC de 120 mg cada cuatro semanas. Programado como tratamiento de larga duración. Tras 3 primeras dosis se inicia la pauta de retirada de corticoide oral (descenso progresivo durante 2 meses).

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras el diagnóstico de neuritis óptica retrobulbar bilateral con mayor afectación del nervio óptico izquierdo, se inicia tratamiento con bolos de corticoides IV a 30 mg/kg, durante 5 días, completando la pauta con corticoides orales a 1 mg/kg durante 3 días. Tras la retirada de corticoides se repite la RM, confirmando el diagnóstico.

Seguido a los pulsos de corticoides se indica PLEX, planificándose inicialmente 7 sesiones. Tras la ausencia de complicaciones, la presencia de actividad inflamatoria en RM cerebral de control y la mejoría progresiva de la agudeza visual se decide ampliar a 17 sesiones, valorando en todo momento la existencia de un balance favorable beneficio/riesgo. No se presentan incidencias relacionadas con la técnica en el transcurso de los recambios plasmáticos.



Ante la falta de respuesta a la terapia inmunomoduladora, al tratarse de una enfermedad que cursa en brotes con alta posibilidad de secuelas incapacitantes, se consensua con la familia el inicio de tratamiento crónico con satralizumab una vez terminadas las sesiones de PLEX y manteniendo corticoterapia oral hasta nueva valoración en consultas.

Al alta, presenta una mejoría importante de la agudeza visual aunque persisten las limitaciones relacionadas con la realización de las actividades habituales de su vida previa. Se plantea la necesidad de ayudas para rehabilitar la función visual al máximo posible, ya sea de forma directa (dispositivos para mejorar la visión) o indirecta (ayuda de organismos públicos).

En una de sus revisiones, se detectó hipogammaglobulinemia secundaria al tratamiento con plasmaféresis por lo se programó ingreso para la administración de tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas IV.

Permanece sin efectos adversos significativos de la medicación. Sólo han apreciado la aparición de lesiones micropapulares en espalda hiperpigmentadas que no le producen sintomatología. Además, la familia refiere un buen rendimiento escolar.

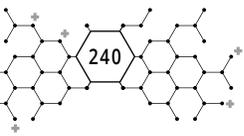
Actualmente, sigue con revisiones cada 15 días en consultas externas de enfermedades desmielinizantes de Neuropediatría/Neurología.

## DISCUSIÓN

La inflamación del nervio óptico, conocida como NO, es la causa más frecuente de pérdida visual aguda en adultos jóvenes (1). Tiene como principales causas la esclerosis múltiple, NMOSD y la enfermedad asociada anti-MOG, aparte de otras patologías inflamatorias infrecuentes.

Clásicamente, se había definido la NMSOD como la asociación de una NO con una mielitis transversa longitudinalmente extensa. El descubrimiento de los anti-AQP4 en 2004 permitió ampliar este fenotipo clínico. Se identificaron pacientes con anti-AQP4 y otros fenotipos. De esta manera, el 60% de los NMOSD es positivo para anti-AQP4 (3).

Dentro de la NO, diferenciamos el subtipo de neuritis retrobulbar, tratándose de la inflamación de la porción del nervio óptico localizada en la parte posterior del globo ocular (1).



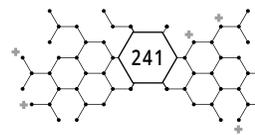
La epidemiología de la NO está ligada a la de patologías inflamatorias que pueden manifestarse con una afección del nervio óptico. Aparece en pacientes jóvenes, de 14 a 45 años de edad y presenta mayor prevalencia en mujeres. También se ha relacionado la infección por el VEB y ciertos polimorfismos del antígeno leucocitario humano con un mayor riesgo de presentar una NO. El riesgo de recurrencia dependerá de la etiología de la NO y de si se establece un tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor. Hasta un 93% de los pacientes con una NMOSD y anticuerpos anti-AQP4 positivos seguirá un curso con recurrencias (3).

En cuanto al diagnóstico, la RM cerebral tiene un papel fundamental en la confirmación diagnóstica ya que revela la inflamación y/o desmielinización que puede presentarse en el nervio óptico. Además del examen oftalmológico mediante el estudio de los PEV (pudiendo ser normales al inicio de los síntomas si la neuritis es principalmente retrobulbar) y, el análisis de biomarcadores séricos en LCR.

En la actualidad, es habitual comenzar administrando corticoides para tratar los síntomas agudos (1). Existe sólida evidencia de que los corticoides no mejoran el pronóstico a largo plazo de la NO, pero se ha mantenido su uso asumiendo que aceleran la recuperación y mejoran rápidamente los signos clínicos del brote agudo de la enfermedad (3).

Por otro lado, la PLEX ha demostrado eficacia en pacientes con episodios inflamatorios, incluido aquellos con NO que no han respondido al tratamiento con corticoides, ya sea como tratamiento combinado, secuencial e incluso en monoterapia. Este procedimiento consigue eliminar eficazmente anticuerpos anti-AQP4 (5). Se puede afirmar incluso que, el tratamiento temprano con PLEX podría aumentar las posibilidades de recuperación tras un episodio grave de NO. Es por ello, que se utiliza a menudo en las crisis de NO (3).

Disponemos además de satralizumab (AcMo anti-IL-6, comercializado y financiado en España desde mayo de 2023), indicado en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunosupresor para el tratamiento NMOSD en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con anticuerpos positivos IgG frente a la acuaporina-4. La posología en pacientes adolescentes  $\geq 12$  años con un peso  $\geq 40$  kg y en pacientes adultos es la misma (4).

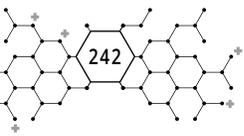


## CONCLUSIÓN

- Planificación y elaboración de 3300 mL de albúmina al 5% (165 gramos) para realización de PLEX en sala blanca del Servicio de farmacia en campana de flujo laminar.
- Elaboración de un informe para la utilización de satralizumab como medicamento no incluido en guía farmacoterapéutica del hospital, y tramitación para su autorización por parte de Dirección Médica al tratarse de un fármaco de alto impacto económico.
- Adquisición de satralizumab al laboratorio fabricante y dispensación del mismo tras validación de la prescripción médica correspondiente.
- Recomendaciones para enfermería de la administración de satralizumab.
- Abordaje y seguimiento multidisciplinar, entre el servicio de neurología infantil y el servicio de farmacia, de la eficacia clínica y la seguridad de satralizumab en la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ayuso T., Aliseda D., Ajuria I., Zandío B., Mayor S., Navarro M.C. Neuritis óptica inflamatoria. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2009 Ago [citado 2023 Oct 16] ; 32( 2 ): 249-263. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272009000300011&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000300011&lng=es).
2. Jari M, Mohammadi T, Taheri E. Neuritis Óptica Retrobulbar Bilateral como primera manifestacion de la enfermedad neurológica de Behçet. Case Rep Rheumatol. 2020 Oct 6;2020:8834399. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559221/>.
3. Rodríguez-Acevedo B, Rovira À, Vidal-Jordana À, Moncho D, Pareto D, Sastre-Garriga J. Neuritis óptica: etiopatogenia, diagnóstico, pronóstico y manejo. Rev Neurol 2022;74 (03):93-104. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2021473>.
4. Ficha técnica Enspryng 120 mg solución inyectable en jeringa precargada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211559001/FT\\_1211559001.html#:~:text=Enspryng%20est%C3%A1%20indicado%20en%20monoterapia,%20\(ver%20secci%C3%B3n%205.1\)](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211559001/FT_1211559001.html#:~:text=Enspryng%20est%C3%A1%20indicado%20en%20monoterapia,%20(ver%20secci%C3%B3n%205.1)).



5. Alemán-Iñiguez JM, Alemán-Iñiguez VA, Díaz-Heredia F. Manejo de recaída en enfermedad de Devic. Primer tratamiento exitoso, reportado con plasmaféresis en Ecuador; revisión bibliográfica, actualidad y reporte de caso. *Rev Mex Oftalmol.* 2015;89:63. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-articulo-manejo-recaida-enfermedad-devic-primer-S0187451914000766>.



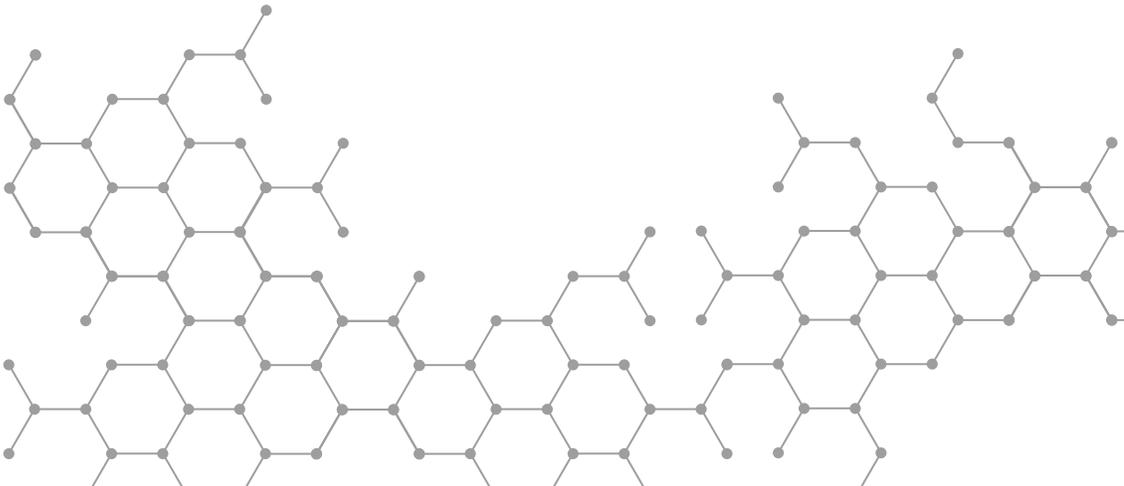
# 24 CASO CLÍNICO

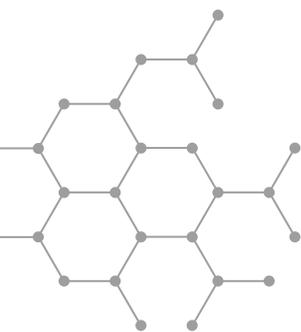
## TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA CON FENILBUTIRATO-TAURURSODIOL FUERA DE FICHA TÉCNICA

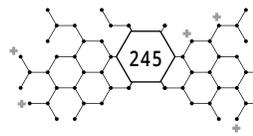
Autores: Gutiérrez Sánchez, J.A; Hernández Sánchez, M.

Revisores: Nájera Pérez, M.D; Plaza Anierte, J.

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







# 24 CASO CLÍNICO

## TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA CON FENILBUTIRATO-TAURURSODIOL FUERA DE FICHA TÉCNICA

Autores: Gutiérrez Sánchez, J.A; Hernández Sánchez, M.

Revisores: Nájera Pérez, M.D; Plaza Anierte, J.

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

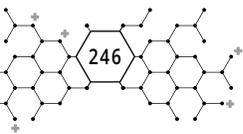
PALABRAS CLAVE: ELA, Fenilbutirato, Taurursodiol

### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 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.

### RESUMEN

Mujer de 57 años diagnosticada de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La ELA es una enfermedad de rápido desarrollo y muy limitante, con una esperanza de vida de entre 2 y 5 años, para la cual el único fármaco aprobado en España es el riluzol. En este caso clínico se presenta una paciente que, dadas las lagunas terapéuticas, inicia tratamiento con fenilbutirato y taurursodiol, fuera de ficha técnica, en base a los resultados de un ensayo clínico que indican un ligero aumento de la supervivencia con el uso de estos fármacos.



## ANTECEDENTES

Mujer de 57 años sin hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia, sin hábitos tóxicos, hernia discal L4-L5 y rinitis alérgica. Comienza con sensación de debilidad y dolor en los dedos de las manos de predominio derecho, se realiza electromiografía (EMG) que sugiere neuropatía focal por atrapamiento del nervio mediano derecho a nivel del carpo de grado muy leve.

Más adelante consulta por traumatismo raquímedular, es diagnosticada de rizartrosis derecha, inicialmente mejora con tratamiento conservador con órtesis e infiltración de 2 dedos, pero al cabo de unos meses los síntomas empeoran y continua progresando la debilidad con aparición de atrofia muscular, por lo que se realiza nueva EMG donde se encuentran signos de denervación por afectación preganglionar C8 a T1 y se establece la hipótesis diagnóstica de ELA.

Sin antecedentes familiares de ELA ni demencia en la familia.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

### SUBJETIVAS

Buen estado general, consciente y orientada. Mano derecha muy poco válida, sin síntomas en miembros inferiores (MMII). No hay disartria ni disfagia aunque a veces le cuesta tragar líquidos.

### EXPLORACIÓN FÍSICA POR NEUROLOGÍA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:

Respuesta plantar flexora bilateral. Signo de Romberg negativo. Marcha en tándem y coordinación normales.

Fuerza: miembros superiores (MMSS) sin claudicación, atrofia de interóseos bilateral en manos, debilidad de prensión en miembro superior derecho y algo menos en miembro inferior. MMII: no claudican, puntuación en escala de balance muscular de psoas, cuádriceps, musculo tibial anterior, y gemelo bilateral: 5/5

Sensibilidad: hipoestesia algésica en pierna derecha lateral respecto izquierda y eminencia tenar derecha.

Puntuación en escala de evaluación de los reflejos osteotendinosos: bicipital 3/5 bilateral, estiloradial 2/5, tricipital 3/5, rotula 3/5, tendón de aquiles 3/5.



### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

**EMG:** hallazgos de afectación preganglionar de grado severo de las raíces que inervan la musculatura de ambos MMSS dependientes de C8-T1 con signos activos de denervación. Fasciculaciones a nivel cervical y lumbar.

**Analítica** normal sin parámetros destacables.

**Resonancia magnética cervical y dorsal:** rectificación de lordosis cervical fisiológica y cervico-artrosis con discopatías crónicas entre C4-C6 que no comprometen canal raquídeo central, estenosis foraminal moderada C4- C5 derecha por uncartrosis, leve borramiento de espacio subaracnoideo anterior de predominio parasagital derecho C5-C6.

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

1. Debilidad de MMSS de predominio distal por denervación activa de MMSS (C7-C8-T1).
2. Probable ELA

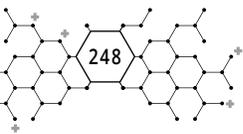
### HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tras el diagnóstico de ELA inicia tratamiento con Riluzol 100 mg/día, lansoprazol 20 mg,y domperidona 10 mg. Conforme progresa la enfermedad se añade acetilcisteina 600 mg/día para controlar las secreciones y acetato de megestrol 160 mg/día para recuperar el apetito. En las últimas revisiones se inyecta 75 UI de toxina botulínica en las glándulas salivales para controlar la sialorrea, mirtazapina 15 mg para intentar mejorar el estado de ánimo y risperidona 0,5 mg/día para controlar episodios de irritabilidad.

Además de riluzol comienza tratamiento para el ELA con ácido taururso-desoxicólico y fenilbutirato de glicerol fuera de ficha técnica.

Como medidas no farmacológicas el paciente está recibiendo tratamiento fisioterapéutico, terapia ocupacional y seguimiento con la unidad de nutrición.

Otras medidas: sonda nasogástrica y ventilación mecánica no invasiva.



## EVOLUCIÓN CLÍNICA

En el momento del diagnóstico, la paciente se encuentra clínicamente estable, la mano derecha muy poco válida (no puede coger un vaso), sin síntomas a nivel de MMII o dificultad para la deglución. Comienza tratamiento con riluzol.

4 meses después comienza a empeorar progresivamente la debilidad en los MMSS, los MMII continúan en buen estado. Ha perdido 6 kilos debido a pérdida de apetito, se receta acetato de megestrol.

6 meses después la paciente continúa en la misma situación, destacando el aumento de secreciones respiratorias, por lo que se pauta acetilcisteína. Ha recuperado peso desde la indicación de acetato de megestrol.

10 meses después aparece la primera alteración destacable en la analítica, el aumento de las enzimas hepáticas, reacción adversa de aparición muy frecuente en los pacientes en tratamiento con riluzol, no obstante, se decide continuar con el tratamiento.

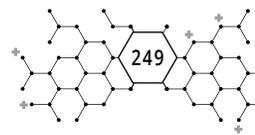
15 meses después sigue progresando la debilidad de MMSS y comienza a aparecer en los MMII, además refiere problemas deglutorios con algunos alimentos. Se coloca PEG para facilitar la alimentación y comienza con ventilación mecánica no invasiva.

19 meses después la paciente ha empeorado en cuanto a disartria y disfagia, pero continúa tolerando vía oral, que junto con alimentación con PEG hace que no pierda peso. Se inicia tratamiento con ácido taurursodiol y fenilbutirato fuera de ficha técnica.

En la última revisión el paciente presenta disnea moderada, continúa avanzando la debilidad, aunque aún camina sola, refiere mejora de las secreciones y buen estado de ánimo con episodios de irritabilidad.

## DISCUSIÓN

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva con una supervivencia media de 3-5 años desde el inicio, es resultado de la degeneración progresiva idiopática del sistema neuronal motor, con resultado de debilidad y atrofia muscular generalizada, progresiva y rápida, que frecuentemente acaban en la muerte.



El número total de pacientes con ELA en España es aproximadamente de unos 4.000 casos. Por este motivo se la incluye en el grupo de enfermedades raras.

El único tratamiento en España disponible actualmente con indicación en ficha técnica para el tratamiento de ELA es riluzol, se ha propuesto como mecanismo de acción la inhibición de procesos relacionados con el glutamato, que juega un papel clave en la muerte celular de la enfermedad. Únicamente prolonga entre 3 o 5 meses la supervivencia.

Esta ausencia de tratamientos efectivos hace que se busquen alternativas con otros fármacos, aunque la indicación de ELA no esté reflejada en su ficha técnica. Es el caso de fenilbutirato de glicerol y taurursodiol.

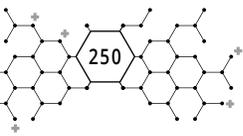
El fenilbutirato está aprobado y comercializado en España como medicamento huérfano de uso hospitalario para el tratamiento crónico de pacientes con trastornos del ciclo de la urea.

El taurursodiol está aprobado para trastornos de la bilis, en España se adquiere como un medicamento extranjero.

En octubre de 2022, la FDA aprobó una combinación de estos dos fármacos bajo la marca comercial Relyvrio® para el tratamiento de ELA en base a los resultados del ensayo clínico CENTAUR, estos 2 fármacos combinados no están disponibles en España ya que la EMA rechazó su comercialización bajo el nombre comercial Albrioz® en el verano de 2023 por deficiencias en la recopilación y análisis de los datos de supervivencia.

CENTAUR fue un ensayo fase 2, aleatorizado, doble ciego, con 137 pacientes de ELA que habían tenido un inicio de los síntomas en los 18 meses anteriores, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 para recibir fenilbutirato sódico-taurursodiol (3 g de fenilbutirato sódico y 1 g de taurursodiol, administrados una vez al día durante 3 semanas y luego dos veces al día) o placebo.

La variable principal a estudio fue la tasa de disminución en la puntuación total en la escala para evaluar esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRS-R; rango 0 a 48, con puntuaciones más altas indicando una mejor función) hasta las 24 semanas. Los resultados mostraron que la tasa media de cambio en la puntuación de la ALSFRS-R fue de -1,24 puntos por mes con el fármaco activo y de -1,66 puntos por mes con placebo (diferencia, 0,42 puntos por mes; intervalo de confianza del 95 %, 0,03 a 0,81; P = 0,03).



El uso de fenilbutirato sódico-taurursodiol resultó en un declive funcional más lento que el placebo, según lo medido por la puntuación de ALSFRS-R durante un período de 24 semanas.

En cuanto a la supervivencia a largo plazo (con un seguimiento a los pacientes randomizados de hasta 35 meses), el grupo en tratamiento con fenilbutirato sódico-taurursodiol tuvo una supervivencia media de 25 meses, mientras que en el grupo placebo fue 18,5 meses.

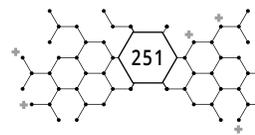
Nuestra paciente cumpliría los criterios de inclusión para el ensayo. Su puntuación ALSFRS-R al momento de iniciar el tratamiento fue de 25 puntos, a los 5 meses la puntuación fue de 20 puntos, una disminución de 1 punto por mes, lo que se asemeja a los resultados del ensayo (reducción de 1,24 puntos por mes con fármaco activo). El 71% de los pacientes del ensayo tomaban riluzol al igual que nuestra paciente. En los 7 meses previos al inicio del tratamiento, ALSFRS-R disminuyó desde los 35 puntos hasta los 25 (1,71 puntos por mes).

En cuanto a seguridad, en el ensayo las reacciones adversas más frecuentes (al menos un 15% y al menos un 5% más que con placebo) fueron diarrea, dolor abdominal, náuseas e infección de las vías respiratorias superiores. Ninguno de estos efectos apareció en la paciente y el tratamiento está siendo bien tolerado.

Tras 5 meses de duración, el tratamiento en esta paciente se está mostrando seguro y eficaz ya que parece haber disminuido levemente el ritmo de avance del deterioro funcional.

## CONCLUSIÓN

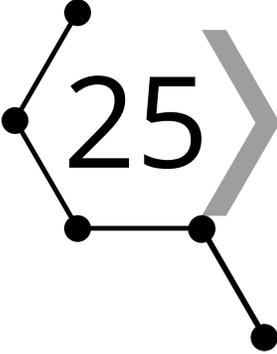
- Revisión de la bibliografía disponible sobre el tratamiento.
- Elaboración y tramitación de informe para la aprobación por parte de la Comisión Regional para el uso fuera de ficha técnica.
- Solicitud de medicamentos a la plataforma de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS.
- Atención farmacéutica individualizada al paciente y al entorno familiar para aclarar dudas en torno al tratamiento.
- Asegurar la adherencia al tratamiento durante las visitas al Servicio de Farmacia.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Siddique N, Siddique T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. 2001 Mar 23 [updated 2023 Sep 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301623.
2. Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2007; 35:291.
3. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica riluzol 50 mg. [Internet]. [Consultado 30 de octubre de 2023] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75015/FT\\_75015.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75015/FT_75015.html.pdf).
4. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica fenilbutirato de glicerilo. [Internet]. [Consultado 30 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151062001/FT\\_1151062001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151062001/FT_1151062001.html)
5. Food and Drug Administration. Prescribing information. [Internet]. [Consultado 30 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/216660s000lbledt.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/216660s000lbledt.pdf)
6. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Macklin EA, Berry JD et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-aurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2021 Jan; 63(1):31-39.
7. Paganoni S, Watkins C, Cawson M, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N et al. Survival analyses from the CENTAUR trial in amyotrophic lateral sclerosis: Evaluating the impact of treatment crossover on outcomes. *Muscle Nerve*. 2022 Aug; 66(2):136-141.





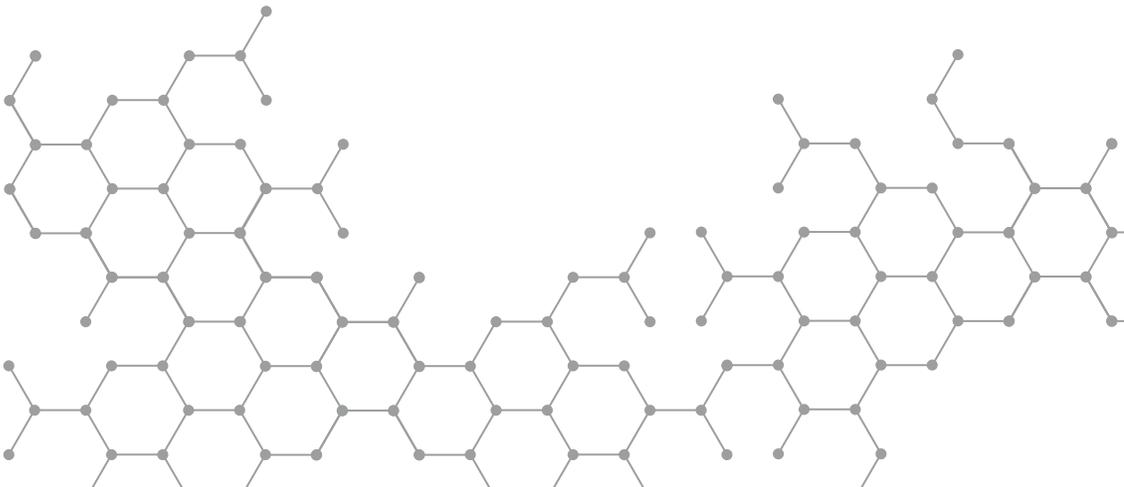
25 CASO  
CLÍNICO

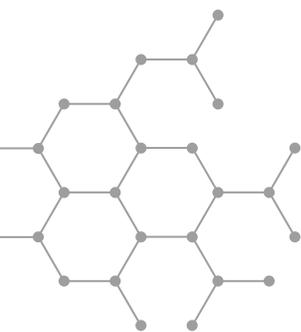
## MANEJO DE TOXOPLASMOSIS CEREBRAL EN PACIENTE VIH + NAIVE

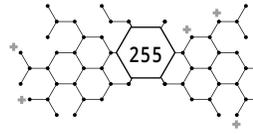
Autores: Portero Ponce, C; Sánchez Blaya, A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

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







## MANEJO DE TOXOPLASMOSIS CEREBRAL EN PACIENTE VIH + NAIVE

Autores: Portero Ponce, C; Sánchez Blaya, A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

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

PALABRAS CLAVE: *Toxoplasma gondii*, VIH, toxoplasmosis cerebral.

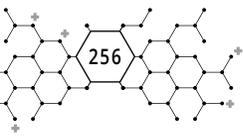
### ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales, 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.

### RESUMEN

Paciente que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos con fiebre y síntomas neurológicos. Tras realizar analítica se confirma que es paciente VIH + sin tratamiento antirretroviral, y que posee anticuerpos Ig-G anti-*Toxoplasma gondii*, estableciéndose la toxoplasmosis cerebral como diagnóstico más probable.

En el transcurso del ingreso el paciente adquiere diversas infecciones y, a pesar del tratamiento dirigido contra *Toxoplasma gondii*, no se observa mejoría neurológica. La evolución en los niveles de linfocitos T CD4 y la carga viral es favorable tras la administración de antirretrovirales.



## ANTECEDENTES

Varón de 40 años sin antecedentes médicos conocidos. No alergias medicamentosas. No hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia. No cardiopatía ni broncopatía conocida, no antecedentes digestivos ni nefrourológicos de interés.

El paciente trabaja con la madera en ambiente rural. No viajes recientes ni tampoco antecedentes de picaduras, contacto con animales o lesiones cutáneas.

Una semana antes del ingreso consulta en urgencias por clínica de malestar general, artromialgias, cefalea, astenia, fiebre de 39°C y sensación disneica. Radiografía de tórax con hallazgos de posible infiltrado basal derecho, decidiéndose alta a domicilio en tratamiento con amoxicilina 1 gr y azitromicina 500 mg.

## PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

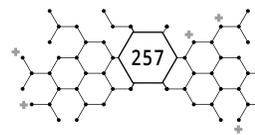
**TAC craneal:** Lesiones hemorrágicas múltiples supra e infratentoriales, así como lesión probablemente isquémica aguda en tálamo y cápsula interna derecha, sugiriendo una leucoencefalitis aguda hemorrágica como opción más probable.

— **Radiografía de tórax:** Infiltrado neumónico en base derecha.

— **Punción lumbar:** 35 leucocitos cel/uL (0-5 cel/uL), 9% polimorfonucleares, L. mononucleares 91 %, Glucosa 40 mg/dL (50-80 mg/dl), Proteínas 176.9 mg/dL (15-45 mg/dl) y lactato 1.60 mmol/L (0.5-2.2 mmol/L).

Día	Resultado	Muestra
13/09	VIH-1 (+) Anticuerpos IgG anti- <i>Toxoplasma gondii</i> (+) Anticuerpos IgM anti- <i>Toxoplasma gondii</i> (-)	Suero
13/09	Covid (+)	Exudado nasal
01/10	<i>Cándida albicans</i>	Catéter venoso central
02/10	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM)	Broncoaspirado
10/10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible a Meropenem	Lavado broncoalveolar
27/10	Virus herpes simple 2	Exudado úlcera genital

**Tabla I.** Valores analíticos.



	Valor de referencia	Ingreso (12/09)	2-10	16-10	27-10
PCR	[0-0,5 mg/dl]	3 mg/dl	13,3 mg/dl	3,5 mg/dl	2,10 mg/dl
GPT (ALT)	[0-40 U/L]	224 U/L	63 U/L	181 U/L	179 U/L
GOT (AST)	[8-30 U/L]	65 U/L	46 U/L	128 U/L	94 U/L
LDH	[120-246 U/L]	368 U/L	129 U/L	532 U/L	420 U/L
Linfocitos T CD4	[500-1200 cel/ $\mu$ l]	10 cel/ $\mu$ l	-	13 cel/ $\mu$ l	18 cel/ $\mu$ l
Carga viral	-	406.000 copias/ml	-	89 copias/ml	-
Plaquetas	[135.000-400.000/ul]	275.000/ul	11.950/ul	135.000/ul	301.000/ul
Hemoglobina	[12,5-17 g/dl]	12,4 g/dl	9,8 g/dl	7,7 g/dl	9,6 g/dl

**Tabla II.** Pruebas microbiológicas.

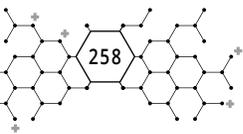
## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

### DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

- “VIH estadio C3”.
- “Toxoplasmosis cerebral”.

### DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS:

- “Traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica por *Pseudomonas aeruginosa*”.
- “Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM)”.
- “Virus herpes simple 2 (VHS-2)”.



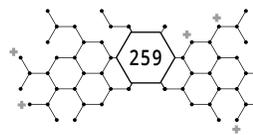
## HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Día	Tratamiento	Indicación
Ingreso	Ceftriaxona VO 2g/12h Ampicilina VO 2g/4h Aciclovir VO 750 mg/8h	Sospecha de meningoencefalitis
+1	Pirimetamina VO 75 mg/24h Sulfadiazina VO 1500 mg/6h Ácido fólnico por SNG 25 mg/24h	Determinación de anticuerpos IgG anti- <i>Toxoplasma gondii</i>
+12	Dolutegravir SNG 50 mg/24h Tenofovir/Emtricitabina SNG 25/200 mg/24h	VIH-1 (+)
(+19) - (+37)	Teicoplanina IV 400 mg/12h (3 días) Teicoplanina IV 200 mg/12h (15 días)	SARM
(+19) - (+35)	Anidulafungina IV 200 mg (dosis de choque) Anidulafungina IV 100mg/24h	Cándida albicans
+30	Meropenem IV 2g/8h	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible a Meropenem
+46	Aciclovir SNG 400 mg/8h	VHS-2 (+)

**Tabla III.** Historia farmacoterapéutica. VO: Vía oral; IV: Intravenoso.

## MEDIDAS NO FARMACOLÓGICA

- Ventilación mecánica.
- Traqueotomía.
- Nutrición enteral por sonda nasogástrica (SNG).



## EVOLUCIÓN CLÍNICA

El paciente muestra al ingreso alteración del comportamiento, deterioro progresivo del nivel de conciencia, movimientos atetósicos y fiebre de una semana de evolución. Tras las pruebas analíticas, las imágenes encontradas en la Resonancia Magnética Nuclear, los anticuerpos IgG antitoxoplasma y la serología VIH + de reciente diagnóstico, se establece la toxoplasmosis cerebral como diagnóstico más probable, iniciando tratamiento dirigido.

Desde el inicio, el paciente muestra crisis de hipertensión, temblor fino y rigidez que intentan controlarse mediante sedación con midazolam y propofol en perfusión, y levetiracetam administrado por SNG. Dado el bajo nivel de conciencia del paciente y la sedación realizada, se inicia nutrición enteral por SNG. En el día +9 se añade baclofeno por sonda 25 mg/8h y clonazepam IV 1 mg/8h por mal control de las crisis de hipertensión y rigidez.

La diuresis y la función renal se mantienen conservadas y, a nivel digestivo, muestra buena tolerancia a la dieta enteral.

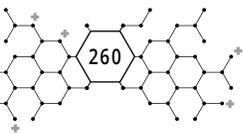
A partir del día +7 se produce labilidad hemodinámica con crisis hipertensivas que se alternan con baches de hipotensión, y alteración de la frecuencia cardíaca, por lo que se asocian beta bloqueantes.

El día +18 se realiza traqueotomía y se retira sedación. El día +19 se observa fiebre, secreciones purulentas y mala evolución neurológica. Se aísla SARM en broncoaspirado hasta el día +36. El día +28 se observa en tomografía computarizada imágenes compatibles con bronconeumonía y el día +30 se halla *Pseudomonas aeruginosa* en lavado broncoalveolar.

Actualmente, el paciente continúa ingresado, con reciente diagnóstico de virus herpes simple -2 y, continúa la infección por *P. aeruginosa*. Mantiene picos de fiebre de 38°C y algunas lesiones cerebrales tienden a la necrosis, por lo que no se espera una gran recuperación.

## DISCUSIÓN

La toxoplasmosis es la infección del sistema nervioso central (SNC) más común en pacientes con VIH/SIDA que no reciben profilaxis (1). En humanos, la forma de infección más frecuente se debe a la ingestión de oocistos en carne



poco cocinada de un animal infectado (2). Los ooquistes se diseminan por todo el cuerpo y son capaces de enquistarse en cualquier tejido, pudiendo permanecer inactivos durante toda la vida del huésped. En pacientes con VIH, a medida que disminuye la inmunidad, se podría reactivar una infección latente (1).

No existen hallazgos de laboratorio específicos de toxoplasmosis. Los niveles de lactato deshidrogenasa pueden aumentar y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar predominio mononuclear, proteínas elevadas y, a veces, glucosa reducida (1).

Se puede realizar un diagnóstico presuntivo si se cumplen las siguientes condiciones (1):

- Recuento de CD4 <100 células/ $\mu$ L.
- Síntomas neurológicos como fiebre, cefalea
- Anticuerpos IgG anti-*T. gondii*.
- Imágenes cerebrales con lesiones.

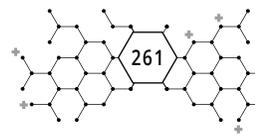
Siempre que sea posible, también se debe realizar un análisis de LCR para evaluar la evidencia de *T. gondii* y, si se identifica mediante la reacción en cadena de la polimerasa, el diagnóstico es aún más probable (1).

El tratamiento de la toxoplasmosis en pacientes con VIH incluye terapia antimicrobiana contra *T. gondii* y, terapia antirretroviral. Para la toxoplasmosis se suele emplear pirimetamina y sulfadiazina. Estos dos fármacos inhiben la síntesis de ácido fólico en el parásito en dos sitios diferentes, impidiendo la síntesis de ácidos nucleicos. Para contrarrestar este efecto y reemplazar las reservas de folato, se recomienda asociar ácido folínico (3).

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con estos dos fármacos son cefaleas, náuseas y vómitos. En el caso de la pirimetamina también es frecuente la leucopenia y la trombocitopenia (4).

En cuanto al tratamiento antirretroviral, se decidió combinar emtricitabina y tenofovir, 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos junto con dolutegravir, un inhibidor de la integrasa (6). Las reacciones adversas más frecuentes con estos fármacos son náuseas, cefaleas y mareos (7,8). Dolutegravir además, puede aumentar las enzimas hepáticas AST y ALT, y la creatinofosfoquinasa (CPK) (8).

Según la evolución analítica del paciente podemos observar algunos datos como la trombopenia, la leucopenia y la elevación de enzimas hepáticas, que



podrían estar relacionados con el tratamiento contra toxoplasma y con los anti-retrovirales. No se observaron interacciones relevantes entre los distintos fármacos administrados.

El tiempo medio de respuesta neurológica a la toxoplasmosis cerebral relacionada con el VIH es de 5 días (5). En nuestro paciente, tras 20 días de tratamiento, seguían observándose síntomas neurológicos graves. Para evitar la biopsia cerebral dada la alta morbilidad y mortalidad asociada, se solicitaron nuevas pruebas de LCR para la determinación de otras causas infecciosas y no infecciosas de lesiones del SNC que resultaron negativas. Por ello, y por los resultados obtenidos en las imágenes cerebrales y en las analíticas, se deduce que los síntomas neurológicos son causados por *T. gondii*.

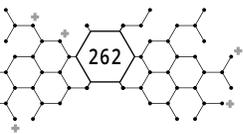
## CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

“Validación del tratamiento prescrito al paciente durante su periodo de hospitalización”.

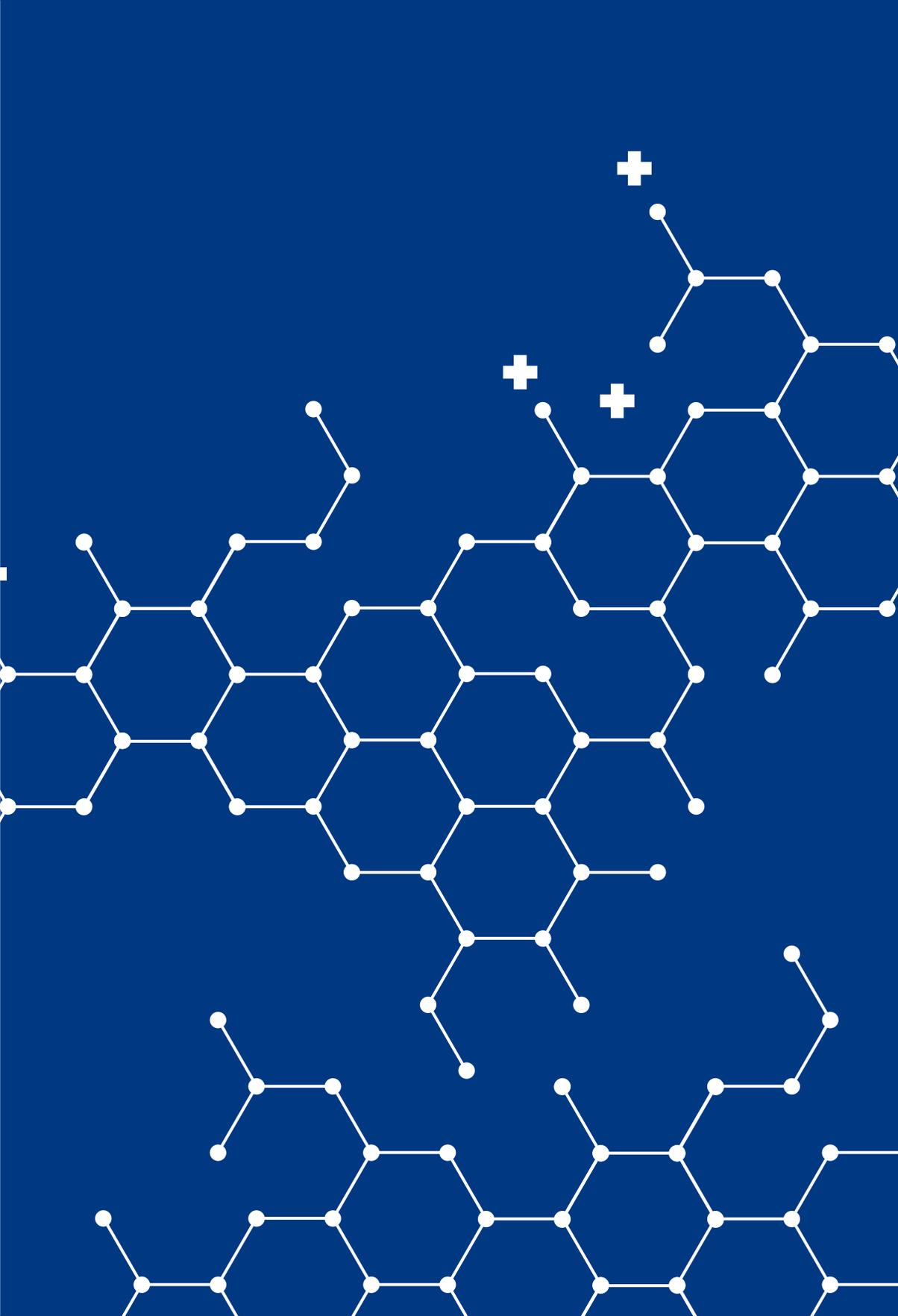
- “Atención farmacéutica durante el ingreso hospitalario”.
- “Comprobación de alergias medicamentosas”.
- “Validación del tratamiento antimicrobiano en función de los resultados del antibiograma”.
- “Ajuste de dosis del tratamiento según función renal y hepática”.
- “Validación de la administración por sonda nasogástrica de los antirretrovirales y compatibilidad con la nutrición enteral”.
- “Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en términos de seguridad y efectos secundarios”.
- “Comprobación de interacciones entre los fármacos del tratamiento”.

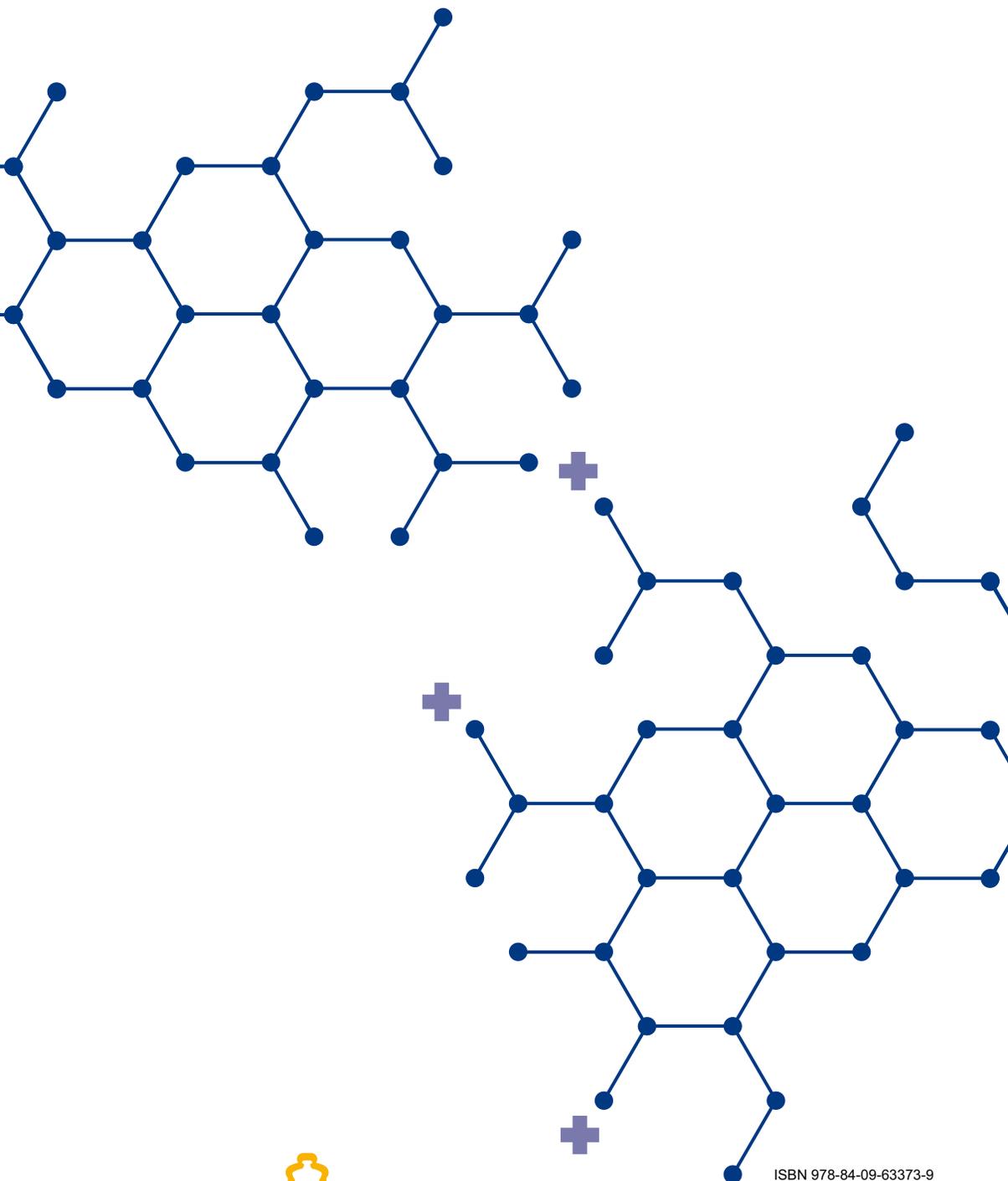
## BIBLIOGRAFÍA

1. Rajesh T Gandhi, MD, FIDSA. (2023). Toxoplasmosis in patients with VIH. [Internet]. [Citado 25 de octubre de 2023] Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
2. Eskild Petersen, MD, DMSc, DTM&H. (2023). Toxoplasmosis: Acute systemic disease. [Internet]. [Citado 25 de octubre de 2023] Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)



3. Ayoade F, Chandranesan ASJ. HIV-1–Associated Toxoplasmosis. StatPearls Publishing; 2022.
4. Dian, S., Ganiem, A. R., & Ekawardhani, S. (2023). Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathogens and global health*, 117(1), 14–23.
5. Vidal J. E. (2019). HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*, 18, 2325958219867315. <https://doi.org/10.1177/2325958219867315>
6. Courtney V. Fletcher, Pharm D. (2023). Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. [Internet]. [Citado 27 de octubre de 2023] Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Ficha técnica Descovy 200 MG/ 25 MG comprimidos recubiertos con película. [Internet].  
Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161099003/FT\\_1161099003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161099003/FT_1161099003.html)
8. Ficha técnica Dovato 50 MG/300 MG comprimido recubiertos con película. [Internet].  
Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191370001/FT\\_1191370001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191370001/FT_1191370001.html)





**SOMUFARH**  
SOCIEDAD MURCIANA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ISBN 978-84-09-63373-9



9 788409 633739