

CASOS CLÍNICOS

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA
REGIÓN DE MURCIA



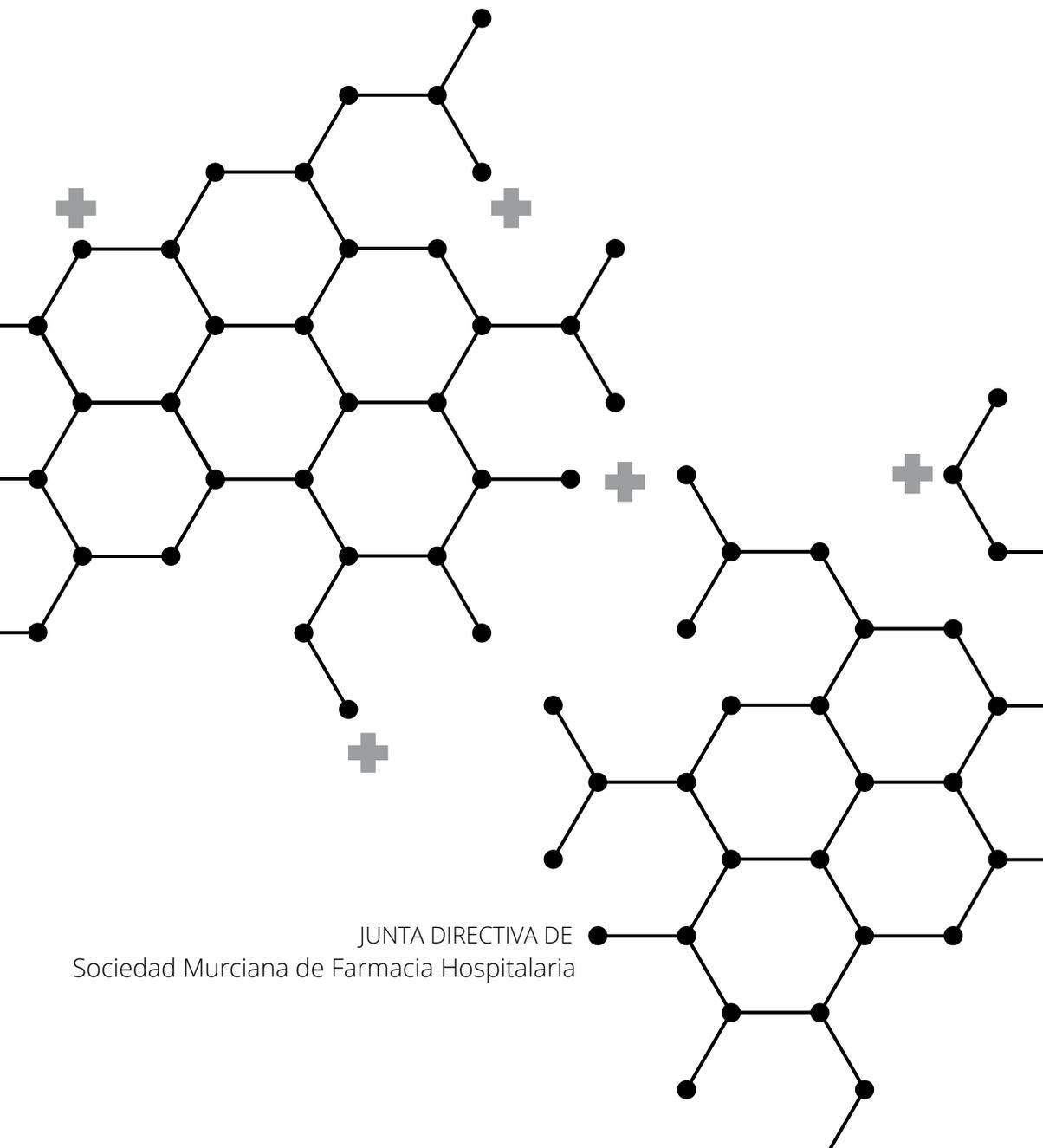
JUNTA DIRECTIVA DE

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

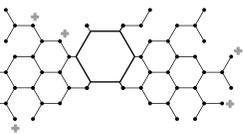


CASOS CLÍNICOS

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

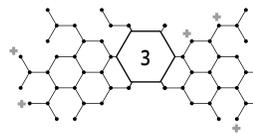
Alberto Espuny Miró
Inmaculada G. Pérez Pérez
Miguel Almanchel Rivadeneyra
Ana Aranda García
Francisco de Asís López Guerrero
Consuelo García Motos
Juan José Fernández Ávila
Celia M^a González Ponce
Almudena Mancebo González
José Ángel Cano Molina

Fecha de Edición:

Julio de 2022

ISBN:

978-84-09-42474-0



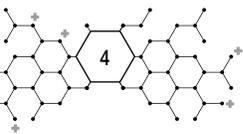
Prólogo

Compruebo con entusiasmo e ilusión que hace más o menos dos años, verano del 2020, me encontraba redactando el prólogo a la cuarta edición de casos clínicos de los residentes de farmacia hospitalaria de la Región de Murcia. Hoy, tan solo dos años después, afronto de nuevo el reto para la quinta edición. En dos años, habéis sido capaces seleccionar nuevos casos, redactarlos, presentarlos en diferentes sesiones y darles el formato para esta nueva edición. Sin duda, un trabajo ímprobo que refleja, por un lado, las ganas y el saber hacer de todos y, por el otro, el que se trata de una actividad totalmente consolidada dentro de nuestros servicios y nuestra sociedad.

Esta iniciativa de la Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria (SOMUFARH) arrancó en el año 2008 con varios objetivos:

- Fomentar el paso de la actividad de los farmacéuticos centrada en el medicamento a una actividad centrada en el paciente y, a su vez, propiciar su integración en los equipos interdisciplinares.
- Contribuir a la formación de los residentes mediante el formato basado en el “caso clínico”. Formación que facilita y fomenta las competencias clínicas de los farmacéuticos, centradas en el paciente y sin perder de vista ni olvidar el uso racional del medicamento.
- Contribuir a la formación continuada de todos los profesionales de la farmacia hospitalaria dada la incorporación constante de nuevos fármacos y tecnologías que nos obligan a la misma y representan un desafío continuo para todos nosotros. No olvidemos el derecho y la obligación que tenemos todos los profesionales sanitarios a una formación continuada.

Más allá de las obligaciones legales en la formación continuada, debe existir un compromiso personal al que todos los farmacéuticos de hospital debemos adherirnos y se resume en la respuesta a la siguiente pregunta ¿Cómo aumentamos nuestras competencias? Pregunta a la que la SOMUFARH responde mediante la organización de cursos, jornadas, congresos, edición de libros como este, etc.

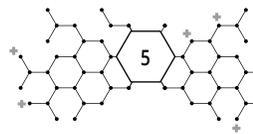


En prólogo de la cuarta edición escribí: *“siempre hay cambios, pero en el momento actual más si cabe; estamos ante el desafío de un cambio importante en la denominación de nuestra especialidad y, como consecuencia inevitable, también habrá un cambio en el programa formativo de la misma. Sean cuales sean estos cambios, lo que si podemos estar seguros es que la formación y evaluación de nuestros residentes en competencias y habilidades será clave”*. Lo que dije, creo que sigue totalmente vigente y, por ello, debemos perseverar en aquellos tipos de formación que fomenten las competencias clínicas del farmacéutico.

Tal y como ocurrió en la edición previa, los casos clínicos que aparecen en esta edición tampoco se han expuesto, como era tradicional, en reuniones presenciales. Las reuniones virtuales, propiciadas por la pandemia de la COVID-19, con sus ventajas e inconvenientes, se han incorporado a nuestro quehacer y forman parte ya de nuestro día a día.

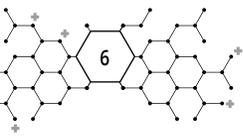
Felicitar a todos por la calidad de los casos seleccionados, las excelentes presentaciones y el esfuerzo realizado. Agradezco el trabajo de todos los profesionales farmacéuticos que lo habéis hecho posible, a los residentes como autores, a los farmacéuticos de hospital como revisores y en especial al vocal de residentes, José Ángel Cano Molina, cuyo compromiso, trabajo de estandarización, coordinación y revisión han hecho posible que esta nueva edición llegue de nuevo a buen puerto.

Enhorabuena por la obra y muchas gracias a los autores y revisores por el trabajo realizado.



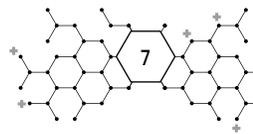
Abreviaturas y siglas

Ac	Anticuerpos
AC	Auscultación Cardíaca
ACOD	Anticoagulantes Orales Directos
ADA	Adenosín Deaminasa
AF	Atención Farmacéutica
AG	Ácido Graso
AIHA	Anemia Hemolítica Autoinmune
AINES	Antiinflamatorios No Esteroideos
ALA	Ácido Aminolevulínico; ALAS1: Ácido Aminolevulínico Sintasa 1
ALT	Alanina Aminotransferasa
AngioTC	Angiotomografía Computarizada
AP (1)	Anatomía Patológica
AP (2)	Auscultación Pulmonar
ARG1	Arginasa
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNip	Arn Pequeño de Interferencia
ASL	Argininosuccinatoliasa
ASS	Argininosuccinatosintetasa
ATTR	Amiloidosis por Transtiretina
AUDC	Ácido Ursodesoxicólico.
AVK	Antagonistas de la Vitamina K
BAG	Biopsia con Aguja Gruesa
Bb	Bilirrubina
BEG	Buen Estado General

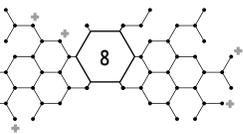


RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA CASOS CLÍNICOS

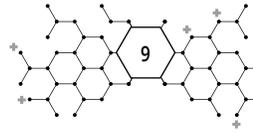
BGN	Bacilos Gramnegativos
BHE	Barrera Hematoencefálica
BLEE	Beta-Lactamasas Espectro Extendido
BRC	Bacteriemias Relacionadas con CV
BZ	Benzoato Sódico; BZ/FA: Benzoato Sódico y Fenilacetato
CA	Condiloma Acuminado
CFLV	Cabina de Flujo Laminar Vertical
CHB	Complicaciones Hepatobiliares
CIE	Cara Inferior Externa
CIR	Crecimiento Intrauterino Retardado
cm	Centímetro
CMV	Citomegalovirus
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure (Presión Positiva Continua en la Vía Respiratoria)</i>
CPK	Creatínquinasa
CPSI	Carbamilfosfosintetasa
Cr	Creatinina; ClCr: Aclaramiento de Creatinina
CRFT	Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
CU	Ciclo de la Urea
Cvalle	Concentración Valle
CVC	Catéter Venoso Central
DAI	Desfibrilador (Cardíaco) Automático Implantable
DDV	Días de Vida
DE	Desviación Estándar
dl o dL	Decilitro
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus; DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2
DP	Diálisis Peritoneal
DRT	Depresión Resistente al Tratamiento



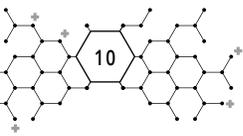
DVE	Drenaje Ventricular Externo
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Clasificación de Estadio Funcional en Pacientes Oncológicos de la <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOTT	Ecocardiograma Transtorácico
EEG	Electroencefalograma
EEO	Esofagitis Eosinofílica
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EMG	Electromiografía
EP	Enfermedad de Parkinson
EPI	Enfermedad Pulmonar Intersticial; EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EVA	Escala Visual Analógica para el Dolor
FA (1)	Fosfatasa Alcalina
FA (2)	Fibrilación Auricular
FAE	Fármacos Antiepilépticos
FB	Fenilbutirato; FBG: Fenilbutirato de Glicerol
FC	Frecuencia Cardíaca
FE	Fracción de Eyección
FEV1	Volumen Espiratorio Forzado
FFT	Fuera de Ficha Técnica
FG	Filtrado Glomerular
FLV	Flujo Laminar Vertical
FM	Fórmula Magistral
FQ	Físico-Químicas
FR	Frecuencia Respiratoria
FT (1)	Ficha Técnica
FT (2)	Fototerapia
FVC o CVF	Capacidad Vital Forzada



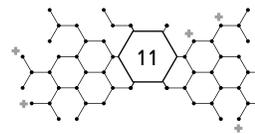
GFT	Guía Farmacoterapéutica
GOT	Transaminasa Glutámico Oxalacética
GPT	Transaminasa Glutámico Pirúvica
h	Hora
HA	Hiperamonemia
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular
HC (1)	Hemocultivos
HC (2)	Hidratos de Carbono
HD	Hemodiálisis
HDFVC	Hemodiafiltración Venovenosa Continua
HIPA	Test de Agregación Inducida con Heparina y Suero del Enfermo en Plaquetas
HNF	Heparina No Fraccionada
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRZE	Isoniazida-Rifampicina-Pirazinamida-Etambutol
HTA	Hipertensión Arterial
HTP	Hipertensión Pulmonar
IBP	Inhibidor de la Bomba de Protones
IC (1)	Insuficiencia Cardíaca
IC (2)	Interconsulta
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IFX	Infliximab
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
inh	Inhalación
INR	Ratio Internacional Normalizado
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
IS	Inmunosupresión/Inmunosupresores



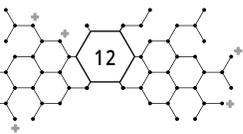
IT	Intratecal
ITS	Infección de Transmisión Sexual
iv	Intravenoso
Kcal	Kilocaloría
KE	Klinische Einheit
kg	Kilogramos
l o L	Litro
LCR	Líquido Ceforraquídeo
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LII	Lóbulo Inferior Izquierdo
LLSS	Lóbulos Superiores
lpm	Latidos Por Minuto
LSD	Lóbulo Superior Derecho
m ²	Metro Cuadrado
mcg o µg	Microgramos
mg	Miligramos
MI	Mama Izquierda
ml o mL	Mililitro
mm	Milímetros
mmol	Milimol
MMF	Micofenolato de Mofetilo
mmHg	Milímetros de Mercurio
MMII	Miembros Inferiores
MMSS	Miembros Superiores
MNG	Meningitis
MTP	Metilprednisolona
MTX	Metotrexato
NAC	Neumonía Adquirida en la Comunidad
NAGS	N-Acetilglutamilsintetasa



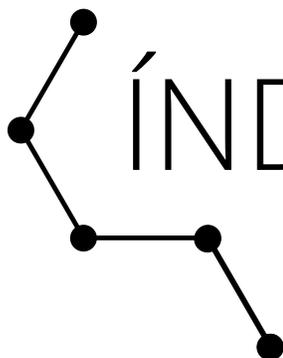
NAMC	No Alergias Medicamentosas Conocidas
NE	Nutrición Enteral
NP	Nutrición Parenteral; NPT: Nutrición Parenteral Total
NPD	Nutrición Parenteral Domiciliaria
NPP	Nutrición Parenteral Periférica
NT-proBNP	Péptido Natriurético Cerebral
NYHA	Capacidad Funcional según la Escala <i>New York Heart Association</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTC	Ornitina Transcarbamilasa
PAAF	Punción-Aspiración con Aguja Fina
PAI	Porfiria Aguda Intermitente
PBG	Porfobilinógeno
PC	Perfusión Continua
PCR (1)	Proteína C Reactiva
PCR (2)	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PCT	Procalcitonina
PEG	Pequeño para la Edad Gestacional
PET-TAC	Tomografía Axial Computarizada por Emisión de Positrones
PIP/TZ	Piperacilina-Tazobactam
PK/PD	Farmacocinético/Farmacodinámico
PMN	Polimorfonucleares
ppb	Partes por Billón
PSAP	Presión Sistólica Arterial Pulmonar
PTI	Púrpura Trombocitopénica Inmune
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
RC	Respuesta Completa
RE	Receptor de Estrógenos
RFA	Reactantes de Fase Aguda
RHB	Rehabilitación



RM	Resonancia Magnética; RMN: Resonancia Magnética Nuclear
RN	Recién Nacido; RNT: Recién Nacido a Término; RNPT: Recién Nacido Pretérmino
RP (1)	Receptor de Progestágenos
RP (2)	Respuesta Parcial
Rx	Rayos X (Radiografía)
SA	Síndrome Antisintetasa
SAMS	<i>Staphylococcus Aureus</i> Meticilino-Sensible
SAPHO	Síndrome de Hiperostosis Adquirido
SARM	<i>Staphylococcus Aureus</i> Meticilino-Resistente
SatO ₂	Saturación de Oxígeno
sc	Subcutáneo
SC	Superficie Corporal
SF	Servicio de Farmacia
SG (1)	Supervivencia Global
SG (2)	Semana de Gestación
SG (3)	Suero Glucosado
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SNC	Sistema Nervioso Central
SNG	Sonda Nasogástrica
SNM	Síndrome Neuroléptico Maligno
SSF	Suero Salino Fisiológico
SU	Servicio de Urgencias
TA	Tensión Arterial; TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica
TB	Tuberculosis
TC (1)	Tomografía Computarizada; TAC: Tomografía Axial Computarizada
TC (2)	Trasplante Cardíaco
TCAR	Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución



TCMH	Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas
TDER	Terapia de Depuración Extrarrenal
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TG	Triglicéridos
TIH	Trombocitopenia Inducida por Heparina
TLC	Capacidad Pulmonar Total
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TP	Tiempo de Protrombina
TTPA	Tiempo de Troboplastina Parcial Activada
TTR	Transtiretina
TVP	Trombosis Venosa Profunda
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal
UI	Unidad Internacional
v.o	Vía Oral
VAG	Verruga Anogenital
VC	Vía Central
VCM	Volumen Corpuscular Medio
VD	Ventrículo Derecho
VI	Ventrículo Izquierdo
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VM	Ventilación Mecánica
VMK	Ventimask
VPH	Virus del Papiloma Humano
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular



ÍNDICE



INFECCIOSAS

Caso Clínico 1

DAPTOMICINA INTRATECAL EN PACIENTE CON VENTRICULITIS Y LEPTOMENINGITIS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO-SENSIBLE

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

Revisores: Bosó Ribelles, A; De la Cruz Murie, P.

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

21



Caso Clínico 2

TERAPIA ANTIFÚNGICA COMBINADA EN ASPERGILOSIS PULMONAR CAVITARIA REFRACTARIA DE DIFÍCIL MANEJO

Autores: Pacheco López, P; Carvajal Sánchez M.A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

29



Caso Clínico 3

BACTERIEMIA DE CATETER VENOSO CENTRAL TUNELIZADO POR STAPHYLLOCOCCUS EPIDERMIDIS

Autores: Pastor Mondéjar, C; Ortíz Fernández, P.

Revisor/a: Rentero Redondo, L.

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

37



Caso Clínico 4

MANEJO DE UNA INTOXICACIÓN POR VORICONAZOL EN UN PACIENTE HEMATOLÓGICO

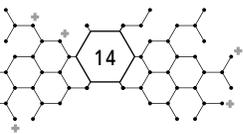
Autores: Torrano Belmonte, P; Fructuoso González, L.

Revisores: Manresa Ramón, N; Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

45





Caso Clínico 5

INFECCIÓN PULMONAR POR MYCOBACTERIUM ABSCESSUS SUBESPECIE ABSCESSUS: TRATAMIENTO Y MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Autores: Torrano Belmonte, P; Pacheco López, P.

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

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

51 >

Caso Clínico 6

MENINGITIS BACTERIANA SECUNDARIA A FÍSTULA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN TRATAMIENTO EMPÍRICO

Autores: Fernández-Villacañas Fernández, P; Pastor Mondéjar, C.

Revisor/a: Caballero Requejo, C.

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

59 >

ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA

Caso Clínico 7

MANEJO DE UNA EXTRAVASACIÓN DE DOXORRUBICINA EN HOSPITAL DE DÍA

Autores: Asensi Cantó, A; Montoya Egea, J.M.

Revisores: Martínez Penella, M; Carrillo Vicente, R.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

67 >

Caso Clínico 8

TRATAMIENTO DE PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE ESQUEMAS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Autores: Hernández Sánchez, M; Ibáñez Caturla, J.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

75 >

Caso Clínico 9

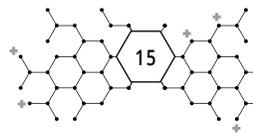
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE REFRACTARIA: TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB Y DARATUMUMAB FUERA DE FICHA TÉCNICA

Autores: Pacheco López, P; Torrano Belmonte, P.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

83 >



NUTRICIÓN

Caso Clínico 10

MANEJO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTE CON ALTERACIÓN HEPÁTICA

Autores: Juez Santamaría, C; Lloret Llorca, A.
Revisor/a: Chica Marchal, A.
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

91 >

PEDIATRÍA

Caso Clínico 11

ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO DE LA TUBERCULOSIS EN EMBARAZADA Y RECIÉN NACIDO

Autores: Laorden Carrasco, A; Cano Molina, J.A.
Revisor/a: Garrido Corro, B.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

99 >

Caso Clínico 12

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONTROLADA TRAS FALLO HEPÁTICO

Autor/a: García Matillas, C.N.
Revisor/a: Chica Marchal, A.M.
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

107 >

Caso Clínico 13

MANEJO TERAPÉUTICO DE HIPERAMONEMIA EN PACIENTE NEONATO CON DÉFICIT DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA

Autores: Gil Almela, J; Torró García, L.
Revisores: Bosó Ribelles, A; Pellicer Franco, C.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

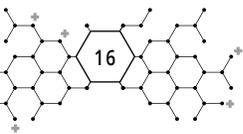
117 >

Caso Clínico 14

HIPERAMONEMIA NEONATAL, NO TODO ES MALO

Autores: Fernández Vela, J.; Tamboleo Sánchez, I.J.
Revisor/a: Chica Marchal, A.M.
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

125 >



Caso Clínico 15

PICIBANIL EN QUILOTORAX CONGÉNITO

Autores: Díaz Ramón, M; Cano Molina, J.A.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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

135 >

OTROS

Caso Clínico 16

BENRALIZUMAB FUERA DE INDICACIÓN COMO TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Autores: Laorden Carrasco, A; Díaz Ramón, M.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

143 >

Caso Clínico 17

POSIBLE REACCIÓN ADVERSA A PRAMIPEXOL EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Autores: Lloret Llorca, A; Juez Santamaría, C.

Revisor/a: González Pérez-Crespo, M.C.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

151 >

Caso Clínico 18

USO DE TREPROSTINIL INHALADO EN PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

Autores: Golnabi Dowlatshahi, F; Martínez Ibáñez, M.A.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

157 >

Caso Clínico 19

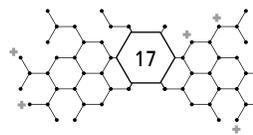
AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA EN TRATAMIENTO CON TAFAMIDIS

Autores: Ibañez Caturla, J; Gutiérrez Sánchez, J.

Revisor/a: Plaza Aniorte, J.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

165 >



Caso Clínico 20

ELABORACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS (OMALIZUMAB Y MEPOLIZUMAB) Y POLISORBATOS POR BRONCOESPASMO SEVERO

Autores: Gutiérrez Sánchez, J.A; Ibañez Caturla, J.
Revisor/a: Manresa Ramón, N.
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

173 >

Caso Clínico 21

SORAFENIB FUERA DE INDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTE CON FIBROMA DESMOIDE

Autores: Torró García, L; Gil Almela, J.
Revisor/a: Bosó Ribelles, A.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

181 >

Caso Clínico 22

TRATAMIENTO CON FENITOÍNA INTRAVENOSA DE CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS REFRACTARIAS EN PACIENTE OBESO

Autores: Carvajal Sánchez, M.A; Pacheco López, P.
Revisores: Titos Arcos, J.C; Manresa Ramón, N.
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

189 >

Caso Clínico 23

TRATAMIENTO CON GIVOSIRAN EN PACIENTE CON PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Autores: Martínez Ibáñez, M.A; Golnabi Dowlatshahi, F.
Revisor/a: González Ponce, C.M.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

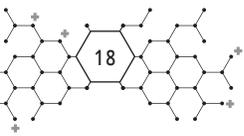
197 >

Caso Clínico 24

MONITORIZACIÓN DE ADALIMUMAB EN UVEITIS NO INFECCIOSA

Autores: Pastor Mondéjar, C; Martínez Soto, A.
Revisor/a: Iniesta Navalón, C.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

203 >



Caso Clínico 25

REACCIÓN PUSTULAR PARADÓJICA POR ETANERCEPT Y ADALIMUMAB EN PACIENTE CON SÍNDROME DE HIPEROSTOSIS ADQUIRIDO INCOMPLETO CONTROLADO CON SECUKINUMAB

Autores: Golnabi Dowlatshahi, F; Martínez Ibáñez, M.A.

Revisor/a: Mancebo González, A.

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

211 >

Caso Clínico 26

TRATAMIENTO CON MEPOLIZUMAB EN GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGITIS

Autores: Ibáñez Caturla, J; Sánchez Hernández, M.

Revisor/a: Nájera Perez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

219 >

Caso Clínico 27

RECHAZO CELULAR AGUDO CORTICORRESISTENTE EN PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO

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

Revisor/a: Blázquez Álvarez, M.J.

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

227 >

Caso Clínico 28

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO POR EL USO DE ANTIPSICÓTICOS

Autores: Montoya Egea, J.M; Asensi Canto, A.

Revisor/a: Fernández-Lobato, B.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

235 >

Caso Clínico 29

MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME ANTISINTETASA

Autores: Cano Molina, J.A; Díaz Ramón, M.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

243 >

Caso Clínico 30

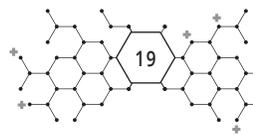
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR COVID-19

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

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

251 >



Caso Clínico 31

ESKETAMINA INTRANASAL COMO USO COMPASIVO PARA TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE

Autores: Fructuoso González, L; Torrano Belmonte P.

Revisores: Najera Perez, M.D; Plaza Anierte, J.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

259 >

Caso Clínico 32

GUSELKUMAB FUERA DE INDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

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

Revisor/a: De la Cruz Murie, P.

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

267 >

Caso Clínico 33

FORMULACIÓN DE CIDOFOVIR TÓPICO PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA ACUMINADO

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

Revisores: Bosó Ribelles, A; Lova Navarro, M.

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

275 >

Caso Clínico 34

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA DE TIPO II EN PACIENTE HEMODIALIZADO: ¿QUÉ PAPEL OCUPA EL ARGATROBAN?

Autores: Ortiz Fernández, P; Fernández-Villacañas Fernández, P.

Revisores: Caballero Requejo, C; Onteniente Candela, M.

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

283 >

Caso Clínico 35

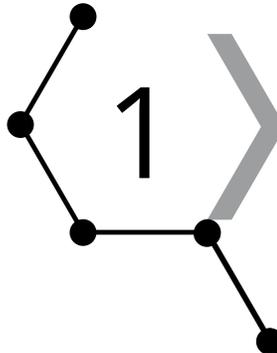
TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO FUERA DE INDICACIÓN EN UN PACIENTE CON DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA TIPO KIMBERLEY

Autores: Martínez Ibáñez M.A; Golnabi Dowlatshahi, F.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

293 >



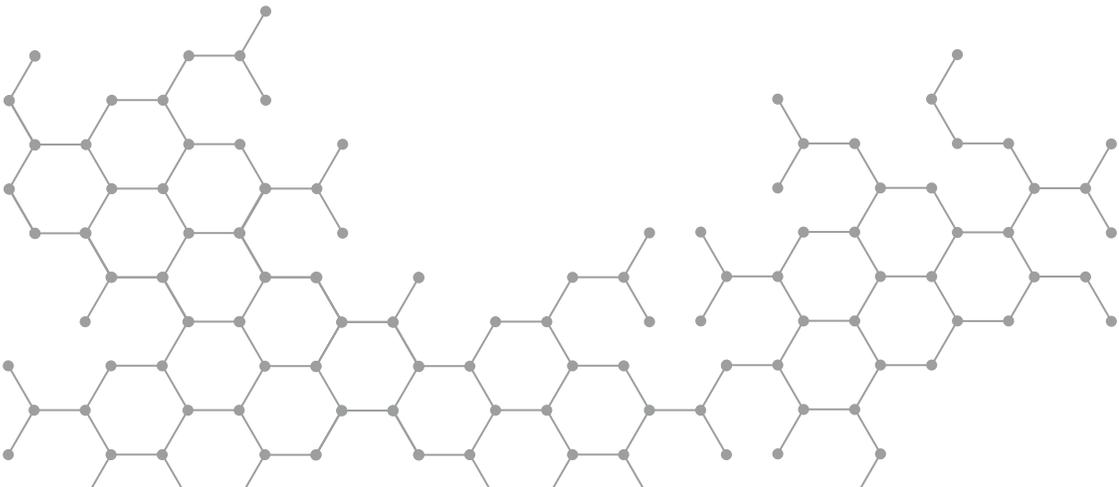
CASO CLÍNICO

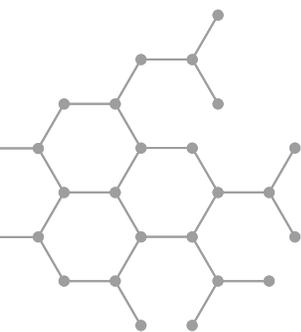
DAPTOMICINA INTRATECAL EN PACIENTE CON VENTRICULITIS Y LEPTOMENINGITIS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO-SENSIBLE

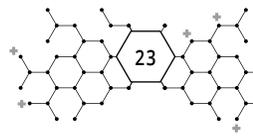
Autores: Gil Almela, J; Torró García, L.

Revisores: Bosó Ribelles, A; De la Cruz Murie, P.

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







1 CASO CLÍNICO

DAPTOMICINA INTRATECAL EN PACIENTE CON VENTRICULITIS Y LEPTOMENINGITIS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO-SENSIBLE

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

Revisores: Bosó Ribelles, A; De la Cruz Murie, P.

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

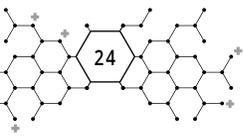
PALABRAS CLAVE: Daptomicina, inyecciones intratecales, ventriculitis cerebral.

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 55 años que ingresa por deterioro neurológico secundario a absceso cerebral del lóbulo temporal derecho con progresión de ventriculitis y leptomeningitis con hidrocefalia aguda. Se mantiene desde su ingreso con drenaje ventricular externo (DVE) y doble tratamiento antibiótico con cloxacilina y linezolid por SAMS. Por mala evolución, se plantea la posibilidad de elaborar jeringas de daptomicina para administración intratecal (IT). Se realizó una revisión bibliográfica para determinar la pauta posológica y las condiciones de elaboración. Pese a



conseguir la negativización de los cultivos de LCR tras varios ciclos de daptomicina IT, el paciente presenta evolución tórpida, por lo que se decide la interrupción del tratamiento antibiótico y restricción de medidas terapéuticas.

ANTECEDENTES

Varón de 55 años con dudosa alergia a amoxicilina/clavulánico. HTA, DM-II mal controlada y cardiopatía isquémica crónica revascularizada. Ingreso en 2018 en Neurología por paresia del VI par craneal de origen isquémico. Presenta cefalea opresiva, holocraneal, de meses de evolución, asociada a astenia, hipoxemia y dolor lumbar. Se agrava en los días previos a su ingreso, con sensación de mareo e inestabilidad y episodio de náuseas y vómitos. Su mujer refiere que se autoprovoa muchas lesiones de rascado en brazos.

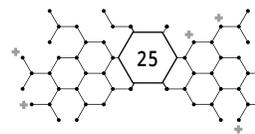
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

SUBJETIVO

Paciente con deterioro neurológico y del estado general, desconectado del medio.

OBJETIVO

- TC craneal (ingreso): Aumento de tamaño ventricular, en probable relación con meningitis + ventriculitis.
- RMN cerebral (día +11): Absceso temporal inferior derecho con progresión de la ventriculitis y leptomeningitis cervico-dorso-lumbar y de la meningitis cerebral, con hidrocefalia aguda.
- Citología de LCR (día +13): Celularidad inflamatoria aguda compatible con absceso cerebral.
- TC craneal (día +17): Resolución de la hidrocefalia. Persistencia de abscesos temporo-occipitales y signos de ventriculitis.
- RMN cerebral (día +23): Absceso temporal derecho con leve mejoría de la ventriculitis. Infartos de nueva aparición en tronco encefálico y cerebelo.
- RMN cerebral (día +41): Mayor extensión de las lesiones en mesencéfalo y cerebelo. Puede tratarse de lesiones inflamatorias (rombencefalitis), sin poder descartar completamente un origen vascular.



Microbiología:

Tabla microbiología.

Día	Muestra	Resultado
Ingreso	Hemocultivo x2	Negativo
Ingreso	Urocultivo	Negativo
Ingreso	LCR	<i>Staphylococcus aureus</i>
+1	Exudado rectal	Negativo
+1	Exudado faríngeo	Negativo
+1	Exudado nasal	<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina según detección fenotípica de PBP2a) (SAMS)
+5	LCR	<i>Staphylococcus aureus</i>
+8	Punta de catéter	<i>Staphylococcus aureus</i>
+14	Inicio de daptomicina vía IT	
+17	LCR	<i>Staphylococcus aureus</i>
+22	LCR	Negativo
+27	LCR	Negativo
+27	Suspensión de daptomicina vía IT	
+28	Punta de catéter	Negativo
+40	Exudado rectal	<i>Klebsiella aerogenes</i> (cepa hiperproductora de beta-lactamasa cromosómica AmpC)
+43	LCR	Negativo
+51	Aspirado traqueal	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
+51	Aspirado traqueal	<i>Klebsiella aerogenes</i>
+55	Exudado rectal	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (cepa productora de betalactamasa de espectro extendido) (BLEE)
+55	Punta de catéter	Negativo
+62	Exudado rectal	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (cepa productora de betalactamasa de espectro extendido) (BLEE)
+63	LCR	Negativo
+69	Urocultivo	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
+69	Urocultivo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

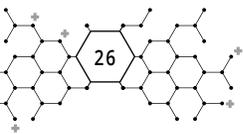
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Infección del SNC: Absceso cerebral del lóbulo temporal derecho. Progresión de ventriculitis y leptomeningitis por SAMS. Hidrocefalia aguda. Vasculitis postinfecciosa.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

ANTIBIOTERAPIA

— Ingreso: cloxacilina 2 g/6h iv. + linezolid 600 mg/12h iv. por SAMS.



- Día +14: se asocia daptomicina 10 mg/24h IT por mala evolución.
- Día +21: cambio posológico de daptomicina a 10 mg/48h IT.
- Día +27: suspensión de daptomicina IT por negativización de cultivos de LCR.
- Día +51: ceftazidima 2g/8h iv. por traqueobrinquitis asociada a VM por *P. aeruginosa*.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Colocación de DVE.
- Soporte nutricional.
- Traqueotomía en paciente con VM.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Desde su ingreso, se hacen distintas pruebas para averiguar la etiología del cuadro, como ecocardiografías transesofágicas que descartan endocarditis, además de interconsultas con Cirugía Maxilofacial y Otorrinolaringología que descartan foco por su parte. Desde el punto de vista hemodinámico permanece estable. Diuresis y función renal conservada y, a nivel digestivo, bien tolerada la dieta enteral.

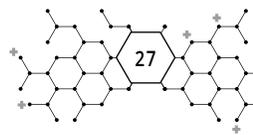
Ante evolución tórpida del paciente, se hace interconsulta con Neurología e Infecciosas en la que se revisan las imágenes y se concluye posible vasculitis postinfecciosa.

Mala evolución, Glasgow de 3 puntos. Se solicita EEG, con hallazgos de actividad bioeléctrica cerebral anormal, por la presencia de un enlentecimiento cerebral difuso, de grado moderado-severo, sin reactividad cortical a los estímulos externos.

Situación de coma arreactivo sin mejoría, se consensúa con sus familiares la limitación del tratamiento de soporte vital, con resultado de exitus en los días posteriores.

DISCUSIÓN

Las infecciones del SNC suponen un reto por las condiciones especiales de acceso de los antimicrobianos administrados por vía sistémica a través de la BHE. La vía IT permite la administración directa en LCR de un antibiótico a través de un DVE. Se considera una opción terapéutica en casos de meningitis o ventriculitis severa que



no ha respondido a tratamiento sistémico. Los antimicrobianos que más se han usado han sido gentamicina, vancomicina, colistina y, recientemente, daptomicina (1).

Daptomicina es una molécula lipopeptídica cíclica de gran tamaño que posee actividad frente a bacterias grampositivas, sobre todo ante SARM o *Enterococcus*. Una preocupación respecto al uso potencial de daptomicina para infecciones del SNC ha sido su pobre penetración en el LCR cuando se administra por vía sistémica. Sin embargo, existen publicaciones que analizan su uso por vía IT con buenos resultados en cuanto a eficacia y seguridad, con dosis en adultos que van de 5 a 10 mg una vez cada 24 a 72 horas en volúmenes que van de 3 a 10 mL (2-4).

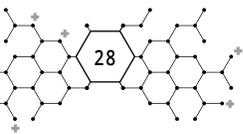
El LCR tiene una composición y capacidad tampón diferente al plasma sanguíneo, lo que hace necesario que a la hora de formular un medicamento para administrar en LCR debemos tener en cuenta diferentes aspectos como la osmolaridad, pH o excipientes. Los preparados para administrar vía intratecal deben ser (5):

- Estériles y apirógenos, por lo que se deben elaborar en cabinas de flujo laminar horizontal o vertical según el tipo de preparado, a partir de productos estériles.
- Libres de partículas sólidas.
- Isoosmóticos con el LCR (281 mOsm/mL).
- pH lo más cercano posible al del LCR (7,27-7,37).
- Volumen entre 2-5 mL.
- Sin conservantes, antioxidantes o agentes solubilizantes.

En este caso, la administración de daptomicina IT ha demostrado ser segura y eficaz en un contexto con pocas opciones terapéuticas, a pesar del desenlace final del paciente.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

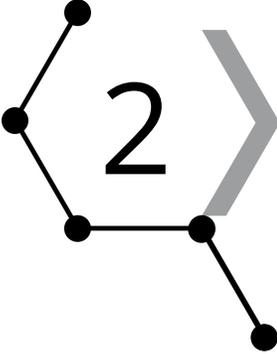
— Revisión bibliográfica previa a la elaboración de daptomicina IT. Al tratarse de una preparación no elaborada previamente en el Servicio de Farmacia y con poca experiencia en la práctica clínica, fue necesario encontrar estudios en los que se evaluara la seguridad y eficacia de este antibiótico por vía IT. Tras consultar la posología habitual de daptomicina utilizada por esta vía, además del tipo de disolvente utilizado y volumen a administrar, se decidió que la preparación fuera “daptomicina 10 mg en 3,3 mL de SSF 0,9% para administración IT”.



- Aplicación de la matriz de riesgo para preparaciones estériles de la Guía de Buenas Prácticas (6). Al ser la vía de administración IT, se considera una preparación de riesgo alto (nivel D), lo que conlleva unos requisitos de preparación (cabina de flujo laminar con entorno controlado) y de conservación (8 horas a temperatura entre 2 - 8 °C, protegido de la luz) estrictos.
- Elaboración del PNT y control de calidad de la preparación de daptomicina vía IT.
- Elaboración, control de calidad, dispensación de la preparación de daptomicina vía IT y monitorización de la evolución del paciente durante su ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remeš F, Tomáš R, Jindrák V, Vaniš V, Šetlík M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. *Journal of Neurosurgery*. 2013;119(6):1596-1602.
2. Elvy J, Porter D, Brown E. Treatment of external ventricular drain-associated ventriculitis caused by *Enterococcus faecalis* with intraventricular daptomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;61(2):461-462.
3. Kahler R, Holloway K. Successful Use of Intrathecal Daptomycin to Treat Meningitis Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2012;20(6):416-418.
4. Mueller S, Kiser T, Anderson T, Neumann R. Intraventricular Daptomycin and Intravenous Linezolid for the Treatment of External Ventricular-Drain-Associated Ventriculitis Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46(12):1722-1722.
5. Boletín Vol 6 N°1. Grupo de Trabajo Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2016 [Internet]. [Fecha de acceso: 12 junio 2021] Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/boletin_1_2016_final.pdf
6. 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: 15 junio 2021] Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf



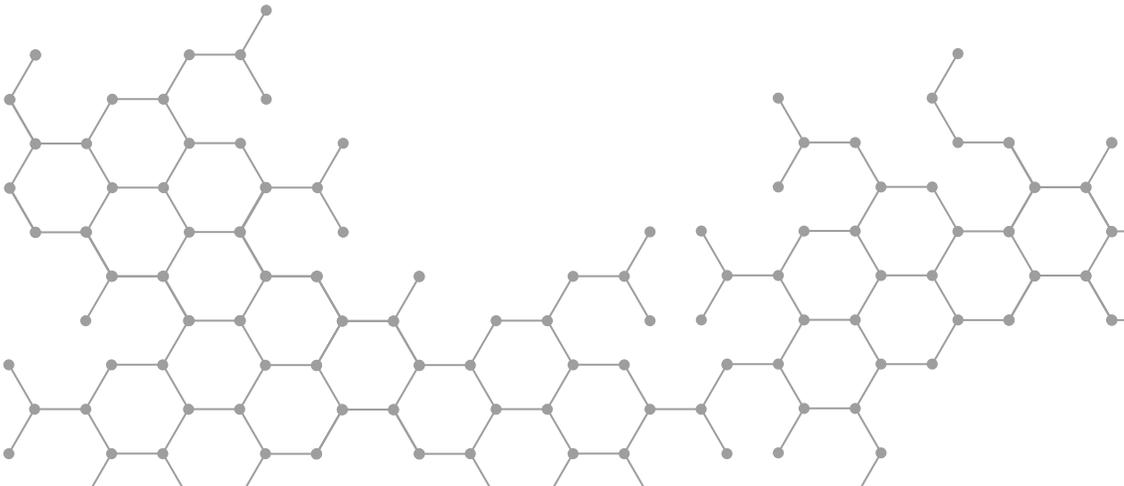
CASO CLÍNICO

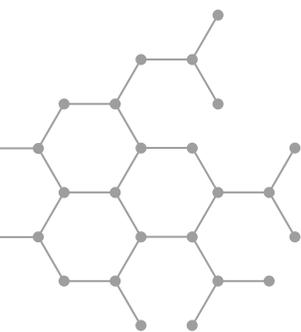
TERAPIA ANTIFÚNGICA COMBINADA EN ASPERGILOSIS PULMONAR CAVITARIA REFRACTARIA DE DIFÍCIL MANEJO

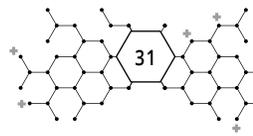
Autores: Pacheco López, P; Carvajal Sánchez M.A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







2 CASO CLÍNICO

TERAPIA ANTIFÚNGICA COMBINADA EN ASPERGILOSIS PULMONAR CAVITARIA REFRACTARIA DE DIFÍCIL MANEJO

Autores: Pacheco López, P; Carvajal Sánchez M.A.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

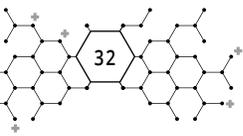
PALABRAS CLAVE: Aspergilosis, voriconazol, toxicidad, terapia combinada.

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

La aspergilosis pulmonar crónica es una infección fúngica grave que requiere tratamiento dirigido de manera precoz. Con frecuencia se emplea voriconazol, por su eficacia demostrada en el abordaje de esta patología. Sin embargo, el desarrollo de cepas de *Aspergillus* resistentes y la aparición de toxicidades relacionadas con el uso prolongado de antifúngicos -azoles, a menudo derivan en la interrupción del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas. Se presenta el caso de un paciente con aspergilosis crónica cavitada que ha recibido tratamiento con voriconazol e isavuconazol oral, amfotericina B inhalada y actualmente se encuentra en 4ª línea con terapia antifúngica intravenosa (iv) combinada con caspofungina y amfotericina B liposomal.



ANTECEDENTES

Varón de 69 años diagnosticado de aspergilosis crónica cavitada en 2019. Presenta alergia a metamizol, HTA, dislipemia, EPOC severo (FEV1 30%) y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. En 2010 tuvo un cáncer epidermoide de laringe intervenido. En noviembre de 2020 sufrió neumonía por Covid19, que precisó de ingreso hospitalario y tratamiento con pulsos de corticoides. Un año después, presenta recaída de su cuadro de aspergilosis en probable relación con el tratamiento corticoideo a dosis altas. Tratamiento crónico: Olmesartán/hidroclorotiazida, teofilina, amitriptilina y tratamiento inhalado.

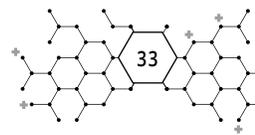
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

El paciente acude a revisión en Consultas de Neumología, donde se realiza TAC de control. Presenta disnea a grandes esfuerzos aunque se encuentra bien y realiza vida activa. No tos ni expectoraciones.

- TAC de tórax (febrero 2021): Nódulos pulmonares derechos, uno de ellos cavitado, de nueva aparición. En el contexto del paciente son muy sugestivos de una reactivación de su cuadro conocido de aspergilosis (galactomanano positivo y aislamientos microbiológicos en lavado broncoalveolar en 2019). La analítica no muestra anomalías en la función hepática, pero ante los antecedentes de elevación de las transaminasas con voriconazol, se decide reiniciar tratamiento con isavuconazol oral, el cual se suspende 3 meses más tarde y se inicia amfotericina B inhalada.
- TAC de tórax (septiembre 2021): Aparición de nuevos nódulos pulmonares con halo en vidrio deslustrado en los LLSS, el de mayor tamaño es cavitado y en el LSD, compatibles con progresión de aspergilosis pulmonar.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica en paciente con EPOC grave.
- Hepatotoxicidad por voriconazol e isavuconazol.
- Progresión radiológica a tratamiento con amfotericina B inhalada.



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El paciente completó 1 año y 5 meses de tratamiento con azoles (de octubre/2019 a febrero/2020 con voriconazol y el resto con izavuconazol, hasta mayo/2021). Ante no mejoría franca de la función hepática, se ensaya nueva línea con amfotericina B complejo lipídico inhalada (a dosis altas), y 4 meses después, en octubre de 2021, en situación de progresión radiológica, el paciente es ingresado para nuevo tratamiento antifúngico iv combinado con amfotericina B liposomal y caspofungina.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

— Evolución según parámetros analíticos (Tablas 1, 2 y 3).

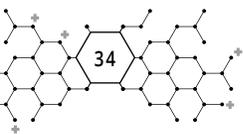
	10/19	11/19	12/19	01/20	02/20
GOT (8-30 U/L)	12	16	32	52	16
GPT (10-40 U/L)	13	17	37	78	18
GGT (2-73 U/L)	15	25	91	223	80
FA (120-390 U/L)	188	205	352	359	450

	04/20	05/20	06/20	07/20	08/20	10/20	11/20(covid)
GOT (8-30 U/L)	15	24	59	63	46	61	-
GPT (10-40 U/L)	12	17	119	140	89	146	268
GGT (2-73 U/L)	38	35	41	41	39	59	-
FA (120-390 U/L)	258	231	242	239	218	306	-

Tabla 1. Evolución de la función hepática con voriconazol.

	03/21	04/21	05/21
GOT (8-30 U/L)	18	45	83
GPT (10-40 U/L)	15	80	160
GGT (2-73 U/L)	11	35	118
FA (120-390 U/L)	215	250	287

Tabla 2. Evolución de la función hepática con isavuconazol.



	06/21	09/21	14/10	15/10	18/10	19/10	20/10
Cr (0,7-1,3 mg/dL)	1,26	0,87	1,05	1,19	1,76	1,83	1,6
ClCr (>60 ml/min) CKD-EPI	60	89	72	61,9	38,6	36,8	41,4
K (mEq/L 3,5-5,1)	4,6	4,4	4,7	4,7	4,6	4,7	4,5
Mg (mg/dL 1,5-2,5)		-	-	1,1	1,5	1,3	1,4

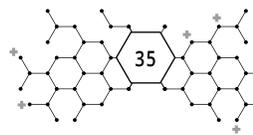
Tabla 3. Evolución de la función renal y electrolitos con amfotericina B.

Ante los datos de progresión radiológica con amfotericina B inhalada, hepatotoxicidad por azoles, EPOC severo y el efecto antifúngico “moderado” esperable con equinocandinas, se decide combinar 2 antifúngicos como tratamiento “de choque” durante 2 semanas y reevaluación posterior. Neumología y Farmacia consensuan el tratamiento: Amfotericina iv en pauta ascendente; 1 mg/kg el día 1 y, si tolerancia, aumentar hasta 3 mg/kg/día y caspofungina iv 70 mg en dosis de carga el día 1, seguido de 50 mg/día. El Servicio de Farmacia detecta empeoramiento de la función renal e hipomagnesemia en el día 3, por lo que se recomienda disminuir a 2 mg/kg y añadir suplemento oral de magnesio al tratamiento, así como ajuste de IBP y sueroterapia para prevenir hipopotasemia por amfotericina B. El día 5 se recomienda nueva disminución de amfotericina (1 mg/kg). No se detecta toxicidad hepática por caspofungina, que se tolera adecuadamente.

DISCUSIÓN

La aspergilosis crónica cavitada es una forma de aspergilosis pulmonar que suele afectar a pacientes inmunocompetentes que desarrollan una o más cavidades durante varios meses, habitualmente en lóbulos superiores, que pueden derivar en formas necrosantes (1). La hepatotoxicidad por voriconazol está muy descrita en la bibliografía (2), sin embargo, su homólogo isavuconazol parece no estar tan relacionado con este efecto adverso (3). En el caso descrito, el cambio a isavuconazol no se traduce en una mejoría clara de la función hepática, lo que hace sospechar que la hepatotoxicidad es un efecto de grupo.

La evidencia de uso de amfotericina B inhalada (4)(5) es escasa, por lo que desde el Servicio de Farmacia se hace una búsqueda exhaustiva y se consensua en comité con el Servicio de Neumología, ensayo con amfotericina B inhalada (100 mg/día) tras la suspensión de los azoles. Esta dosis es superior a la consul-

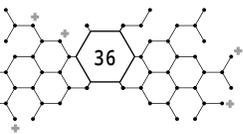


tada en la bibliografía (50 mg/día 4 días y luego semanalmente) (5) pero, dada la sintomatología, la invasión pulmonar y los antecedentes de NAC grave del paciente, se decide probar esta pauta bajo supervisión estrecha de toxicidades. La principal ventaja de la aerosolterapia es que el principio activo entra en contacto directo con las zonas del tracto respiratorio afectadas, proporcionando un efecto local con menos probabilidad de efecto sistémico. El paciente entiende y acepta el tratamiento mediante la firma del consentimiento informado y Farmacia tramita la autorización del fármaco como uso fuera de ficha técnica.

La terapia combinada busca un efecto aditivo en casos de infección refractaria. A pesar de que los resultados de eficacia sobre amfotericina con equinocandinas no son excesivamente alentadores, mostrando resultados similares al uso por separado, son necesarios estudios con mayor tamaño muestral para aclarar su efectividad (6). El paciente presentado ha tolerado bien el tratamiento, con los ajustes oportunos, y será reevaluado al completar la terapia.

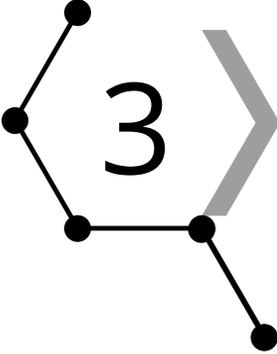
CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Estudio detallado del caso y revisión de la bibliografía para decidir, en consenso con Neumología, la mejor alternativa terapéutica en el manejo de la aspergilosis refractaria.
- Establecimiento de la dosis de amfotericina B inhalada e informe para solicitud del fármaco en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica.
- Seguimiento estrecho del paciente en la Consulta de Atención Farmacéutica, donde se dispensa el fármaco y el material necesario para su administración, en el caso de amfotericina inhalada. Se proporcionan, además, recomendaciones sobre la administración y efectos esperados de los distintos tratamientos.
- Seguimiento y notificación de la reacción adversa de hepatotoxicidad, tanto a voriconazol como a isavuconazol, en la Red Nacional de Notificación de Reacciones Adversas (NotificaRAM).
- Reevaluación diaria del paciente durante el ingreso hospitalario y ajuste de dosis de amfotericina iv en función de la evolución clínica y analítica del paciente.



BIBLIOGRAFÍA

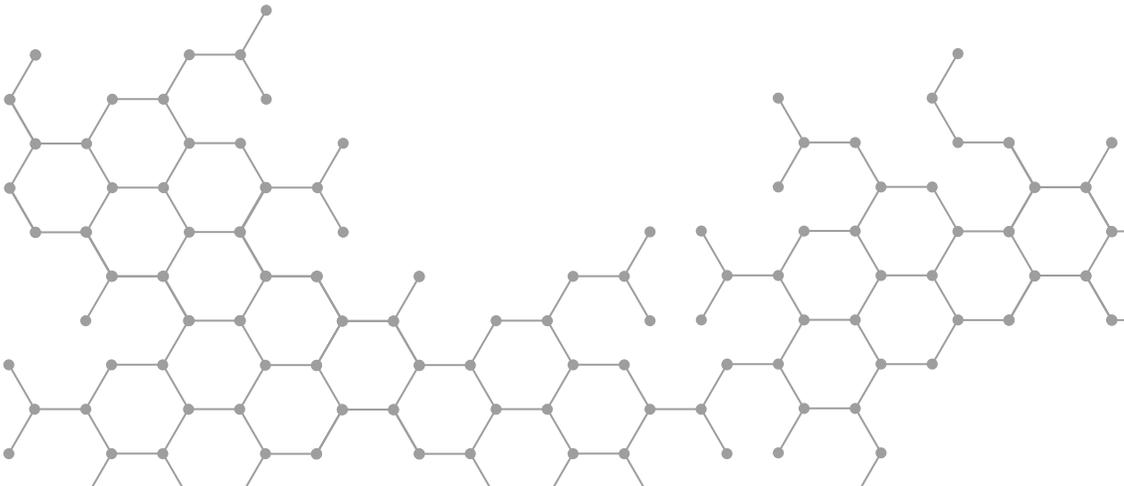
1. Guía PRIOAM. Infecciones fúngicas. [Internet]. [Consultado 20/10/2021]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/infecciones-fungicas/>
2. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica voriconazol [Internet]. [Consultado 10/10/2021].
Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78021/FichaTecnica_78021.html
3. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica isavuconazol [Internet]. [Consultado 10/10/2021].
Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151036002/FT_1151036002.html
4. Uptodate [Internet]. Amphotericin B lipid complex. [Consultado 20/09/2021]
Disponible en: <https://www.uptodate.com>
5. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):425-434.
6. Gavaldà J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(10):571-8.

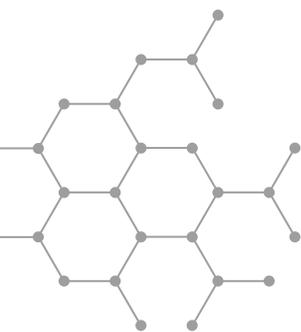


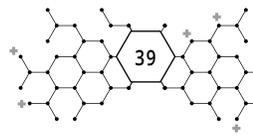
CASO CLÍNICO

BACTERIEMIA DE CATETER VENOSO CENTRAL TUNELIZADO POR STAPHYLLOCOCUS EPIDERMIDIS

Autores: Pastor Mondéjar, C; Ortíz Fernández, P.
Revisor/a: Rentero Redondo, L.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.







3 CASO CLÍNICO

BACTERIEMIA DE CATETER VENOSO CENTRAL TUNELIZADO POR STAPHYLLOCOCUS EPIDERMIDIS

Autores: Pastor Mondéjar, C; Ortíz Fernández, P.

Revisor/a: Rentero Redondo, L.

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

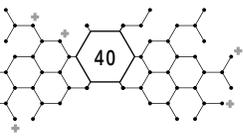
PALABRAS CLAVE: Bacteriemia, vancomicina, catéter

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

Mujer con broncopatía crónica y síndrome de intestino corto portadora de cateter venoso central (CVC) para administración domiciliar de nutrición parenteral que ingresa por cuadro febril sin foco. Durante el ingreso se identifica bacteriemia relacionada con el CVC y se inicia tratamiento con meropenem y vancomicina, requiriendo ajuste farmacocinético por concentraciones suprateapéuticas. Tras la retirada del CVC y descarte de posible endocarditis asociada, se realizó recambio de CVC y la paciente fue dada de alta tras resolución del cuadro después de 23 días de ingreso.



ANTECEDENTES

Mujer de 74 años fumadora con broncopatía crónica y síndrome de intestino corto secundario a múltiples intervenciones intestinales tras hemicolectomía derecha por neoplasia de colon. Portadora de ileostomía y porta-cath para soporte hidroelectrolítico y nutrición parenteral domiciliaria (NPD).

Último ingreso (agosto 2020) por atelectasia completa de pulmón izquierdo, infección respiratoria por *Pseudomona fluorescens* y *Acinetobacter pittii* y desarrollo de bacteriemia por *Staphylococcus hominis* secundaria infección del port-a-cath que precisó recambio del mismo.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

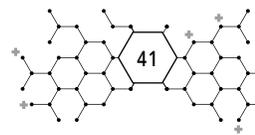
Microbiología

Tabla 1.

Día +5 Día +7	<i>Stahylococcus epidermidis</i>	Punta de catéter HC	Sensible a vancomicina linezolid
Día +10 Día +16	Negativo	HC	

Pruebas de imagen

- Rx de tórax (día +8): aumento de densidad hasta campo medio de pulmón derecho y pinzamiento. En las posteriores (días +10 y 21) mejoría clínica.
- ECG (día +8): taquicardia sinusal con QRS estrecho sin alteraciones de la repolarización.
- Ecocardiograma transtorácico (ECO TT) (día +18): negativo sin fenómenos inmunológicos ni embolígenos.



Día	0	+2	+4	+6	+11	+16	+23 (alta)
Creatinina (0,7-1,2 mg/dL)	1,63	1,21	1,02	0,89	1,13	0,83	1,05
FG (>90ml/min)	30,8	44,18	42,48	64,1	47,9	87,65	66,76
PCR (< 0,5 mg/dL)	8,3	8,2	7,2	6,2	4,87	0,4	0,5
PCT (< 0,5 mg/dL)	0,82	1,09	0,47			0,08	
Leucocitos (4-11 x10 ³ /uL)	4,5	4,4	6,0	5,9	4	4,9	7,1
Na ⁺ (132-146 mEq/L)	134	133	136	138	140	140	142
K ⁺ (3,5-5 mEq/L)	3,1	4,1	4,7	4,6	4,2	4,8	4,4
Mg ²⁺ (1,53-2,55 mg/dL)	2,4	3,7	2,7	1,9	2,10	2,9	2,9

Tabla 2. Bioquímica.

Vancomicina Cvalle (10-15mcg/ml)

Día	Cvalle (mcg/ml)
+8	20,5
+11	24,9
+ 15	20,5
+18	22,4

Tabla 3. Concentraciones de fármacos.

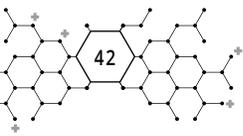
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

PRINCIPAL:

— Bacteriemia persistente por *S. epidermidis* relacionada con CVC tunelizado.

SECUNDARIO:

- Neumonía nosocomial multilobar derecha con derrame paraneumónico.
- Síndrome intestino corto.



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA

0	Amoxicilina/clavulánico 1000/200mg c/8h IV + tto crónico. NPT.
+2	FM de ClNa cápsulas 500mg/6h
+5	Cambio a Vancomicina 1g/12h.
+6	Metilprednisolona 20mg/8h IV + meropenem 1g/8h.
+8	Furosemda 60mg en 100ml a 4ml/h. Vancomicina 750mg/12h.
+11	NPP. Vancomicina 500mg/12h.
+12	Se retira NPP y se progresa en NE.
+15	Metilprednisolona 20mg/24h. Se retiran inhaladores (salbutamol + ipratropio).
+18	Vancomicina 750mg/24h.
+21	Fin antibióticos

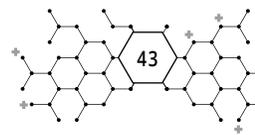
Tabla 4. Tratamiento farmacológico.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- VMK
- Soporte hidroelectrolítico
- Retirada/colocación de CVC

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente crónica compleja que ingresa por síndrome febril. Presenta hipotensión e hiponatremia (+1) corregidas con aumento de volemia y sodio VO e IV en NP (+5). Se aísla *S. epidermidis* en punta de catéter iniciándose vancomicina con monitorización farmacocinética, precisando cambio de pauta por C valle supratrapéuticas. Presenta un cuadro súbito de disnea (+6) requiriendo MTP IV y una rx de tórax que muestra aumento de densidad hasta campo medio de pulmón derecho, se asocian diuréticos y meropenem. Ante la sospecha de endocarditis (+10) por bacteriemia persistente se solicita ECO TT , retirada del CVC tunelizado y se extraen HC. Se pauta NPP (+11) ante la imposibilidad



de canalizar VC y espera del resultado de los HC. Se progresa a dieta y NE y se administra Mg IV (+12). La paciente presenta BEG y se solicita nuevo CVC tras cultivos negativos (+15, +18). Tras los resultados el ECO TT que descarta endocarditis, se finaliza el tto antibiótico (+21) y se pauta NPD para el alta (+23).

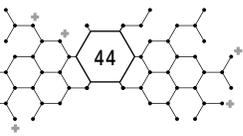
DISCUSIÓN

Los catéteres vasculares (CV) pueden producir infecciones, como bacteriemia, desarrollo de bacteriemia persistente, tromboflebitis séptica o endocarditis. Las bacteriemias relacionadas con CV (BRC), representan el 15-30% de las nosocomiales, aumentan la mortalidad un 25% y la estancia hospitalaria una media de 7 días. La mayoría de las BRC se producen en pacientes con CVC, en especial en ingresados en UCI o procesos de base graves como neoplasias, IRC en HD o tratamiento con NTP o inmunosupresores. Entre los agentes causantes más frecuentes, el 70% es debido a estafilococos, especialmente coagulasa negativos. En pacientes con catéteres de larga permanencia la colonización por estafilococos, especialmente *S. epidermidis*, alcanza valores superiores al 90%.

Ante la sospecha de BRC, se deben extraer cultivos de la punta del catéter, y considerar su retirada dependiendo de la evolución y clínica presente. Se debe iniciar tratamiento antimicrobiano tras la identificación del agente causal, o empírico, en caso de inestabilidad. Si tras 48-72h del inicio, persiste la fiebre o bacteriemia, se debe retirar el CVC.

En nuestro caso, tras la identificación del agente causal (*S. epidermidis*) se instauró tratamiento dirigido con vancomicina, con pauta estándar de 1g/12h ya que la paciente presentaba un ClCr de 40-60ml/min. En las sucesivas determinaciones se obtuvieron C valle supratherapéuticas con la necesidad de retrasar y reducir dosis en varias ocasiones mediante ajuste PK/PD, poniendo de manifiesto la gran variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético y la necesidad de su monitorización.

Debido a la persistencia de bacteriemia tras el tratamiento antibiótico, se extrajeron nuevos HC ante la sospecha de endocarditis, que fue descartada con las pruebas complementarias y se retiró el CVC. Tras resultado negativo se volvió a colocar CVC ya que la paciente precisa de la administración domiciliar de soporte hidroeléctrico y NPD por dicho dispositivo.



CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Validación y dispensación del tratamiento prescrito al paciente durante su periodo de hospitalización.
- Elaboración de la NPT durante el ingreso y al alta a domicilio con NPD.
- Comprobación de interacciones farmacológicas entre fármacos, así como con la administración en Y con la nutrición parenteral.
- Búsqueda bibliográfica, elaboración y dispensación de fórmulas magistrales.
- Monitorización farmacocinética de vancomicina, con ajuste posológico para conseguir niveles séricos dentro del intervalo terapéutico objetivo y evitar toxicidad.
- Dispensación en el área de pacientes externos de tediglutida.

BIBLIOGRAFÍA

A. Hernández-Aceituno, V. Vega-Costa, M. Ruiz-Álvarez, A. Figuerola-Tejerina, R. Méndez-Hernández, F. Ramasco-Rueda

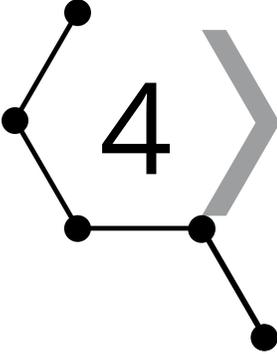
Effectiveness of a bundle of measures for reducing central line-associated bloodstream infections. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, Volume 67, Issue 5, May 2020, Pages 227-236

María Crespo Garrido , María del Carmen Ruiz Parrado , Mercedes Gómez Pozo, Rodolfo Crespo Montero. The bacteraemia to the tunnelled catheter of haemodialysis and nursing care. *Enferm Nefrol* vol.20 no.4 Madrid oct./dic. 2017.

Mensa, J. Soriano, A. López-Suñé, E. Llinares, P. Barberán, J. Zboromyrska, Y. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2021. 31ª Edición. Barcelona. Antares. 2021.

Gilbert, D. Chambers, H. Eliopoulos, G. Saag, M. Pavia, A. The Sanford Guide Antimicrobial Therapy 2021 Pocket Edition. 51ª Edición. Oxford. Editorial Antimicrobial Therapy. 2021.

Grupo IRAS-PROASMS. Guía hospitalaria de terapéutica antibiótica en adultos. 2ª edición. Subdirección General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación : Murcia, 2021



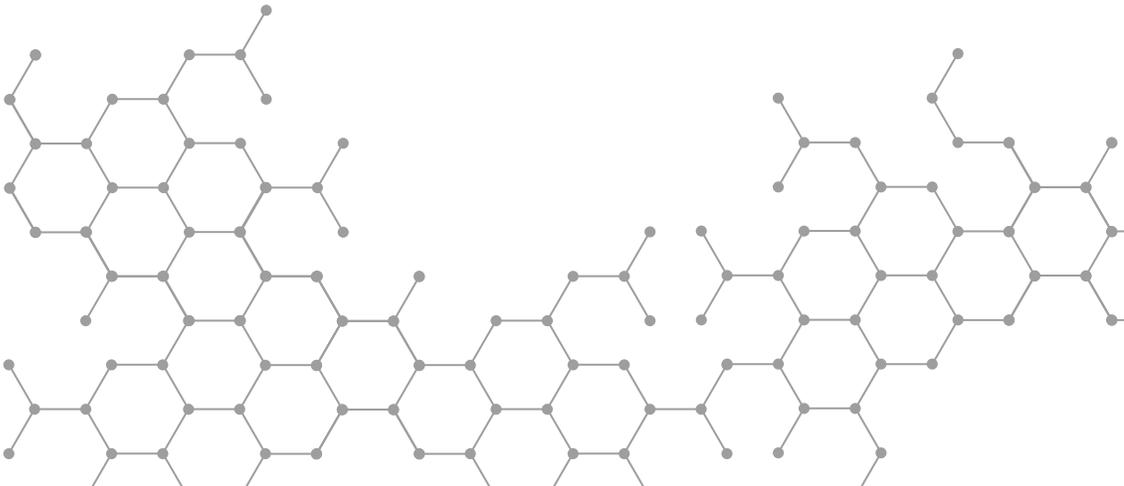
CASO CLÍNICO

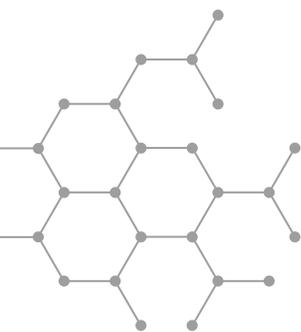
MANEJO DE UNA INTOXICACIÓN POR VORICONAZOL EN UN PACIENTE HEMATOLÓGICO

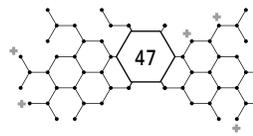
Autores: Torrano Belmonte, P; Fructuoso González, L.

Revisores: Manresa Ramón, N; Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







4 CASO CLÍNICO

MANEJO DE UNA INTOXICACIÓN POR VORICONAZOL EN UN PACIENTE HEMATOLÓGICO

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

Revisores: Manresa Ramón, N; Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

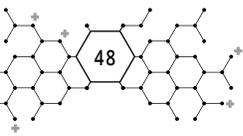
PALABRAS CLAVE: Voriconazol, sobredosificación, monitorización farmacocinética

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

Descripción del manejo farmacocinético y medidas terapéuticas de una intoxicación por voriconazol tras el ingreso hospitalario en una paciente hematológica diagnosticada de leucemia aguda mieloblástica. Desde el área de farmacocinética del servicio de farmacia (SF) recomendamos una reducción de la posología de voriconazol dado los elevados niveles plasmáticos y sintomatología clínica finalizando con la suspensión de la terapia antifúngica hasta alcanzar la normalización de los niveles plasmáticos.



ANTECEDENTES

Paciente con diagnóstico de síndrome mielodisplásico con exceso de blastos 2 y cariotipo complejo. Inició tratamiento con azacitidina 75 mg/m² subcutánea presentando respuesta hematológica incompleta. En agosto de 2021, la paciente ingresó por síndrome anémico severo confirmándose la transformación a leucemia aguda mieloblástica con cambios displásicos y cambio de esquema quimioterápico a venetoclax 100 mg combinado con citarabina a dosis bajas 30 mg/m² vía subcutánea.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Niveles de referencia: Voriconazol (1-4 ug/mL), Bilirrubina total (0.3-1.2 mg/dL), GOT (8-30 U/L), GPT (7-35 U/L), GAMMA GT (2-38 U/L), Fosfatasa alcalina (46-116 UI/L), LDH (120-246 U/L), Neutrófilos 40-70%.

24/09/2021: Neutrófilos 0%

06/10/2021: Voriconazol 4.4 ug/mL*, Bilirrubina 1.20 mg/dL, GOT 24 U/L, GPT 17 U/L, GAMMA GT 128 U/L*, Fosfatasa alcalina 133 UI/L, LDH 350 U/L*

20/10/2021: Bilirrubina 4.20 mg/dL*, GOT 118 U/L*, GPT 217 U/L*, GAMMA GT 740 U/L*, Fosfatasa alcalina 552 UI/L*, LDH 434 U/L*

26/10/2021: Voriconazol 7.4 ug/mL*, Bilirrubina 1.5 mg/dL*, GOT 22 U/L, GPT 32 U/L, GAMMA GT 284 U/L*, Fosfatasa alcalina 363 UI/L*, LDH 431 U/L*

10/11/2021: Voriconazol 1 ug/mL, Bilirrubina 1.3 mg/dL*, GOT 27 U/L, GPT 24 U/L, GAMMA GT 147 U/L*, Fosfatasa alcalina 217 UI/L*, LDH 505 U/L*

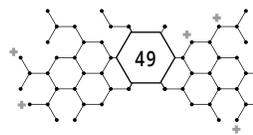
Síntomas: temperatura 38.4°, escalofríos y tiritona, astenia, ECOG 2

Radiografía de tórax: consolidaciones pulmonares

Cultivos: negativos

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Leucemia aguda mieloide secundaria a síndrome mielodisplásico
- Fiebre neutropénica de foco pulmonar origen fúngico



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico: tiotropio 18 mcg diario, salbutamol 100 mcg cada 8 horas, budesonida /formoterol 320/9 mcg cada 12 horas y venetoclax 100 mg diario.

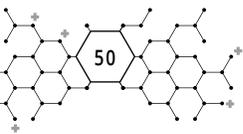
Tras ingreso en septiembre 2021, inició voriconazol a dosis de carga 400 mg cada 12 horas y mantenimiento a 200 mg cada 12 horas, levofloxacin 500 mg diario durante 15 días y omeprazol 20 mg diario.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente que ingresó en septiembre de 2021 por fiebre neutropénica con sospecha foco pulmonar de origen fúngico. Inició empíricamente voriconazol produciendo un cese de la fiebre. El SF detectó la interacción grave entre voriconazol y venetoclax que contraindicaba su uso simultáneo por posible aumento de la concentración de venetoclax. En octubre ingresó por empeoramiento y fiebre diagnosticándose además colecistitis aguda gangrenosa. Durante la estancia, el paciente desarrolló alucinaciones visuales (cambios de color y figuras de personas en la habitación) sospechándose de sobredosificación de voriconazol. Decidimos monitorizar niveles plasmáticos, los cuales eran elevados y precisaron un descenso de la dosis a 150 mg cada 12 horas. Dado el empeoramiento de la función hepática y continuidad de las alucinaciones, el voriconazol se suspendió. Tras normalización de niveles, se reinició el tratamiento a dosis de 50 mg cada 12 horas con una mejoría clínica progresiva.

DISCUSIÓN

El voriconazol es un antifúngico azólico con indicaciones aprobadas en España para el tratamiento de aspergilosis invasiva, candidemia en pacientes no neutropénicos, infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol, infecciones fúngicas graves por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*, y además como profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo. Desde su introducción, se posicionó como el tratamiento de elección para tratar la aspergilosis invasiva (1). La monitorización de concentraciones plasmáticas en la práctica clínica está justificada por su farmacocinética no lineal dosis dependiente,



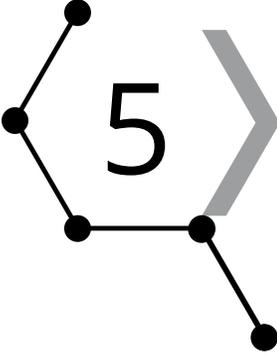
por saturación de su metabolismo hepático, polimorfismos genéticos en el CYP2C9 y CYP2C19, y las interacciones farmacológicas (2,3). El rango de concentraciones valle que interesa alcanzar para minimizar los efectos adversos y conseguir actividad terapéutica oscila entre 1 y 4 µg/mL (4). Las reacciones adversas más frecuentes descritas son hepatotoxicidad, alteraciones visuales y fotosensibilidad. Otras reacciones adversas son alteraciones cardíacas y neurológicas como alucinaciones auditivas, visuales y parestesias. Estos efectos neurológicos están descritos cuando las concentraciones de voriconazol en sangre están por encima de 5,5 ug/mL (4,5).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Monitorización farmacocinética de voriconazol y ajuste posológico mediante informes farmacocinéticos
- Seguimiento de los efectos adversos ocurridos en este paciente
- Revisión de las interacciones potenciales de voriconazol con el resto de medicación tanto al alta como en el ingreso
- Inclusión en el equipo multidisciplinar junto con el Servicio de Hematología

BIBLIOGRAFÍA

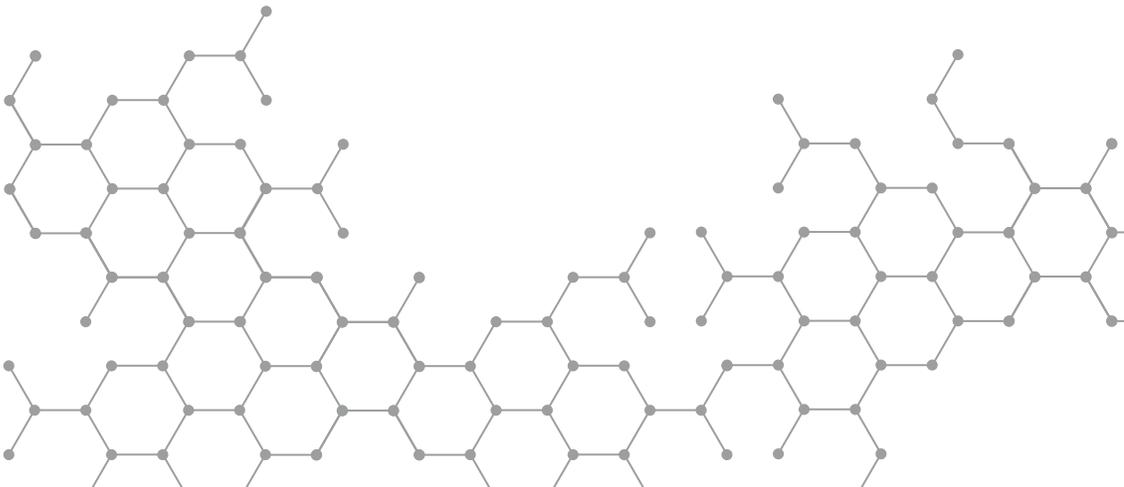
1. Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, Denning DW. Voriconazole plasma monitoring. *Arch Dis Child* 2008; 93: 578– 81.
2. Racil Z, Winterova J, Kouba M, Zak P, Malaskova L, Buresova L, Toskova M, Lengerova M, Kocmanova I, Weinbergerova B, Timilsina S, Rolencova M, Cetkovsky P, Mayer J. Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience. *Mycoses*. 2012 Nov;55(6):483-92. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02186.x. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22429709.
3. Luong M-L, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Jul;71(7).
4. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46:2012.
5. Luong M-L, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Jul;71(7).

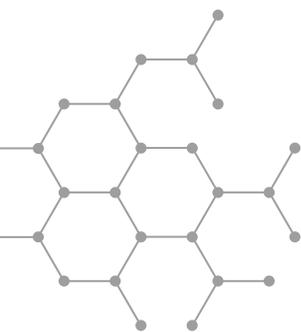


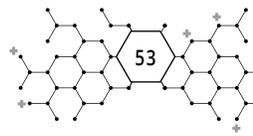
CASO
CLÍNICO

INFECCIÓN PULMONAR POR
MYCOBACTERIUM ABSCESSUS SUBESPECIE
ABSCESSUS: TRATAMIENTO Y MANEJO DE
LOS EFECTOS ADVERSOS

Autores: Torrano Belmonte, P; Pacheco López, P.
Revisores: Nájera Pérez, M.D; Plaza Aniorte, J.
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







5 CASO CLÍNICO

INFECCIÓN PULMONAR POR MYCOBACTERIUM ABSCESSUS SUBESPECIE ABSCESSUS: TRATAMIENTO Y MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Autores: Torrano Belmonte, P; Pacheco López, P.

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

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

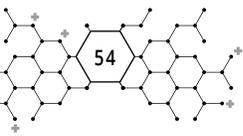
PALABRAS CLAVE: *Mycobacterium abscessus* subespecie *abscessus*, tratamiento, enfermedad pulmonar

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. Se ha contactado con el paciente que nos ha otorgado consentimiento para la publicación de este caso.

RESUMEN

Describir el papel del farmacéutico como integrante del equipo multidisciplinar para el abordaje de las complicaciones asociadas a la medicación en una infección *Mycobacterium abscessus* subespecie *abscessus* (M.a.a). El sujeto de nuestro caso sufría infecciones pulmonares de repetición hasta que adquirió una



infección pulmonar causada por M.a.a. Desde el servicio de farmacia realizamos un seguimiento del caso, revisando las recomendaciones de tratamiento en las guías internacionales, posibles interacciones farmacológicas y efectos adversos.

ANTECEDENTES

Paciente en seguimiento desde 2016 por infecciones pulmonares graves de repetición por gérmenes “oportunistas” graves sobre la base de un pulmón previamente afectado por bronquiectasias y bronquiolitis infecciosa bilateral con microcavitaciones dispersas. Además presenta desde junio 2019 una infección crónica de aspergilosis pulmonar cavitaria.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS:

Valores de referencia: Amikacina concentración pico 45-60 y valle <4ug/mL (dosificación con ampliación de intervalo en infecciones graves) ; Cr 0,50-1,10mg/dL; CI >60 mL/min

Julio 2020: Cultivo de esputo positivo para M.a.a resistente a macrólidos (inducible por gen erm)

Junio 2021: Cultivo del lavado broncoalveolar positivo para *Aspergillus fumigatus* y M.a.a.

En la figura 1 se representa la monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas de amikacina analizadas durante el tratamiento. Se observa una disminución en los niveles tras una reducción de dosis.

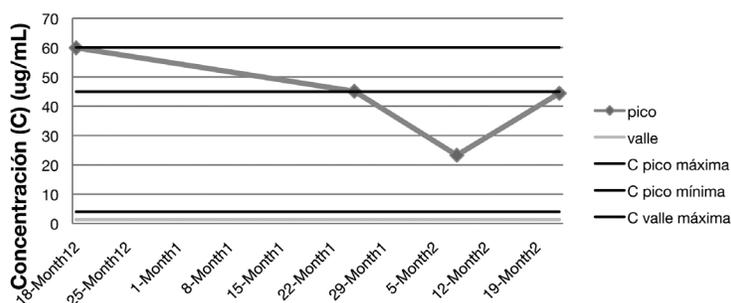
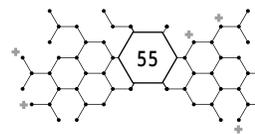


Figura 1. Representación de la concentración de amikacina en sangre.



	18/12/2020	25/01/2021	08/02/2021	22/02/2021
C pico (ug/mL)	59,9	45,1	23,3	44,4
C valle (ug/mL)	1,3	1,3	1,3	1,3

En las figuras 2 y 3 se muestra el empeoramiento renal progresivo, con una disminución del aclaramiento de creatinina y un aumento en la concentración de creatinina.

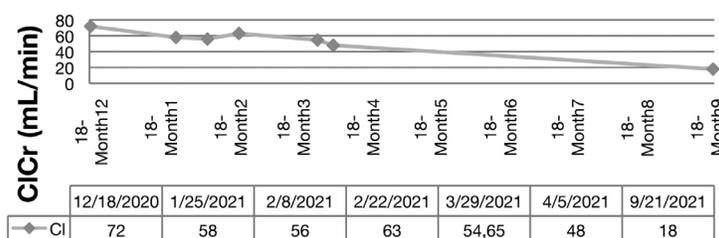


Figura 2. Representación del aclaramiento de creatinina.

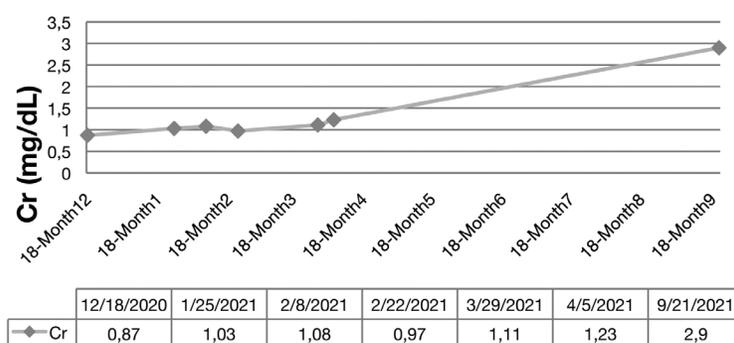
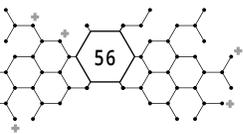


Figura 3. Representación de la concentración de creatinina en sangre.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Aspergilosis pulmonar crónica cavitaria.
- Infección pulmonar por M.a.a resistente a macrólidos.



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

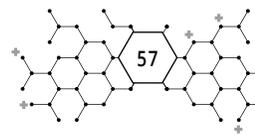
Inicio de tratamiento completo contra M.a.a: Amikacina intravenosa (IV) 750 mg lunes, miércoles y viernes, clofazimina 100 mg diarios vía oral, linezolid 600 mg diarios vía oral y azitromicina 250 mg diario vía oral como inmunomodulador. Mantuvo para el tratamiento de la aspergilosis crónica: anfotericina B liposomal inhalada 50 mg cada 72 horas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras iniciar, apareció coloración oscura de la lengua, atribuida a clofazimina, pero sin repercusión clínica. Comenzó con cansancio, dolor de cabeza y muscular. Amikacina empeoró la función renal y se redujo la dosis a 500 mg IV 3 días/semana. Por valores infraterapéuticos, aumentamos a 750 mg iniciales, pero se suspendió por fracaso renal persistente. El dolor de cabeza aumentó y recomendamos paracetamol oral para evitar interacciones. Una vez normalizada la función renal, se añadió cefoxitina IV 2 g /8 h. Desarrolló nefritis intersticial causada por cefoxitina y se suspendió el tratamiento completo. Tras mejoría se reinició el tratamiento completo, pero con amikacina inhalada 500 mg diaria. La paciente empezó con depresión y pautaron sertralina, pero detectamos interacción grave con linezolid y se retiró. Se inició "meropenem" 2g/8 h pero desarrolló nefritis tóxica. Se volvió a suspender la pauta completa en espera de mejora renal y estudio de nuevas alternativas.

DISCUSIÓN

M.a.a pertenece a la especie de micobacterias no tuberculosas multiresistentes que causan afectación pulmonar. La especie de nuestro caso presentaba resistencia a macrólidos. Según la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), el tratamiento debe mantenerse más de 12 meses y los fármacos recomendados en la fase inicial son: un fármaco intravenoso a elegir entre amikacina, cefoxitina, imipenem o tigeciclina, dos orales a elegir entre azitromicina, clofazimina y linezolid (en nuestro caso se usaron los 3) o amikacina inhalada



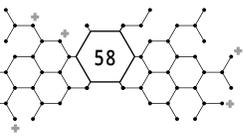
(1). A pesar de la presencia de resistencia a macrólidos, se debe de incluir uno con propiedades inmunomoduladoras. Posteriormente, en la fase de continuación se elimina el fármaco intravenoso y se mantienen solo los orales o inhalados (1).

La guía recomienda la monitorización farmacocinética de la amikacina debido a la aparición de los efectos adversos graves tales como la nefrotoxicidad y ototoxicidad (1). En el caso de nuestra paciente, los efectos adversos asociados a amikacina como nefrotoxicidad y la elevación de la creatinina sérica, motivaron el cambio a otras terapias intravenosas como la cefoxitina (2). En este caso, apareció la nefritis intersticial, de frecuencia desconocida según recoge la ficha técnica, que derivó en un nuevo cambio de la terapia antibiótica a meropenem (3). Esta vez, tras únicamente un par de dosis del antibiótico se tuvo que suspender el tratamiento por la aparición de nefritis tóxica y rápida elevación de la creatinina sérica y disminución del filtrado glomerular (4).

Para evitar el ingreso hospitalario de larga duración, se recomendó la administración de la medicación intravenosa en domicilio bajo control en hospital de día médico. Para ello, se realizó una revisión de las instrucciones de administración y estabildades fisicoquímicas y se instruyó a la paciente para su realización.

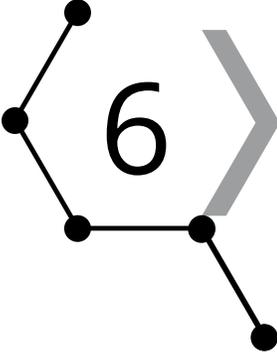
CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Revisión de la guía de tratamiento de M.a.a para seleccionar la mejor terapia de manera conjunta con el equipo médico.
- Gestión para la adquisición de medicación extranjera.
- Aprobación de la solicitud de anfotericina B inhalada como medicación fuera de ficha técnica.
- Dispensación desde pacientes externos de la medicación.
- Información sobre las correcta administración de fármacos intravenosos en domicilio.
- Monitorización de niveles farmacocinéticos de amikacina y ajuste posológico.
- Revisión de los posibles efectos adversos de la medicación y información a la paciente.
- Revisión de las interacciones farmacológicas desde el inicio entre la medicación y nuevos fármacos incluidos para tratar problemas de salud que iban surgiendo durante el proceso.



BIBLIOGRAFÍA

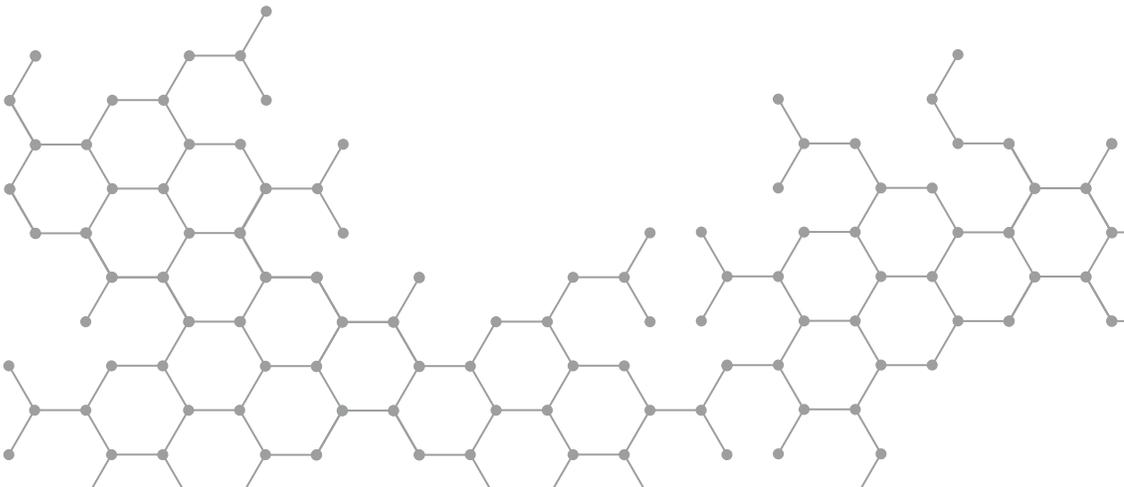
1. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(4):e1-e36.
2. Ficha técnica amikacina 500 mg intravenosa. Disponible https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57012/FT_57012.html
3. Ficha técnica cefoxitina 1 g intravenosa. Disponible https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84251/FT_84251.html
4. Ficha técnica meropenem 1 g intravenoso. Disponible https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75816/FT_75816.html

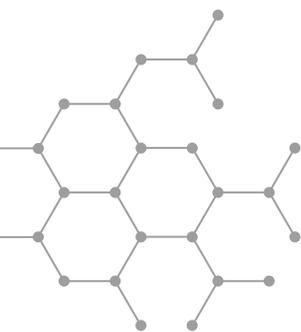


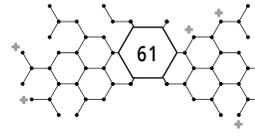
6 CASO CLÍNICO

MENINGITIS BACTERIANA SECUNDARIA A FÍSTULA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN TRATAMIENTO EMPÍRICO

Autores: Fernández-Villacañas Fernández, P; Pastor Mondéjar, C.
Revisor/a: Caballero Requejo, C.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.







MENINGITIS BACTERIANA SECUNDARIA A FÍSTULA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN TRATAMIENTO EMPÍRICO

Autores: Fernández-Villacañas Fernández, P; Pastor Mondéjar, C.

Revisor/a: Caballero Requejo, C.

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

PALABRAS CLAVE: Meningitis bacteriana, fístula, tratamiento empírico, intervención farmacéutica

ASPECTOS ÉTICOS

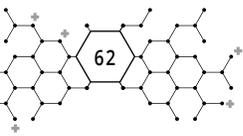
Se ha respetado la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

RESUMEN

El caso que se presenta describe a un varón que acude a urgencias con sintomatología de meningitis y que presenta fístula de líquido cefalorraquídeo. En él se desarrolla la intervención farmacéutica tras la validación de los tratamientos de urgencias, proponiendo modificación del tratamiento empírico y exponiendo el seguimiento durante el ingreso.

ANTECEDENTES

Varón de 66 años con HTA, DM II, DLP y obesidad mórbida. Síndrome ansioso-depresivo. Deterioro de la función renal dado de alta (creatinina día del



ingreso: 1,21 mg/dL). Vacunación neumococo, meningococo, gripe y SARS-CoV2. Presenta también meningocele en seno esfenoidal y fístula LCR (a la espera de cirugía).

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

SUBJETIVAS:

- Cefalea opresiva frontal y cérvico-occipital
- Escalofríos
- Náuseas

OBJETIVAS:

- Fiebre de 38,7°C
- Rigidez nuchal

EN ANALÍTICA:

- LCR día +2: glucosa 54 mg/dl (40-60); proteínas 123 mg/dl (15-45); ADA 31 UI/L (0-8); PMN: 87%.
- Bioquímica día +2: glucosa 176 mg/dl (70-110); PCR 6,07 mg/dl (<0,3)
- TC craneal día +1: Defecto óseo en región lateral de la pared posterior del seno esfenoidal derecho, en relación con fístula de LCR conocida.
- TC craneal día +8: Revisadas las imágenes de RM previa, la imagen descrita como posible meningocele asociado podría corresponder únicamente a artefacto de pulsatilidad del flujo de LCR
- Panel Meningitis/Encefalitis (ME) FilmArray® (PCR multiplex) en LCR: negativo.

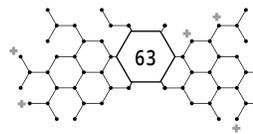
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

PRINCIPAL:

- Sospecha de meningitis bacteriana

SECUNDARIOS:

- Meningocele en seno esfenoidal y fístula LCR



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

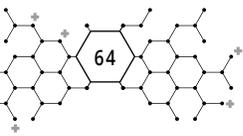
Inicio de tratamiento empírico de meningitis bacteriana durante 14 días: ceftriaxona 2g IV /12 h + vancomicina 1 g IV /12 h + ampicilina 2 g IV /4 h + aciclovir IV 1250 mg /8 h tras intervención farmacéutica durante la validación. Se mantuvo tratamiento crónico domiciliario: atorvastatina, tamsulosina, dutasterida, diazepam, valsartán, amlodipino, bisoprolol y furosemida. La glucemia se controló con insulina glargina y lispro. También recibió paracetamol y metamizol para control de síntomas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Comienza con cefalea opresiva frontal y occipital, náuseas y sensación dis-térmica con escalofríos. Tiene episodio de vómitos y fiebre. Acude a urgencias donde se objetiva fiebre de 38,7°C. Dados los antecedentes de fístula LCR, se recogen hemo y urocultivos y se administra tratamiento empírico por sospecha de MNG: ceftriaxona 2g IV /12 h + vancomicina 1 g IV /12 h + ampicilina 2 g IV /4 h + aciclovir IV 1250 mg /8 h. Durante la estancia en urgencias y tras la administración de antitérmicos, se objetiva febrícula y mejora la cefalea. Se extrae punción lumbar obteniéndose líquido turbio, pleocitosis de predominio PMN, proteinorraquia y consumo de glucosa. Tras sospecha de meningitis de origen bacteriano, se suspende aciclovir e ingresa a cargo de neurología. En planta, rápida mejoría de la clínica. El estudio microbiológico no pudo filiar la etiología del proceso por lo que se mantuvo el tratamiento empírico 14 días. Se decide intervención de fístula en un mes y alta a domicilio.

DISCUSIÓN

La MNG es un proceso inflamatorio agudo del SNC causado por microorganismos que afecta las leptomeninges. Conlleva alteraciones citológicas y bioquímicas del LCR. Es una de las enfermedades infecciosas más importantes para la salud pública alcanzando tasas de mortalidad del 50% al 70%.



Las causas son las infecciones bacterianas, víricas y micóticas, y en menor medida, parasitarias. Los principales agentes descritos corresponden a *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *L. monocitogenes*, siendo los dos primeros los más frecuentes en adultos. La clínica consiste en la clásica triada: cefalea, fiebre y rigidez nuchal, tal y como presentaba el paciente del caso descrito. Esta sintomatología es más frecuente en la MNG neumocócica que en la meningocócica. El método estándar para el diagnóstico de MNG bacteriana es el análisis del LCR que se obtiene mediante la realización de la punción lumbar.

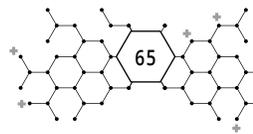
La quimioprofilaxis se realiza únicamente en contactos de MNG meningocócica, siendo el fármaco de elección la rifampicina 10-20 mg/kg/día. El empleo de vacunas se recomienda en inmunodeprimidos, VIH y esplenectomizados.

El tratamiento de la MNG consiste en la erradicación del agente etiológico del LCR y el empleo de fármacos para aliviar la sintomatología. Es importante el inicio precoz del tratamiento antibiótico empírico, ya que de esta forma se disminuye la mortalidad. Las bacterias causantes de meningitis más frecuentes en casos de fístula de LCR son: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, BGN nosocomiales (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*).

En el caso que se presenta, no se logró filiar el agente etiológico a pesar de realizar un examen microbiológico exhaustivo, sin embargo la intervención del farmacéutico en el ajuste de la antibioticoterapia empírica de forma temprana contribuyó en la mejoría clínica del paciente. Una vez resuelto el proceso agudo, se procedió a citarlo para la realización del procedimiento quirúrgico de la fístula LCR.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

— Durante la validación de los tratamientos prescritos en el Servicio de Urgencias (SU) se realizó intervención farmacéutica con el objetivo de ajustar el tratamiento empírico de la meningitis, ya que se le había prescrito únicamente ceftriaxona 2g/24 h, vancomicina 1g/12h y aciclovir 1000 mg en dosis única. La recomendación fue en base a la Guía Hospitalaria de Terapéutica Antibiótica en Adultos del grupo IRAS-PROA del SMS. En caso de meningitis aguda con características de etiología bacteriana en pacientes de >50 años, el tratamiento de elección consiste en: ceftriaxona 2g/12h,

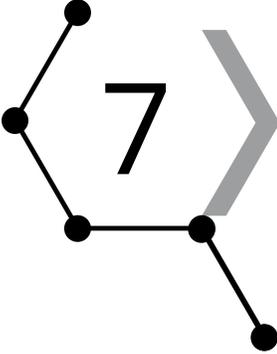


vancomicina 1g/12h, ampicilina 2g/4h. Para cubrir etiología vírica, se recomendó incluir aciclovir 1250mg/8h ajustado a peso ideal.

- La pronta actuación del farmacéutico en el SU pone de manifiesto la importancia de la revisión temprana de los tratamientos prescritos al ingreso hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

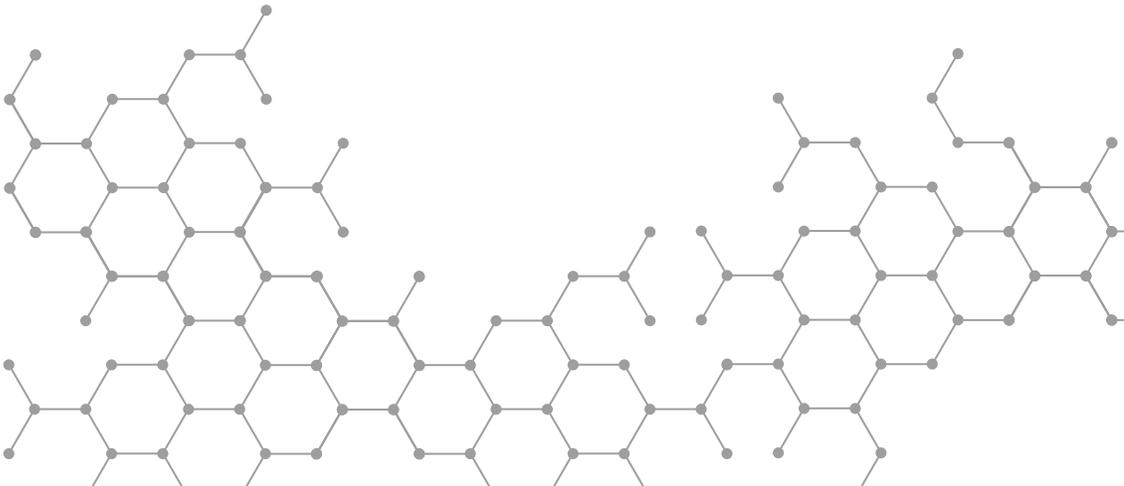
1. Rodrigo Blamey D. Meningitis bacteriana aguda. Rev Med Clin Condes. 2014 May 1;25(3):534-40.
2. Revisión bibliográfica: meningitis. [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/revision-bibliografica-meningitis/>
3. BolPediatr1999_39_013-019.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: https://www.sccalp.org/boletin/167/BolPediatr1999_39_013-019.pdf
4. Protocolo_meningitis_def_marzo_2017_.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: https://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/infecciones/2017/protocolo_meningitis_def_marzo_2017_.pdf
5. Murcia C de SR de. Murciasalud. Guía hospitalaria de terapéutica antibiótica en adultos. 2a edición [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2894

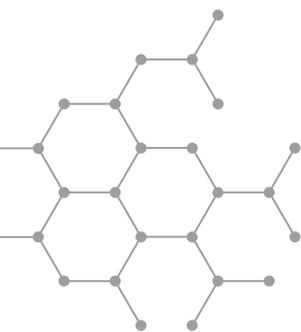


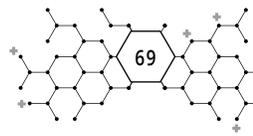
CASO CLÍNICO

MANEJO DE UNA EXTRAVASACIÓN DE DOXORRUBICINA EN HOSPITAL DE DÍA

Autores: Asensi Cantó, A; Montoya Egea, J.M.
Revisores: Martínez Penella, M; Carrillo Vicente, R.
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.







7 CASO CLÍNICO

MANEJO DE UNA EXTRAVASACIÓN DE DOXORRUBICINA EN HOSPITAL DE DÍA

Autores: Asensi Cantó, A; Montoya Egea, J.M.

Revisores: Martínez Penella, M; Carrillo Vicente, R.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

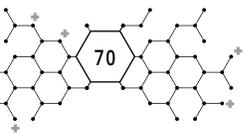
PALABRAS CLAVE: Extravasación de materiales terapéuticos y diagnósticos, citostáticos, doxorubicina, dexrazoxano

ASPECTOS ÉTICOS

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

RESUMEN

Se describe un caso clínico de una mujer de 45 años diagnosticada de cáncer de mama que sufrió una extravasación del agente antineoplásico doxorubicina durante la administración de su ciclo de quimioterapia en hospital de día. A causa de esta extravasación la paciente requirió medidas de soporte como la aplicación de frío local y la administración en perfusión intravenosa del dexrazoxano, agente detoxificante utilizado en el tratamiento de las extravasaciones de antraciclinas.



ANTECEDENTES

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 45 años sin reacciones adversas a medicamentos conocidas, sin hipertensión arterial y sin diabetes pero con intolerancia a la lactosa y la fructosa es remitida desde atención primaria por aumento de tamaño de un nódulo en la mama izquierda conocido desde hace más de 2 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES

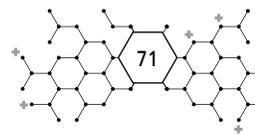
Padre fallecido a los 78 años de cáncer de esófago; tía materna diagnosticada a los 30 años de cáncer de mama, prima hermana diagnosticada a los 42 años de cáncer de mama y primo paterno fallecido a los 44 años de cáncer de páncreas.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

OBJETIVAS

Pruebas de imagen

- Mamografía-ecografía mamaria: imagen sólida 2.5 cm de diámetro mayor en cara inferior externa (CIE) de la mama izquierda (MI). Lesiones de media sospecha de malignidad. Adenopatía axilar izquierda.
- Biopsia con aguja gruesa (BAG) guiado por ecografía de la mama: Compatible con carcinoma ductal invasivo. Lesiones de muy alta sospecha de malignidad.
- Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía del ganglio axilar: Compatible con metástasis.
- Estudio citológico BAG: CDI MI, G1. RE: + moderado (85-90%). RP: + intenso > 90%. Ki67: 10-15%. HER2/neu: negativo.
- PET-TAC: Estudio sugestivo de tejido tumoral viable con afinidad por la 18F-FDG en lesión nodular en CIE de MI, en adenopatía axilar izquierda y en lesión lítica en apófisis xifoides del esternón.
- Resonancia magnética mama: captación tipo masa en CIE de MI y adenopatía axilar izquierda.



SUBJETIVAS

Consciente y orientada. Bien estar general. ECOG 1. Eupneica.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

— Carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda estadio IV con metastasis ósea única (lesión esternal). RE+ (85-90%), RP+ (>90%), HER2 negativo, Ki67 10-15%.

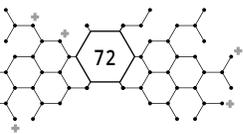
HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento oncológico. Dadas las características biológicas e histopatológicas del tumor, queda indicado el tratamiento en neoadyuvancia según el esquema TAC (taxano, adriamicina y ciclofosfamida) cada 21 días durante 6 ciclos. A este esquema se le añade en cada ciclo ácido zoledrónico 4 mg (Zometa®) como tratamiento de soporte óseo.

Orden	Tipo Terapia	Días	T.Admin/ Posologi	Componentes Mezcla IV	Dosis Base/Intervalo
1	Antiemético	1	000:01	NETUPITANT	300 mg
2	Antiemético	1	000:20	FISIOLOGICO (SSF) DEXAMETASONA	100 ml 20 mg
3	Antineoplásico	1	001:00	FISIOLOGICO (SSF) DOCETAXEL	500 ml 75 mg/m ²
4	Antineoplásico	1	000:15	FISIOLOGICO (SSF) DOXORUBICINA	100 ml 50 mg/m ²
5	Antineoplásico	1	000:30	FISIOLOGICO (SSF) CICLOFOSFAMIDA	250 ml 500 mg/m ²
6	Otros	1	000:01	PEGFILGRASTIM	6 mg

Tabla 1. Esquema neoadyuvante TAC en cáncer de mama.

Tras finalizar el tratamiento neoadyudante se interviene quirúrgicamente a la paciente realizándole una mastectomía radical modificada.



EVOLUCIÓN CLÍNICA

En el 5º ciclo de la quimioterapia el paciente sufre una extravasación de doxorubicina, por lo que se actúa según el protocolo de extravasaciones del hospital. En primer lugar, se detiene la infusión y se aspira a través de la aguja de infusión el posible fármaco extravasado. Acto seguido se le retira la aguja y se aplica frío local.

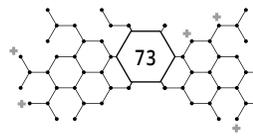
Se decide dada la situación y con el objetivo de minimizar el posible riesgo de necrosis, la administración de dexrazoxano (Savene®). Por lo que esa misma tarde se le administra la primera dosis siguiendo la siguiente pauta: 1000 mg/m² (día 1 y 2) y 500 mg/m² (día 3). Debido al alto contenido de sodio y potasio de la disolución, a la paciente se le realizaron estrictos controles analíticos.

El paciente sufrió edemas y eritemas en la zona del antebrazo izquierdo no requiriendo ingreso hospitalario al no producirse complicaciones propias de la extravasación de doxorubicina como son la necrosis del tejido o el síndrome compartimental agudo.

DISCUSIÓN

La extravasación se define como la salida del líquido de perfusión intravenosa hacia el espacio perivascular (1). Dada la capacidad de algunos agentes citostáticos para originar necrosis, la extravasación de la vena de perfusión es una de las complicaciones más graves de la administración intravenosa de la quimioterapia (2).

Ante la sospecha de una extravasación, se deberá parar la infusión, aspirar a través de la aguja de infusión tanto citostático como sea posible, retirar la aguja y mantener la extremidad elevada (3). En el caso de extravasación de doxorubicina, se recomienda la aplicación local de frío (bolsas de hielo) y la administración del antídoto dexrazoxano en perfusión intravenosa durante un periodo de 1 a 2 horas en una vena grande situada en un área o extremidad diferente de la afectada por la extravasación (4). La primera perfusión de dexrazoxano debe iniciarse lo antes posible y en las primeras seis horas después del accidente. La aplicación de bolsas de hielo debe ser retirada del área al menos 15 minutos antes de la administración del antídoto para que haya suficiente riego sanguíneo (5).

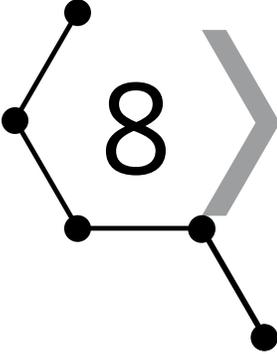


CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Explicación al paciente del plan a seguir y de los riesgos que supone la extravasación de la doxorubicina, así como las posibles consecuencias de la misma.
- Gestión de la obtención de dexrazoxano a través del Servicio de Farmacia del hospital de referencia.
- Adecuación al protocolo de extravasaciones del hospital puesto en marcha desde el Servicio de Farmacia.
- Creación del protocolo del esquema dexrazoxano en el programa de anti-neoplásicos Oncofarm® en el que se recoge tanto el procedimiento de preparación (reconstitución, dilución y conservación) como el de administración (posología y forma de administración).

BIBLIOGRAFÍA

1. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. [Update in the management of extravasations of cytostatic agent]. *Farm Hosp.* 2012 Jan-Feb;36(1):34-42.
2. Langer SW. Extravasation of chemotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2010 Jul;12(4):242-6.
3. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol.* 2016 Feb 10;7(1):87-97.
4. Caballero Romero Á, Delgado Ureña MT, Salmerón García A, Megías Fernández MT, Librada Porriño-Bustamante M, Cabeza Barrera J. Extravasation accidents with liposomal/liposomal pegylated anthracyclines treated with dexrazoxane: an overview and outcomes. *Anticancer Drugs.* 2018 10;29(9):821-6.
5. Hasinoff BB. Dexrazoxane use in the prevention of anthracycline extravasation injury. *Future Oncol.* 2006 Feb;2(1):15-20.



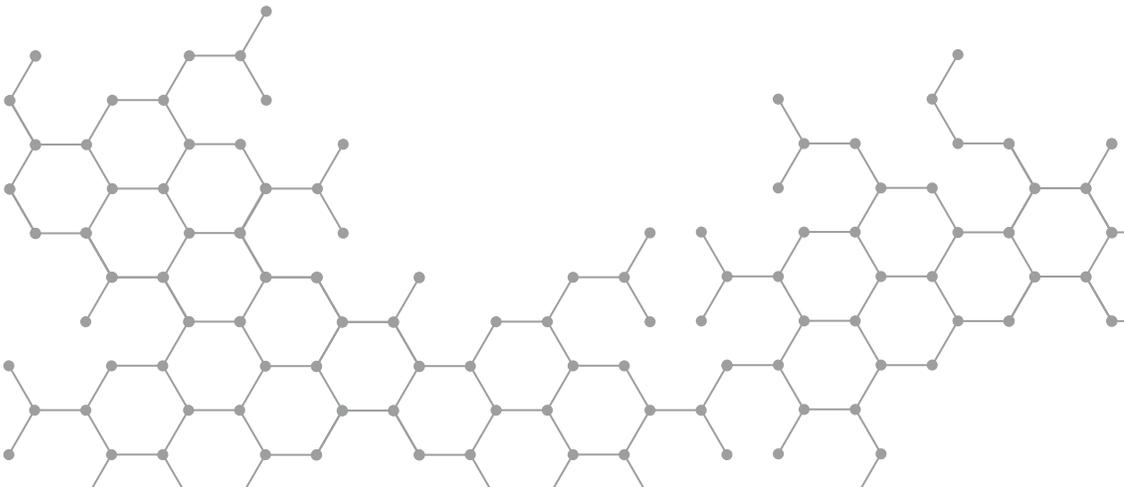
CASO
CLÍNICO

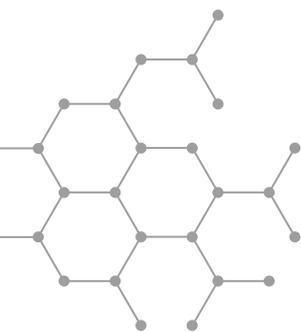
TRATAMIENTO DE PACIENTE CON MIELOMA
MÚLTIPLE MEDIANTE ESQUEMAS DE
ENSAYOS CLÍNICOS

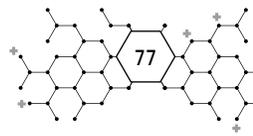
Autores: Hernández Sánchez, M; Ibáñez Caturla, J.

Revisor/a: Nájera Perez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







TRATAMIENTO DE PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE ESQUEMAS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Autores: Hernández Sánchez, M; Ibáñez Caturla, J.

Revisor/a: Nájera Perez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

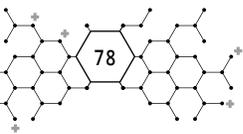
PALABRAS CLAVE: Ensayo clínico, mieloma, tratamiento.

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

Descripción y estudio de los esquemas de tratamiento de dos ensayos clínicos recibidos por un paciente con mieloma múltiple, analizando de forma detallada los efectos adversos derivados de la medicación así como los fármacos administrados como consecuencia de ello, para tratamiento sintomático. Además, se describen las causas del fracaso terapéutico y la necesidad de continuas reducciones de dosis e, incluso, suspensiones del tratamiento debido a la toxicidad. Todo esto evidencia la necesidad de continuar con la investigación y estudio de nuevas terapias y asociaciones de fármacos de ensayos clínicos que ayuden a facilitar el tratamiento de este tipo de pacientes.



ANTECEDENTES

Hombre de unos 80 años sin alergias medicamentosas conocidas. Presenta hipertensión y diabetes mellitus tipo II. Adenocarcinoma de próstata tratado con cirugía y radioterapia en resolución.

Historia actual: El paciente fue diagnosticado de Mieloma Múltiple Quiescente. Tres años más tarde, progresa a sintomático por anemia. Inicia tratamiento dentro del ensayo clínico NCT02575144 (lenalidomida 25mg/24h durante 21 días y dexametasona 20mg/semana). El paciente acude a Urgencias como consecuencia de los efectos adversos producidos por el tratamiento tras seis ciclos de quimioterapia.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS:

SUBJETIVO

Consciente y orientado, con leve deterioro del estado general. El paciente refiere que en las últimas semanas, coincidiendo con el inicio del tratamiento con dexametasona, presenta glucemias muy elevadas tanto en ayunas como tras la ingesta de alimentos, llegando a valores de 450 mg/dL. No polidipsia ni poliuria. No refiere síntomas respiratorios, digestivos ni urinarios.

OBJETIVO

Exploración física al ingreso:

T^a: 36.1°C

FC: 82 lpm

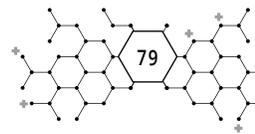
FR: 16 rpm

SatO₂: 98%

Pruebas complementarias al ingreso: Destaca la elevación de glucosa en sangre (321 mg/dL) y su aparición en orina (1000 mg/dL), así como la elevación de neutrófilos (83.4%) y el déficit de linfocitos (14%). La serie roja también se muestra disminuida:

Hematíes: 3.9×10^6 /uL, hemoglobina: 10.5 g/dL 12.5 - 17.0, hematocrito: 33.6 %.

El resto de parámetros no presentaban ninguna alteración significativa.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

PRINCIPAL:

- Mieloma Múltiple sin plasmocitomas y citogenética de riesgo estándar

SECUNDARIOS:

- Hiperglucemia secundaria a tratamiento con corticoides orales.
- Trombopenia secundaria a tratamiento

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El paciente inicia alogliptina/metformina 12.5 mg/1000 mg y suspende metformina.

En el ciclo 12, continúa con trombopenia por lo que se reduce la dosis de lenalidomina a 20 mg/día y el paciente presenta mejora de su estado general. En el ciclo 31 se pauta darbepoetina alfa y hierro debido a anemia.

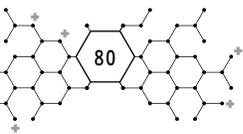
En el ciclo 43, se observa aumento de IgA y se confirma progresión de la enfermedad por lo que se produce la salida del ensayo y se incluye en el ensayo clínico NCT0424604.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El paciente inicia tratamiento en su segundo ensayo clínico con dexametasona 10 mg x 4 dosis, belantamab mafodotina 2,5 mg/kg día +1 y bortezomib 1,3 mg/m² +1, +4, +8 y +15.

El día +1 del ciclo 2 se suspende debido a queratitis y visión borrosa por belantamab y trombopenia por bortezomib. En los días +8 y +15 se retoma el tratamiento con reducción de dosis de botezomib a 0,7 mg/m² por neuropatía. El paciente no refiere mejoría de sintomatología ocular por lo que se suspende belantamab hasta el ciclo 6, cuando lo retoma con reducción de dosis (1,9 mg/kg).

Durante el ciclo 7, acude a Urgencias por orzuelo y dificultad para enfocar y se suspende belantamab. En el ciclo 8 no se observa mejora y destaca la trom-



pobenia por lo que se suspende bortezomib continuando con dexametasona en monoterapia.

En el ciclo 10 se confirma la progresión y se produce la salida del estudio. Inicia entonces esquema daratumumab-pomalidomida-dexaetasona presentando ahora citopenias y toxicidad cardiológica.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad hematológica caracterizada por una proliferación anormal de células plasmáticas (1). La incidencia es de 2 a 4 casos por cada 100.000 y afecta en una proporción mayor a hombres, normalmente de edad avanzada.

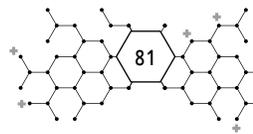
Estos pacientes pueden presentar células plasmáticas clonales de médula ósea evidenciado por aspiración y biopsia medular y aparición de proteína M en plasma y/u orina. Además, se produce la afectación de numerosos órganos causando hipercalcemia, dolor óseo, anemia o insuficiencia renal.

Dado que el mieloma múltiple es una enfermedad incurable, se ha llevado a cabo un esfuerzo en investigación en los últimos años (2) consiguiendo la comercialización de nuevas terapias y se han desarrollado nuevos ensayos clínicos que incluyen fármacos como belantamab (3) o combinaciones de ellos entre los que destacan lenalidomina+dexametasona (4). Esto se refleja en nuestro paciente, cuyo tratamiento se ha basado desde el inicio en un esquema de dos ensayos clínicos.

Las causas de la salida del paciente de los ensayos clínicos han sido la progresión de la enfermedad y los efectos adversos sufridos debido al tratamiento por lo que son necesarias más terapias y esquemas de ensayos clínicos.

En cuanto al belantamab, se trata de un fármaco que actualmente se encuentra pendiente de financiación. Según ficha técnica, sus reacciones adversas más frecuentes son queratopatía y cambios en el epitelio corneal (5), lo que justifica la necesidad de un estrecho seguimiento oftalmológico. Esto supone una limitación, que se muestra en nuestro paciente, en el que se llevó a cabo reducción de dosis y suspensión del medicamento y condicionó su calidad de vida y estado de salud.

Por ello, es importante continuar con el estudio de nuevos fármacos antimieloma que formen parte de ensayos clínicos de modo que los pacientes puedan



optar a beneficiarse de otras líneas de tratamiento ya que se trata de una enfermedad con numerosos casos de recidivas.

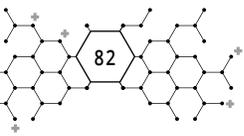
CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

El equipo de farmacéuticos del Servicio de Farmacia ha contribuido al tratamiento y mejora de la situación clínica del paciente de la siguiente forma:

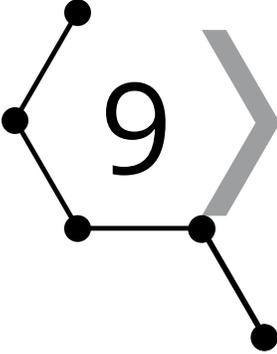
- Gestión de la medicación de los diferentes ensayos clínicos en los que participó el paciente.
- Dispensación y validación de la medicación de ensayo clínico, ofreciendo información detallada del tratamiento tanto en formato oral como escrito.
- Seguimiento de efectos adversos de la medicación de ensayo clínico.
- Seguimiento del cumplimiento terapéutico del paciente, registrando la medicación sobrante de cada ciclo del ensayo.
- Control de interacciones de fármacos de ensayo con medicación crónica del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mieloma múltiple (Mielomatosis, mieloma de células plasmáticas). Por James R. Berenson, MD, Institute for Myeloma and Bone Cancer Resear
2. Immunomodulator drugs for the treatment of multiple myeloma. Diego Fernández-Lázaro. César Ignacio Fernández-Lázaro, Alberto Caballero García. Alfredo Córdova Martínez³. Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología. Facultad de Fisioterapia. Universidad de Valladolid. Campus de Soria. España. Departamento de Anatomía. Facultad de Fisioterapia. Universidad de Valladolid. Campus de Soria. España ³Departamento de Fisiología. Facultad de Fisioterapia. Universidad de Valladolid. Campus de Soria. España
3. Belantamab Mafodotin for the Treatment of Multiple Myeloma: An Overview of the Clinical Efficacy and Safety Massimo Offidani,¹ Laura Corvatta,² Sonia Morè,¹ and Attilio Olivieri¹
4. Lenalidomide and dexamethasone with or without clarithromycin in patients with multiple myeloma ineligible for autologous transplant: a randomized trial. Blood Cancer J. 2021 May 21;



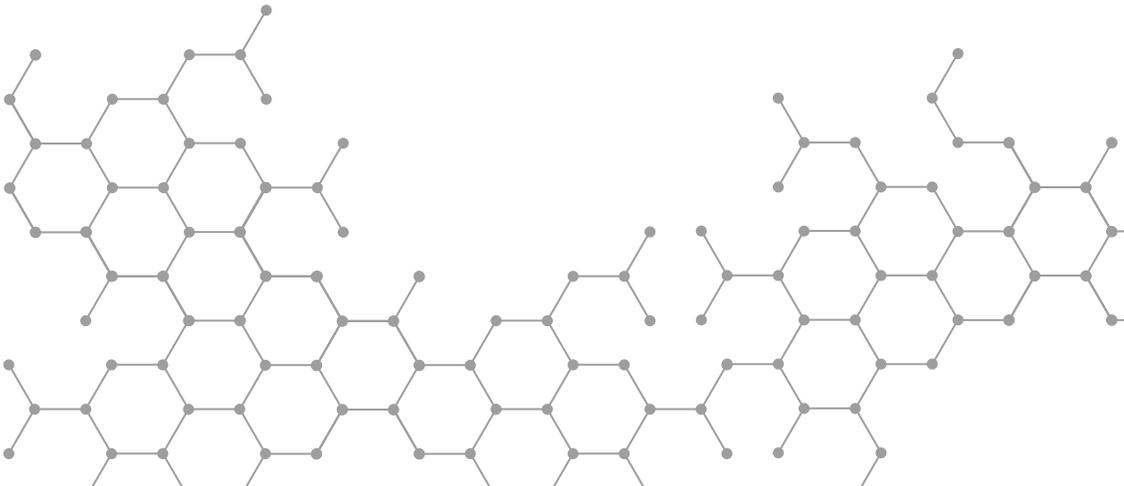
5. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica Belantamab mafodotina [Internet]. [Consultado 26/02/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201474001/FT_1201474001.html

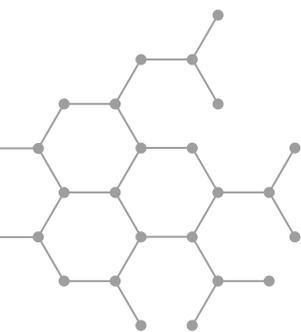


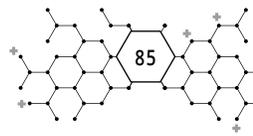
CASO
CLÍNICO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE
REFRACTARIA: TRATAMIENTO CON
BORTEZOMIB Y DARATUMUMAB FUERA DE
FICHA TÉCNICA

Autores: Pacheco López, P; Torrano Belmonte, P.
Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







9 CASO CLÍNICO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE REFRACTARIA: TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB Y DARATUMUMAB FUERA DE FICHA TÉCNICA

Autores: Pacheco López, P; Torrano Belmonte, P.

Revisor/a: Nájera Pérez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

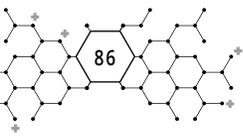
PALABRAS CLAVE: Anemia, hemólisis, bortezomib, daratumumab

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

La anemia hemolítica autoinmune (AIHA) lleva a la destrucción de los hematíes por los autoanticuerpos producidos por células B y células plasmáticas. Se clasifica en AIHA por anticuerpos cálidos (anti-IgG), por anticuerpos fríos (anti-C3d) y mixtos. La primera línea de tratamiento la constituyen los corticoides y el rituximab, sin embargo, con frecuencia se requieren otros tratamientos para conseguir cifras aceptables y mantenidas de hemoglobina (Hb). Las principales opciones para la enfermedad refractaria incluyen agentes inmunosupresores, citotóxicos y también la esplenectomía. Presentamos el caso de una paciente con anemia hemolítica autoinmune resistente a 4 líneas que es tratada con varios fármacos en indicación diferente a la autorizada: bortezomib, sirolimus y daratumumab.



ANTECEDENTES

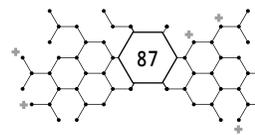
Mujer de 44 años sin alergias conocidas, factores de riesgo cardiovascular ni hábitos tóxicos. Vida activa e independiente. Diagnosticada en enero de 2021 de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes de clase IgG que ha recibido tres líneas de tratamiento (corticoides, rituximab e inmunosupresores) sin respuesta mantenida a ninguna, presentando episodios de hemólisis y anemia con empeoramiento progresivo de las cifras de hemoglobina.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

- Motivo de consulta: Astenia intensa progresiva con aumento en los últimos dos días hasta hacerse invalidante. La paciente refiere palpitaciones sin dolor torácico y coluria.
- Exploración física: TA: 110/66 mmHg; Tª 36.6 °C; FC 87 l.p.m.; Sat. O₂ (%) 98; Consciente y orientada. Buen estado general. Normohidratada. Ictericia mucocutánea. ACP: Normal. Abdomen blando y depresible. No edemas MMII. Afebril. No otra clínica en la exploración.
- Analítica: Hemograma --> Hemoglobina: 6.8 g/dL**, Hematocrito: 20.5 %, VCM: 110.0 fL, Hematíes: 1.9 10e3/uL, Plaquetas: 355.0 10e3/uL, Leucocitos: 10.2 10e3/uL, Neutrófilos: 72.6 %, Linfocitos: 18.4 %, Monocitos: 7.6 %, Eosinófilos: 0.3 %. Bioquímica --> Glucosa 96 mg/dL, Creatinina 0.67 mg/dL, Bilirrubina total: 3.70 mg/dL**, Sodio 138 mEq/L, Potasio 4.2 mEq/L, troponina I alta sensibilidad 6 ng/L. LDH: 1022 U/L**. Gasometría Venosa --> pH: 7.368, pCO₂: 45.0, PO₂: 24.0, HCO₃: 25.5, SatO₂: 34.0, Ion lactato:1.4.
- PCR COVID: Negativo

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Anemia hemolítica autoinmune refractaria.
- Embolización parcial de la arteria esplénica.



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

1. Prednisona 1 mg/kg/día durante 3 semanas.
2. Rituximab 375 mg/m²/semana.
3. Inmunoglobulinas + corticoterapia + inmunosupresores (azatioprina, micofenolato y ciclosporina).
4. Ciclofosfamida 1 g + embolización parcial de la arteria esplénica.
5. Rituximab (4 dosis) reiniciado ante la refractariedad.
6. Bortezomib 1,3 mg/m², 1 ciclo (días 1,4,8 y 11).
7. Daratumumab 1800 mg/semana, 4 ciclos, en combinación con sirolimus.
8. Sirolimus a dosis ajustadas según niveles plasmáticos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el curso de la enfermedad la paciente permanece hemodinámicamente estable pero sin mejoría de las cifras de hemoglobina, persistentes en 6-7 g/dL tras 5 líneas de tratamiento, requiriendo soporte transfusional por síndrome anémico e ingresos hospitalarios. Ni la embolización esplénica ni el reinicio de rituximab logran una respuesta, por lo se solicita bortezomib fuera de ficha técnica, el cual tampoco resulta eficaz. El uso de danazol se descarta por los efectos adversos pro-androgénicos en mujeres. En este contexto de multi-refractariedad se solicita daratumumab combinado con sirolimus, también off label. En todos los casos, el Servicio de Farmacia estudia la solicitud y elabora el informe para la Comisión Regional de Farmacia, la cual aprueba su uso. Daratumumab y sirolimus consiguen, ya desde las primeras administraciones, una mejoría analítica clara, con ascenso de hemoglobina y haptoglobina y normalización de otros parámetros de hemólisis.

	30/07	06/08	19/08	26/08	01/09	07/09	15/09	23/09	30/09	07/10	21/10	11/11	25/11
LDH (120-246 U/L)	388	419	850	579	494	371	427	455	449	376	302	250	199
Bilirrubina indirecta (0.20-0.7 mg/dL)	4.3	3.8	5.2	5.9	2.8	1.8	2.2	1.4	N	N	N	N	N

Tabla 1.

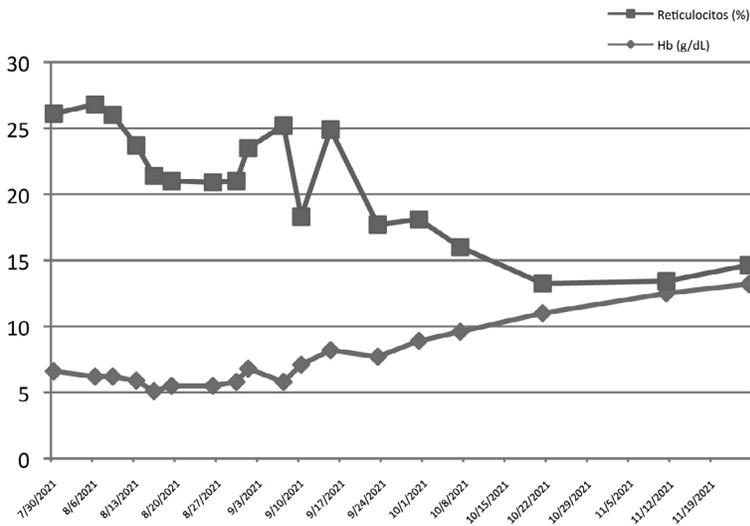
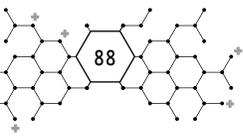
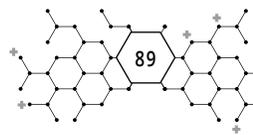


Figura 1. Evolución analítica.

DISCUSIÓN

En el tratamiento de la AIHA por anticuerpos calientes, los corticosteroides consiguen altas tasas de respuesta inicialmente, pero poco mantenidas en el tiempo. En segunda y tercera línea se encuentran rituximab y la esplenectomía (1), si bien alrededor de un tercio de los pacientes son refractarios a ambas opciones.

Las terapias dirigidas a las células plasmáticas como bortezomib representan un enfoque novedoso, pero la evidencia sobre su uso en AIHA es limitada y basada en series de casos, donde bortezomib resultó eficaz, combinado con dexametasona, en el 75% de los pacientes, logrando cifras aceptables de Hb en ausencia o espaciación de las transfusiones (2,3). Para daratumumab, asociado a sirólimus, la evidencia es aún más escasa, basada en casos clínicos con resultado positivo tras 3-6 ciclos según el estudio (4,5). Tras una mediana de seguimiento de 360 días después del último daratumumab, dos pacientes tuvieron un control sostenido de la enfermedad y los otros dos mostraron recaída significativa. Se emplaron dosis de daratumumab de 16 mg/kg/semana por vía intravenosa en combinación con prednisona (4,5). En cuanto al perfil de seguridad de estos fármacos, en general, son bien tole-

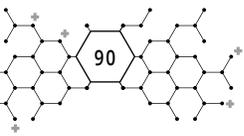


rados, destacando la neuropatía en el caso de bortezomib y las molestias gastrointestinales asociadas a sirolimus.

En nuestro caso, no hubo respuesta a bortezomib, pero sí una clara mejoría con daratumumab y sirolimus, evidenciada desde el inicio y mantenida tras 4 ciclos de daratumumab, de los 4-6 previstos inicialmente de acuerdo a la bibliografía. Además se decidió la administración subcutánea en vez de intravenosa, a dosis equivalentes, para mayor comodidad de la paciente y asociación de sirolimus, iniciado poco antes de la aprobación de daratumumab por mala tolerancia a ciclosporina. En la actualidad, 4 meses después del último ciclo de daratumumab, la paciente permanece estable clínica y analíticamente en tratamiento sólo con sirolimus.

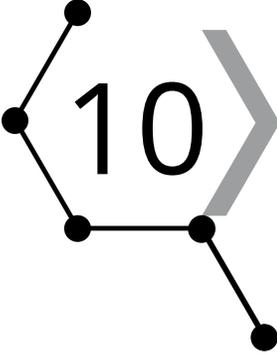
CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Evaluación de la idoneidad de los fármacos solicitados para uso fuera de ficha técnica mediante el estudio detallado del caso y las posibles alternativas terapéuticas.
- Elaboración de los informes de solicitud de bortezomib, sirolimus y daratumumab para su evaluación por la CRFT como uso off label, analizando y comparando eficacia, perfil de seguridad y aspectos económicos respecto a las alternativas comercializadas.
- Preparación de fármacos intravenosos y subcutáneos en el área de elaboración de mezclas intravenosas y citostáticos: rituximab, ciclofosfamida, bortezomib y daratumumab.
- Adaptación de daratumumab iv a pauta equivalente de daratumumab sc (dosis fija de 1800 mg), ya que en la literatura se usa la pauta iv.
- Revisión de interacciones farmacológicas potenciales con las distintas líneas de tratamiento.
- Seguimiento farmacoterapéutico, clínico y analítico del paciente, para ajustar, suspender o sustituir, en consenso con el Servicio de Hematología, el tratamiento por toxicidad o falta de eficacia.
- Adecuación y validación farmacoterapéutica durante los ingresos hospitalarios.



BIBLIOGRAFÍA

1. Brugnara C, Brodsky RA. Warm autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in adults. UptoDate guidelines. (Consultado: 20/02/2021)
2. Ratnasingam S, Walker PA, Tran H, Kaplan ZS, McFadyen JD, Tran H, et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases. *Blood Adv.* 2016;1:31–5.
3. Fadlallah J, Michel M, Crickx E, Limal N, Costedoat N, Malphettes M, et al. Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2019;187:124–8.
4. Jain A, Gupta DK. Daratumumab for refractory warm autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2021;100(5):1351-1353.
5. Rieger M, Stolz S, Ludwig S, Benoit TM, Bissig M, Widmer CC, et al. Daratumumab in rituximab-refractory autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2021; 194(5):931-934



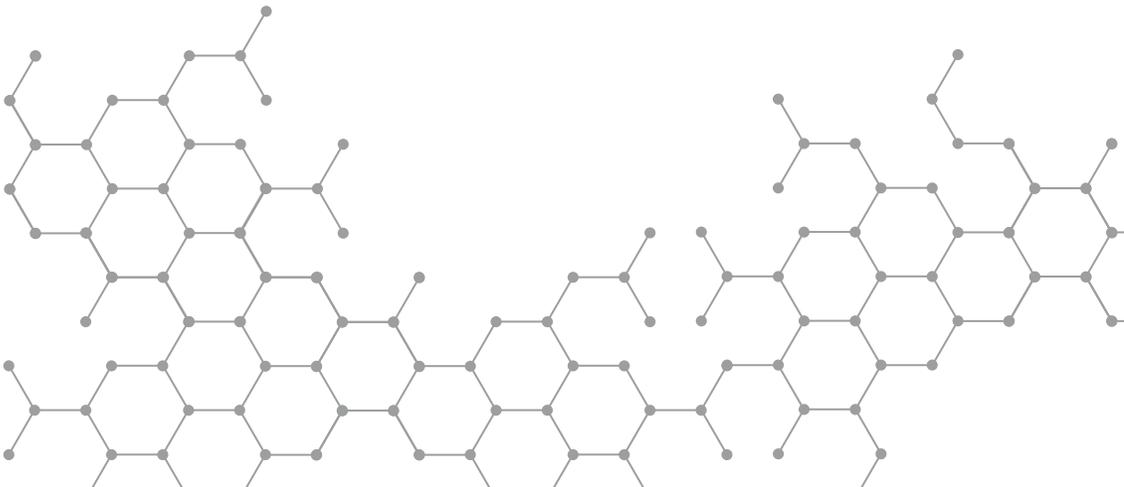
CASO
CLÍNICO

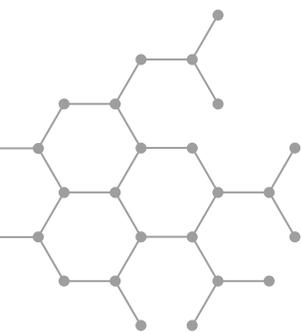
MANEJO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTE CON ALTERACIÓN HEPÁTICA

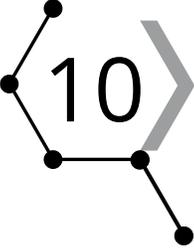
Autores: Juez Santamaría, C; Lloret Llorca, A.

Revisor/a: Chica Marchal, A.

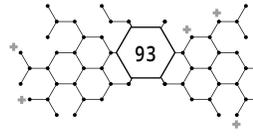
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.







CASO CLÍNICO



MANEJO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTE CON ALTERACIÓN HEPÁTICA

Autores: Juez Santamaría, C; Lloret Llorca, A.

Revisor/a: Chica Marchal, A.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

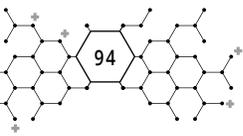
PALABRAS CLAVE: Nutrición parenteral, hepatotoxicidad.

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

Presentamos a un paciente varón con colestasis hepática debido a una causa obstructiva de origen tumoral. Se inicia NP debido a una intolerancia a la nutrición por VO y se observa un aumento progresivo de las enzimas sugestivas de daño hepático (GGT y FA). Los pacientes en tratamiento con NP ocasionalmente pueden presentar alteraciones hepáticas relacionadas con el tratamiento nutricional o con su patología de base. Para el manejo de dicha toxicidad se decide iniciar NP cíclica y disminuir el aporte lipídico a $<1\text{g/kg/día}$ ($0,37\text{g/kg/día}$). Además, se utiliza una emulsión lipídica baja en omega-6 y con mayor contenido de omega-3. Se consigue un descenso de las enzimas colestásicas y el paciente empieza a tolerar la VO por lo que se inician suplementos orales hipercalóricos e hiperproteicos.



ANTECEDENTES

Varón de 51 años con los siguientes antecedentes médicos:

- DM2 en tratamiento con sitagliptina.
- Carcinoma gástrico tratado con quimioterapia y radioterapia adyuvante tras gastrectomía subtotal laparoscópica y gastrectoyeyunostomía parcial con respuesta completa.
- Colocación de prótesis biliar reciente en Madrid debido a progresión del adenocarcinoma gástrico por carcinomatosis peritoneal.

El paciente acude a Urgencias con dolor abdominal, vómitos y epigastralgia desde hace 7 días.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

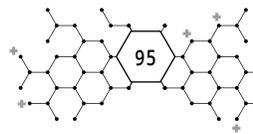
A su llegada a urgencias el paciente presenta mal estado general e ictericia de piel y mucosas.

Afebril (36,5°C), normotenso (135/77 mmHg), FC de 100 lpm, Sat O₂: 95%. En el TAC toraco abdominal se confirma colección subescapsular en lóbulo hepático derecho relacionado con cirugía reciente de prótesis biliar. Signos de carcinomatosis peritoneal con moderada ascitis multicompartimental. Portador de prótesis endobiliar por ictericia obstructiva de causa tumoral.

Los valores analíticos durante su ingreso se describen en la tabla 1.

BIOQUÍMICA	INGRESO	+5	+7	+13	+19	+27	+28
Glucosa (74 - 100mg/dL)	236	334	179	123	241	137	114
Bilirrubina total (0,30-1,20mg/dL)	4,36	2,92	2,63	2,50	1,70		
Bilirrubina directa (0-0,3mg/dL)	4,20	2,91	2,47	2,46	1,64		
TG (<200mg/dL)		315	217		118		
GOT (5-40U/L)	41	75	78	137	70	38	35
GPT (5-41U/L)	32	52	48	75	78	40	32
GGT (10-71 U/L)	241	623	583	815	1384	940	806
FA (28-100 U/L)		368	349	434	507	381	342

Tabla 1. Valores analíticos durante el ingreso.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Recidiva peritoneal de Adenocarcinoma gástrico (carcinomatosis peritoneal).
- Intolerancia a la nutrición por VO.
- Colestasis extrahepática.
- Ictericia obstructiva por recaída peritoneal.

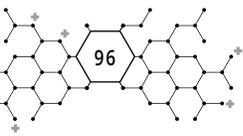
HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tras valoración nutricional y diagnóstico de desnutrición mixta se inicia NP estandarizada.

El día +4 se prescribe NP individualizada mediante la fórmula de Mifflin-St. Jeor (2.145 kcal totales). El aporte proteico en pacientes oncológicos es de 1,3 g/kg/día (400 kcal, 16 g de nitrógeno). El resto de kcal se reparte en 60% de hidratos de carbono (261 g) y 40% de lípidos (77 g de SMOFlipid® 20%). El volumen total fue de 30 mL/kg/día (2400 mL). Se añadieron vitaminas y electrolitos.

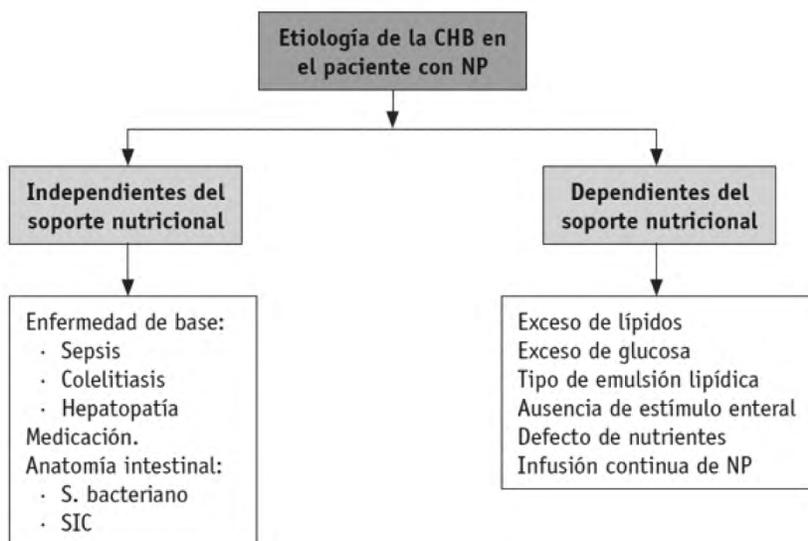
EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al presentar hipertrigliceridemia y aumento de los niveles de enzimas hepáticas (GOT, GPT, LDH y FA) el día +5 se decide disminución de los lípidos en la NP a 60 gramos (0,75g/kg/día). El día +19 tras aumento progresivo de las enzimas hepáticas sugestivas de colestasis (GGT y FA) se inicia admisión cíclica durante 14 horas. Tras 4 días existe un empeoramiento del perfil hepático (aumento de LDH y FA), por lo que se deja de ciclar la NP y se eliminan los lípidos durante 4 días consecutivos. Tras mejoría en el perfil analítico, se procede a aportar los lípidos a días alternos reduciendo la dosis (0,37g/kg/día). Se observa un descenso en las enzimas hepáticas sugestivas de colestasis, por lo que se continua con NP con el mismo esquema de tratamiento hasta que el día +35 empieza a tolerar dieta triturada. Se suspende la NP y se inicia 2 suplementos orales al día (merienda-cena) hipercalóricos e hiperproteicos. El paciente fallece el día +52 por progresión de su enfermedad.



DISCUSIÓN

Existe un porcentaje variable (40-70%) de pacientes con alteración en las enzimas hepáticas en tratamiento con NP. Estas alteraciones hepáticas son complicaciones hepatobiliares (CHB) que pueden ser debidas a causas relacionadas con el soporte nutricional o con otras patologías o tratamientos farmacológicos (Figura 1) (1).

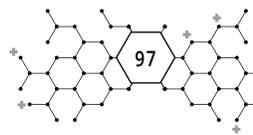


S. bacteriano: sobrecrecimiento bacteriano; SIC: síndrome de intestino corto.

Figura 1. Etiología de las complicaciones hepatobiliares. Fuente: Román L *et al* (1).

Como manejo de estas CHB se recomienda:

- Progresar cuanto antes la administración a NE para evitar el reposo digestivo que promueve la colonización del tracto gastrointestinal y el sobrecrecimiento bacteriano (1,2).
- Evitar la sobrealimentación de la NP reduciendo la dosis de lípidos a menos de 1g/kg/día y utilizar una emulsión lipídica baja en omega-6 y con contenido de omega-3 (1-3).
- Administrar la NP de manera cíclica durante menos de 24 horas. Se ha relacionado la administración continua de NP como un factor relacio-



nado con un aumento excesivo en los niveles de insulina, lo cual podría causar acumulación de grasa en el hígado y favorecer las CHB (3). Algunos autores indican que el beneficio se espera en pacientes con niveles de bilirrubina $<20\text{mg/dL}$ (4). Para poder calcular la velocidad de administración idónea debemos tener en cuenta que la velocidad máxima de infusión de los lípidos es de $0,1-0,125\text{ g/kg/h}$ (1).

En nuestro caso se adoptaron todas las recomendaciones descritas anteriormente, aunque la mayor disminución de los niveles de las enzimas hepáticas se observó tras realizar una fuerte disminución del aporte lipídico.

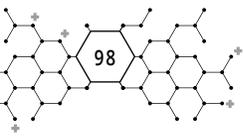
Nuestro paciente presenta una colestásis hepática debido a una causa obstructiva por progresión de un tumor. La mayoría de los casos describen fallo hepático relacionado con la NP tras 1-4 semanas de su inicio, relacionándose con el uso prolongado de la misma (1). Sin embargo, aunque la causa del fallo hepático sea diferente, las medidas para el manejo serían las mismas.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Validación de la valoración nutricional inicial y de la composición de la NP.
- Elaboración de la NP individualizada.
- Seguimiento del estado nutricional y validación del ajuste electrolítico.
- Ajuste de la velocidad de infusión de la NP.
- Recomendación de la disminución en la dosis de lípidos y administración a días alternos previa valoración de parámetros hepáticos.
- Validación del suplemento oral que más se ajuste a las necesidades del paciente.
- Validación del tratamiento hospitalario durante su ingreso.

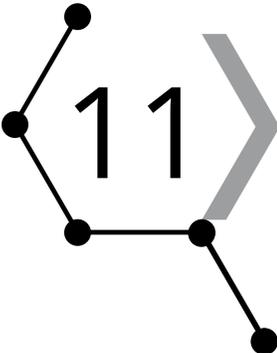
BIBLIOGRAFÍA

1. Roman L, Guerra D, García Luna P, Olveria Fuster G. Dietoterapia nutrición clínica y metabolismo. Tercera ed. Aulamédica, editor. Toledo; 2017. 772–774 p.
2. Vaquerizo Alonso C, Bordejé Laguna L, Fernández-Ortega JF, Bordejé Laguna ML, Fernández Ortega JF, García de Lorenzo y Mateos A, et al. Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico:



introducción, metodología y listado de recomendaciones. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades C. *Med Intensiva*. 2020;44:1-14.

3. Lal S, Pironi L, Wanten G, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, et al. Clinical approach to the management of Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD) in adults: A position paper from the Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. *Clin Nutr*. 2018;37(6):1794-7.
4. Arenas Villafranca JJ, Nieto Guindo M, Álvaro Sanz E, Moreno Santamaria M, Garrido Siles M, Abilés J. Effects of cyclic parenteral nutrition on parenteral-associated liver dysfunction parameters. *Nutr J*. 2017;16(1):1-5.
5. Marc Stout S, Petrea Cober M. Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(3):277-81.



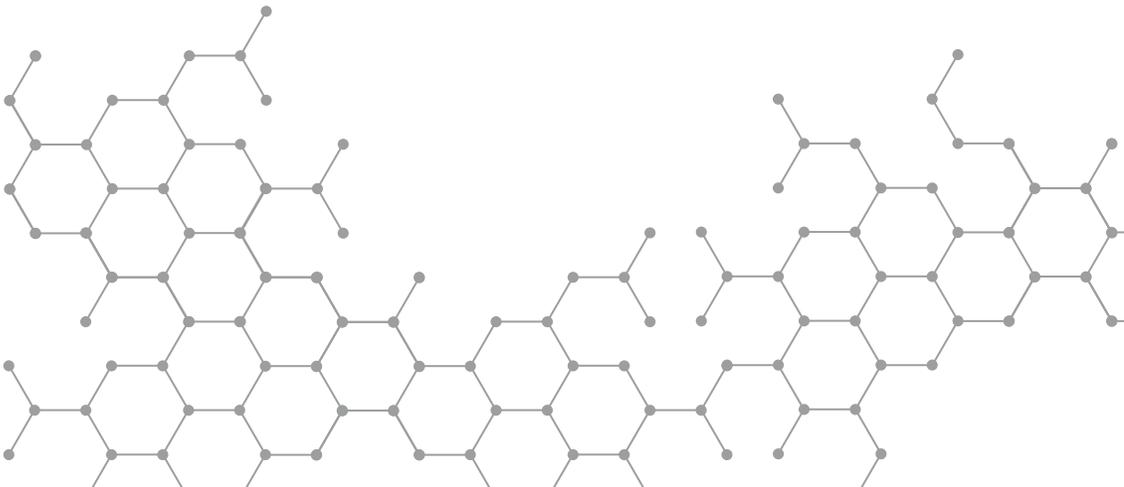
CASO CLÍNICO

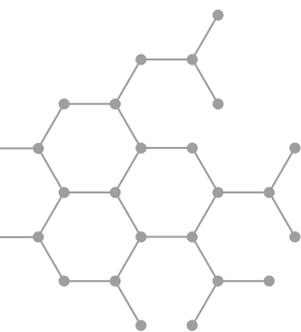
ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO DE LA TUBERCULOSIS EN EMBARAZADA Y RECIÉN NACIDO

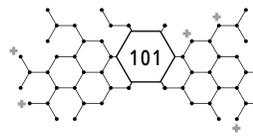
Autores: Laorden Carrasco, A; Cano Molina, J.A.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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







ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO DE LA TUBERCULOSIS EN EMBARAZADA Y RECIÉN NACIDO

Autores: Laorden Carrasco, A; Cano Molina, J.A.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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

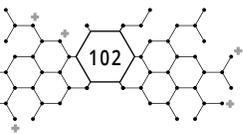
PALABRAS CLAVE: Tuberculosis neonatal, tuberculosis gestante, tratamiento tuberculosis.

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

A pesar de que se dispone de un tratamiento eficaz y económico, la tuberculosis (TB) sigue siendo la segunda causa de muerte por enfermedad infecciosa tras el VIH. El cribado en gestantes de riesgo es fundamental para prevenir la TB neonatal, la cual puede adquirirse de forma congénita o tras el parto, por contacto por vía respiratoria con la madre. Se hace difícil un diagnóstico precoz en el neonato pero imprescindible a la hora de decidir iniciar profilaxis o tratamiento



de la enfermedad. Se presenta el caso de una gestante con TB activa en el momento del parto y el abordaje terapéutico realizado en madre e hijo.

ANTECEDENTES

Gestante de 20 años de origen boliviano, residente en España desde los 6 años de edad, con anorexia nerviosa y pérdida de 20 kg en los últimos meses incluyendo los 5 primeros meses de embarazo. Embarazo de captación tardía a las 23 semanas de gestación (SG). Infección por Covid-19 curada. No contacto con tosedores crónicos ni antecedente de tuberculosis previa.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

MADRE (al diagnóstico):

Subjetivas: Exploración física normal, no tos.

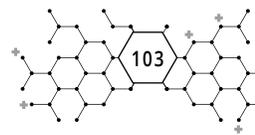
Objetivas:

- Rx de tórax: infiltrados neumónicos bilaterales, el parahiliar derecho cavitado.
- Broncoscopia: Tinción de Ziehl-Neelsen/auramina positivo. PCR complejo *M. tuberculosis* positivo. En cultivo de micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis* sensible a estreptomina, rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol.
- Enzimas hepáticas antes de la suspensión del tratamiento GOT: 214 (5-32) U/L, GPT: 262 (10-49) U/L, GGT: 76 (6-42) U/L, FA:777 (70-260) UI/L, LDH: 469 (208-375) U/L.

NEONATO:

Subjetivas: exploración física y neurológica normal.

Objetivas: Tabla 1



PRUEBA	RESULTADO
Laboratorio	
Bioquímica con transaminasas	GOT 34 (5-40) U/L ALT 5 (5-41) U/L GGT 287 (10-71) U/L FA 149 (35-231) UI/L
Quantiferón	Negativo
Microbiología	
Mantoux	Negativo
Tinción ZN, PCR, cultivo placenta y líquido amniótico	Negativo
Tinción ZN, PCR, cultivo aspirado gástrico (x3)	Negativo
Anatomía Patológica	
Estudio de placenta	Sin granulomas
Imagen	
Rx. Tórax	Sin infiltrados
Ecografía transfontanelar y abdominal	Normal
Fondo de ojo	Normal

Tabla 1.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

— MADRE:

PRINCIPAL: TB pulmonar bacilífera.

SECUNDARIOS: Hepatotoxicidad por antituberculostáticos, anorexia nerviosa.

— NEONATO:

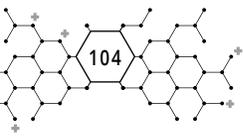
Expuesto a TB.

Recién nacido pretérmino (35 SG).

Riesgo infeccioso.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

MADRE: Tabla 2



FÁRMACO	INICIO	SUSPENSIÓN
ANTES DEL PARTO		
Isoniazida 300 mg Rifampicina 600 mg Pirazinamida 1500 mg Etambutol 1200 mg	11/12/20	18/12/20
Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg	26/12/20	22/01/21
Isoniazida 300 mg	01/01/21	07/01/21
Pirazinamida 1500 mg	11/01/21	22/01/21
TRAS PARTO		
Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Amikacina ajustada a peso ideal (1000 mg/24h) Linezolid 600 mg/12h	06/02/21	
ISONIAZIDA 300 mg	08/02/21	

Tabla 2.

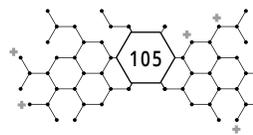
NEONATO:

- Isoniazida/piridoxina suspensión 10 mg/mL: 25 mg (10 mg/kg) cada 24h, 30 minutos antes de la toma.
- Vitamina D3 6 gotas (400 UI) cada 24h a partir de los 15 días de vida hasta el año.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente ingresa a las 27+6 SG por neumonía bilateral y tos de un mes de evolución. Es diagnosticada de TB sensible a HRZE y se trata de manera subóptima e intermitente por hepatotoxicidad. A las 35 SG se induce el parto, desconociéndose si es bacilífera. Tras el parto se reinicia tratamiento con IRE+amikacina+linezolid (según guía OMS (1)), al no estar embarazada el riesgo de hepatotoxicidad es menor. Tras 15 días, se observa mejoría de infiltrados y es trasladada a su hospital de referencia.

El neonato nace por cesárea y es ingresado en incubadora en neonatología para despistaje de TB congénita y decidir tratamiento o profilaxis. Se mantiene en



aislamiento de contacto y no recibe lactancia materna. Tras estudio negativo, no hay datos de infección TB ni enfermedad, por lo que se diagnostica como expuesto a TB y a los 7 días de vida, se inicia profilaxis con isoniazida-B6 a 10 mg/kg/día. Desde el SF se elabora una fórmula magistral y se dispensa de forma ambulatoria.

DISCUSIÓN

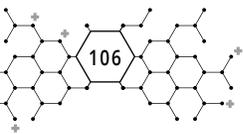
La TB es una enfermedad de declaración obligatoria, con evolución crónica caracterizada por aparición de granulomas. Una gestante puede considerarse expuesta (contacto con un caso, asintomática, mantoux -), con infección tuberculosa latente (asintomática, mantoux +, rx. tórax normal) o con enfermedad tuberculosa (clínica y pruebas +). Los cambios inmunológicos ocurridos en el embarazo pueden dar lugar a la reactivación de la TB. El tratamiento de elección en la enfermedad activa durante el embarazo consiste en la asociación de fármacos de primera línea HRZE 2 meses seguido de HR 4 meses más. Es frecuente la hepatotoxicidad durante el embarazo y posparto, especialmente con H. En caso de observar clínica compatible con hepatitis con transaminasas por encima de 3 veces su valor normal, o 5 veces sin acompañarse de clínica, se debe suspender el tratamiento e ir reintroduciéndolo progresivamente tras la normalización (2). Están contraindicados fármacos de segunda línea como estreptomycinina y amikacina por sordera congénita y quinolonas por afectación ósea fetal.

La TB neonatal puede ser congénita, si se ha adquirido dentro del útero o en el canal del parto, o posnatal, adquirida por vía respiratoria tras el nacimiento. La TB congénita es una enfermedad rara pero con una tasa de mortalidad superior al 50%. Los síntomas pueden tardar en aparecer hasta 3 meses desde el nacimiento, por lo que debe sospecharse en todo recién nacido de madre con TB activa en el momento del parto, aunque en la exploración física al nacer no haya signos de alarma (3).

El tratamiento y profilaxis de la TB neonatal se basa en fármacos de primera línea (1) aunque no hay estudios que demuestren su seguridad y eficacia en menores de 3 meses:

Neonato expuesto: profilaxis con H 12 semanas. En prematuros, desnutridos o inmunodeprimidos, 9 meses.

TB latente: H 9 meses. Si resistencias, R 6 meses.



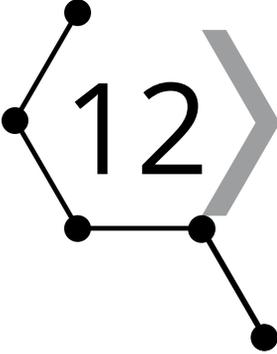
Enfermedad TB: HRZE 2 meses seguido de HR 9-12 meses. En TBC miliar o SNC, prednisona (1-2 mg/kg/día).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Validación de las prescripciones de madre e hijo.
- Gestión de documentación para isoniazida FFT en neonato.
- Elaboración de fórmula magistral de isoniazida-B6 para el neonato.
- Dispensación sucesiva de la FM en consultas de Pacientes Externos durante el tratamiento.
- Información sobre compatibilidad de fármacos y lactancia materna.
- Revisión de interacciones y monitorización de parametros sugerentes de eventos adversos relacionados con el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Geneva: WHO, 2011. [consultado 22 mayo 2021]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf
2. Baquero-Artigao, F., Peña, M. M., Del Rosal Rabes, T., Julián, A. N., Mellgren, A. G., de la Calle Fernández-Miranda, M., & Gómez, M. N. (2015, October). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (II): profilaxis y tratamiento. In *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2015. p. 286. e1-286. e7.
3. Baquero-Artigao, F., Peña, M. M., del Rosal Rabes, T., Julián, A. N., Mellgren, A. G., de la Calle Fernández-Miranda, M., & Gómez, M. N. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. *Tuberculosis congénita*. In *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2015. p. 285. e1-285. e8.



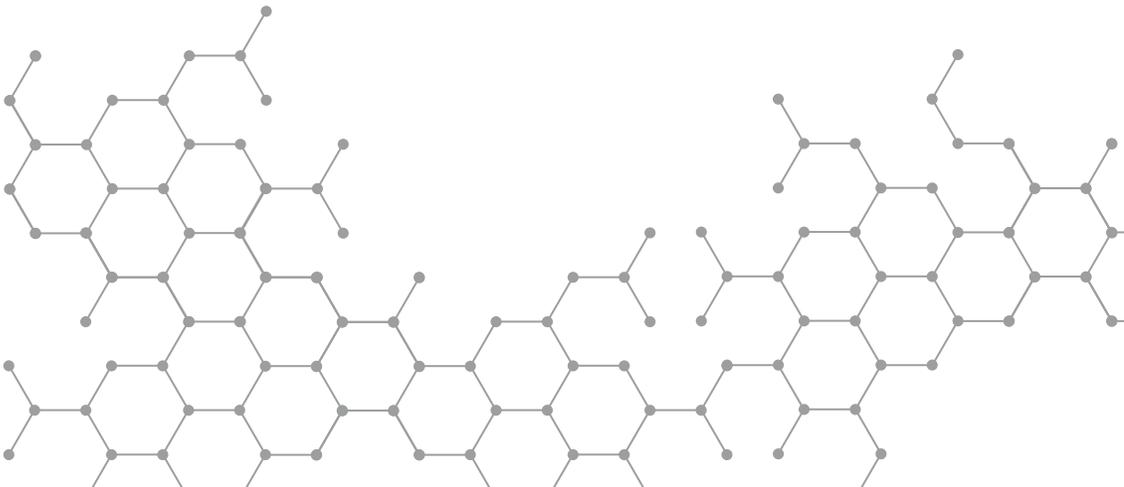
12 CASO
CLÍNICO

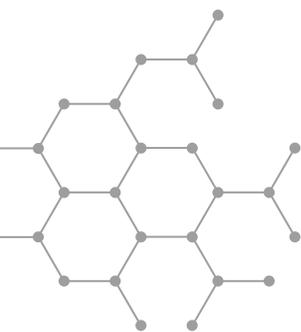
MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONTROLADA TRAS FALLO HEPÁTICO

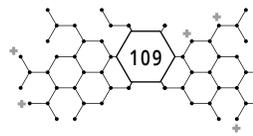
Autor/a: García Matillas, C.N.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.







12 CASO CLÍNICO

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONTROLADA TRAS FALLO HEPÁTICO

Autor/a: García Matillas, C.N.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

PALABRAS CLAVE: Prematuridad, citomegalovirus, hepatitis neonatal.

ASPECTOS ÉTICOS

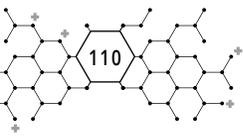
La ejecución de este caso cumple con lo especificado en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, respecto a la protección de datos personales y garantía de derechos digitales.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente femenina, recién nacida de 34 semanas con muy bajo peso al nacer. Antecedentes: madre con Enfermedad de Still tratada con anakinra y prednisona.

Durante su ingreso en el Servicio de Neonatología asocia una importante hiperbilirrubinemia e infección por citomegalovirus (CMV) congénitas como hepatitis. Secundariamente presenta una importante trombocitopenia y anemia, desarrollando finalmente un fallo hepático.

El principal diagnóstico sospechoso es la hemocromatosis neonatal.



ANTECEDENTES

Antecedentes maternos: gestante de 27 años ingresa por retraso en el crecimiento intrauterino severo (tipo III) y rotura de la bolsa. Previamente en la semana 16 ingresó por hepatitis aguda no filiada, calificado como posible brote de la enfermedad de Still, que padece tratada con prednisona y anakinra.

El recién nacido (RN) pretérmino de 34 semanas presenta muy bajo peso (1480g).

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

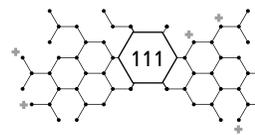
SUBJETIVAS: Eupneico, consciente y orientado. Abdomen blando y depresible.

OBJETIVAS:

- Exploración física al ingreso: peso: 1480g (-1,44DE), longitud: 41.5cm (-0,58DE), perímetro cefálico: 29.5cm (-0,86DE), T°:36,2°C, FC:144 L/min, FR: 36 r/min, sat. O2: 98%.

HEMOGRAMA	Ingreso	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+9	+11	+13	+14	+16
Hemoglobina (12,5-20,5 g/dL)	17,4	19	16,5	19,2	13,4	13,8	10,9	10,3	8,7	7	9,1	7,6	9,9
Hematocrito (39-63%)	53,2	55,7	49	41,7	36,9	38,3	30,4	30	26,1	20,9	27,5	23	28,2
Leucocitos (5-20x10 ³ /uL)	25,98	24,14	18,68	42,4	77,6	90,6	57,1	76,6	61,8	66,9	53,8	43,7	31,6
Plaquetas (150-400x10 ³ /uL)	95	57	103	13	76	62	54	103	53	30	12	18	18
Ferritina (ng/mL)					2572	5916				2256		2410	
Índice Saturación transferrina (25-50%)						93							

BIOQUÍMICA	Ingreso	+1	+2	+3	+4	+6	+7	+9	+11	+13	+14	+15	+16
Creatinina (0,17-0,42 mg/dL)	0,59	0,64		0,49		0,47	0,41	0,4			0,41		
Glucosa (74-100 mg/dL)	<1	65	51	60	65	60	61	67	71	68	67		37
PCR (<0,5 mg/dL)	0,99	1,29	0,97	1,5				1,34	1,25	0,94	0,77	0,59	



BIOQUÍMICA	Ingreso	+1	+2	+3	+4	+6	+7	+9	+11	+13	+14	+15	+16
PCT (<0,5 ng/mL)	0,64	1,22											
GPT (ALT) (5-33 U/L)	452	417	261	242	151		120	83	61	48	41	48	
GOT (AST)				578					148	137		156	
Bilirrubina (Bb) (0,3-1,2 mg/dL)	19,8	13,94	15,9	24	17,5	28,03	26,5	29	28,5	28,6	27,8	30,6	17,7
Bilirrubina directa (0-0,3 mg/dL)			10,5	16,5	12,9	26	18,2	21,4	19,4	22,3		20	
Amonio (0-110umol/L)							83,1			169,9		276	207,6

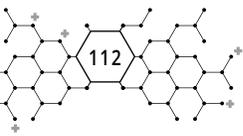
COAGULACIÓN	+3	+4	+5	+6	+7	+9	+11	+14	+15	+16
Ratio TP	4		4,91	4,45	4,1	6,1	7,6	10,06		
Ratio TTPA (0,8-1,3)	2		1,8	1,55	1,4	1,78	2,18			
Fibrinógeno (238-498 mg/dL)	88		136	157	170	69	64	82		71

GASOMETRÍA	Ingreso	+1	+2	+3	+4	+7	+9	+11	+12	+13	+14	+15	+16	+17
pH (7,3-7,4)	7,33	7,45		7,45	7,45	7,41	7,4	7,4	7,43	7,37	7,39	7,48	7,3	
pCO2 (40-46)	37,9	37,2		32	35,7	42,1	45,6	46,8	47,9	57	53	49	55	
Bicarbonato (22-26)	19,8	23,4		22	24,4	26,6	27,9	28,7	31,4	32	31,9	33	26	
Ion lactato (0,5-1,6)	5,5	2,9	2,7	2,5	1,6	1,3	1,5	1,5		1,9	1,4	1,4		
Sodio (136-146)	136	132	129	134	140	138	137	132	131	131	134	130	138	133
Potasio (3,5-4,5)	4,5	4,8	3,2	3,9	2,9	3,1	4,5	4,8	3,6	3,1	3,7	3,7	4,3	37
Calcio (4,6-5,2)	5,2	4,8		5,25	5,6	5	5,36	5,34	4,98	5,08	4,96	4,6	3,86	3,8

Tabla 1. Evolución pruebas complementarias durante el ingreso.

Microbiología:

1. Serología hepatitis autoinmune: IgG 1750 mg/dL (320-1205), IgA 61,9 mg/dL(0-83), C3: 39,1 mg/dL (90-180), C4. 3,9 mg/dL(10-40).
2. Pruebas metabólicas: descartado hipotiroidismo, tirosinemia, galactosemia, fibrosis quística.
3. Homocisteína (día +6): 15,2mcmol/L (5-15).



CMV IgG	Positivo (239 Au/mL)
CMV IgM	Negativo
PCR CMV (Plasma)	< 500 copias/mL
PCR CMV (Orina)	15.354 copias/mL

Tabla 2. Resultados microbiológicos.

Pruebas de imagen:

1. Ecografía abdominal (día +3 y+11): Esplenomegalia y moderada-abundante ascitis.
2. Ecografía transfontanelar (día +3 y+11): Hemorragia intraventricular derecha grado III e hidrocefalia y hematoma cerebeloso derecho.

Necropsia: hepatopatía colestásica.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

PRINCIPAL:

- Prematuridad 34 semanas.
- Citomegalovirus congénito.
- Ictericia por daño hepatocelular.
- Hepatitis neonatal congénita.

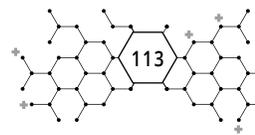
SECUNDARIOS:

- Trombopenia neonatal.
- Anemia posnatal.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Medidas no farmacológicas:

- Exanguinotransfusión total (día +3).
- Fototerapia (FT) neonatal requiriendo hasta triple FT.
- Transfusión de plaquetas en 5 ocasiones.
- Transfusión de plasma en 9 ocasiones.
- Transfusión concentrado hematíes.



Medidas farmacológicas:

Ingreso	Glucosado 10% (2mL/kg).
Día +1	Cafeína (20mg/kg). Ampicilina 50mg/kg + gentamicina 4mg/kg cada 36h.
Día +2	Cafeína 5mg/kg.
Día +3	Ácido ursodesoxicólico (AUDC) (30mg/kg/12h)
Día +4	Inmunoglobulina (Ig) iv1g/kg/día, fenobarbital 5mg/kg/12h, dexferoxamina 20 mg/kg en 4 horas y luego 10 mg/kg en 4 horas.
Día +5	Fenobarbital 2,5 mg/kg/12h. Suspende gentamicina+amikacina.
Día +6	Suplemento de vitaminas A, D,E,K. Aciclovir (20mg/kg/8h).
Día +7	Suspende cafeína.
Día +10	Suspende aciclovir e inicia ganciclovir 6mg/kg/12h.
Día +13	Amoxicilina/clavulánico (100mg/kg/día).
Día +15	Cambio vitaminas vitamina K iv(1mg/kg). Dexametasona 5mg/m ² /12h. Ranitidina (0,5mg/kg/12h). Arginina (300mg/kg dosis de carga + 250mg/kg dosis de mantenimiento), carnitina(50mg/kg dosis de carga+ 25mg/kg dosis de mantenimiento), hidroxibalamina(0,5mg/kg), fenilbutirato+benzoato sódico (250mg/kg dosis de carga + 300mg/kg dosis de mantenimiento)
Día +16	Fibrinógeno 70mg/kg. Suspende ganciclovir.
Día +17	Valganciclovir oral (16mg/kg/12h). Fentanilo 2 mcg/kg hora.

Tabla 3. Resumen de las medidas farmacológicas.

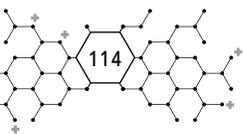
EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al ingreso presenta hipoglucemia e hiponatremia iniciando nutrición enteral (NE) (2,5mg/kg/min glucosa) y glucoproteicas (4,6mg/kg/min glucosa). Además, ictericia precoz iniciándose FT, AUDC, fenobarbital e Ig durante 2 días y exanguinotransfusión que no es eficaz.

A las 24 h desarrolla apneas y aumentan los reactantes prescribiendo gentamicina+ampicilina y cafeína.

Inicia con aciclovir para prevenir el herpes, pero en el día +10 da positivo a CMV cambiando a ganciclovir que posteriormente se sustituye por valganciclovir oral por la baja carga viral y aumento de la neutropenia.

El 3º día inicia nutrición parenteral (NP). El día +13 hay restricción de volumen importante por la ascitis y se suspende el día +15 por hiperamonemia moderada para retirar aporte proteico y aumentar la glucosa. Así como quelantes de amonio y cofactores. No se administraron oligoelementos por colestasis.



	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
Volumen	70	120	130	125	125	110	100	103	105	90
Proteínas	1.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2	2.5	2.5	2.5	2.5
Hidratos de Carbono	6	9	9	10	10	11	11	11	12	12
Lípidos	1	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Calcio	1	1.5	1.5	2	2	2	2	2	2	2
Fósforo	0.5	1.0	1	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Magnesio	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Sodio	2	2	2	3	3	3	3	4	5	5
Potasio	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3

Tabla 4. Evolución NP.

Finalmente, presenta fallo multiorgánico siendo exitus.

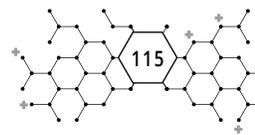
DISCUSIÓN

La hiperbilirrubinemia se establece cuando la Bb supera 5mg/dL. La ictericia se presenta primero en la cara y luego progresa a tronco y extremidades. La ictericia fisiológica es una situación muy frecuente en el neonato a término, suele ser fugaz y leve. Si la ictericia se acompaña de hepatomegalia y esplenomegalia es indicativo de que el recién nacido (RN) padece una infección prenatal. El tratamiento adecuado: fototerapia, fenobarbital, inmunoglobulina iv (bloquea la hemólisis principalmente en el bazo), exanguinotransfusión, así como suplementos vitamínicos (A,D,E,K). El principal riesgo de la ictericia es la encefalopatía. Nuestra paciente necesitó de todas las medidas terapéuticas, pero no se controlaron los niveles de Bb (1,2).

Por otro lado, es importante tener en cuenta que la hiperamonemia (>190µg/dL) es una urgencia médica, siendo la causa más frecuente tras los trastornos congénitos del metabolismo, dentro de ellos las alteraciones del ciclo de la urea. El tratamiento se basa en el cese del aporte proteico y aumentar la glucosa, arginina, quelantes de amonio(fenilbutirato y benzoato sódico) y carnitina (3,4).

Y, por último, la infección por CMV congénita, aparece en el 0,3-0,6% de los RN. Su tratamiento es ganciclovir o valganciclovir y si hay afectación del SNC foscarnet (5).

El principal diagnóstico que se sospecha es la hemocromatosis neonatal: causa más frecuente de fallo hepático agudo en el periodo neonatal, asociado a una elevada morbimortalidad, dado el daño hepático secundario al acúmulo



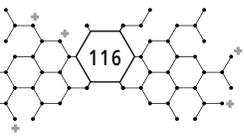
de hierro. Suelen presentarse con retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, ascitis, niveles altos: amonio, transaminasas, Bb, ferritina y saturación de la transferrina >95-100%. El diagnóstico se basa en depósitos extrahepáticos como la presencia de hierro en glándula salival en este caso no se pudo obtener muestra. El tratamiento es la exanguinotransfusión y administración de Igiv (6).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

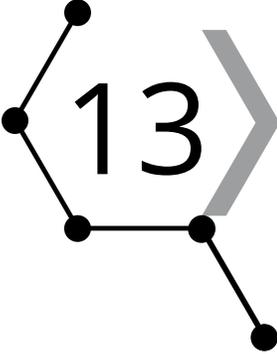
- Formulación y elaboración de la NP, ajustando los aportes de forma individualizada.
- Validación del tratamiento, así como la preparación de ganciclovir y benzoato y fenilbutirato sódico.
- Validación y preparación de las fórmulas magistrales de ácido ursodesoxicólico, fenobarbital, ranitidina y dexametasona.
- Monitorización de la función hepática y hemograma como parámetros de toxicidad de los distintos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Miguelez JM, Figueras Aloy J. Ictericia neonatal. Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neonatología.
2. Mazzi Gonzales de Prada E. Hiperbilirrubinemia neonatal. RevSocBoliv Pediatría. enero de 2005;44(1):26-35.
3. Couce ML, Bustos G, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. Anales de pediatría. Vol 70 numero 2 (183-188) 2009.
4. Hiperamonemia: Actualización del diagnóstico diferencial [Internet]. Guía metabólica. 2021 [citado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/hiperamonemia-actualizacion-diagnostico-diferencial>
5. Barquero-Artigao F. Documento de consenso de la Sociedad Española de InfectologíaPediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. AnPediatr (Barc). 2009;71(6):535-547



6. Molera Busoms C, Quintero Bernabeu J, Martín de Carpi J. Hemocromatosis neonatal: otra entidad que deja de ser huérfana. Avances en el diagnóstico y manejo de la principal causa de fallo hepático agudo neonatal. An Pediatría. 1 de septiembre de 2015;83(3):218.e1-218.e3.



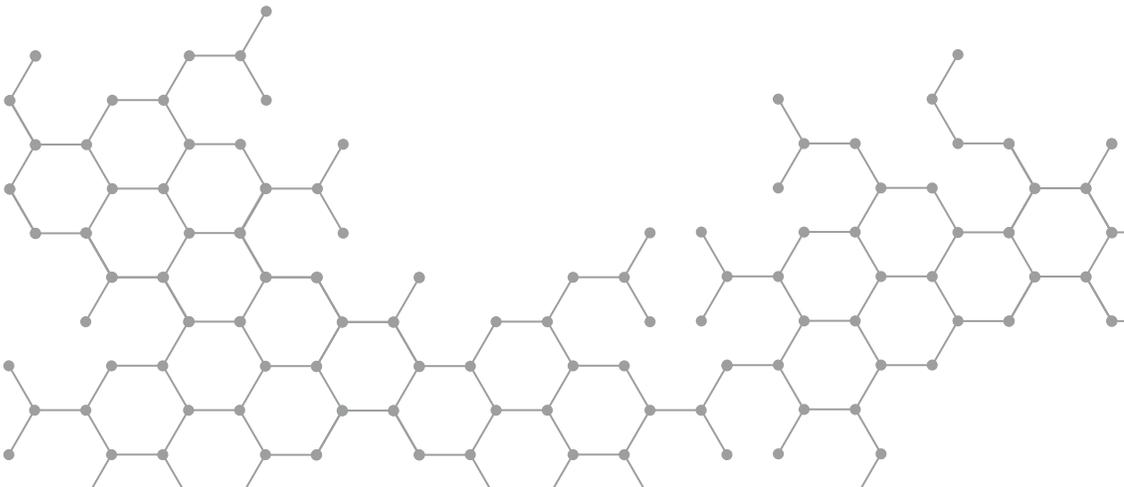
13 CASO
CLÍNICO

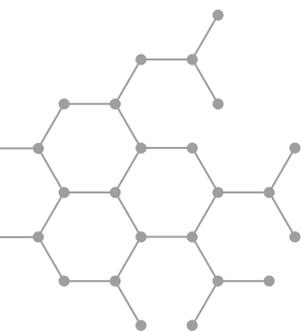
MANEJO TERAPÉUTICO DE
HIPERAMONEMIA EN PACIENTE
NEONATO CON DÉFICIT DE ORNITINA
TRANSCARBAMILASA

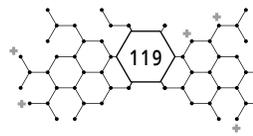
Autores: Gil Almela, J; Torró García, L.

Revisores: Bosó Ribelles, A; Pellicer Franco, C.

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







13 CASO CLÍNICO

MANEJO TERAPÉUTICO DE HIPERAMONEMIA EN PACIENTE NEONATO CON DÉFICIT DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA

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

Revisores: Bosó Ribelles, A; Pellicer Franco, C.

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

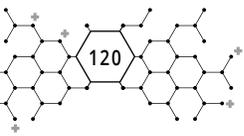
PALABRAS CLAVE: Hiperamonemia, ornitina transcarbamilasa, nutrición parenteral.

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

Neonato de 2 días de vida trasladado de hospital de referencia con diagnóstico de fallo multiorgánico con hiperamonemia grave, con sospecha de déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC). Se inicia terapia de depuración extrarrenal (TDER) y tratamiento con quelantes de amonio. Durante su estancia se mantiene con sueroterapia y nutrición parenteral (NP) sin proteínas, con



aporte de hidratos de carbono (HC) y lípidos por separado por cuestiones de estabilidad, ya que presenta repunte en niveles de amonio tras intento de tolerancia a nutrición enteral (NE) con mínimo aporte proteico. Situación de estatus epiléptico refractario con muy mal pronóstico neurológico, por lo que se decide adecuación del esfuerzo terapéutico, siendo exitus finalmente.

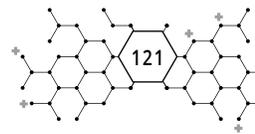
ANTECEDENTES

Neonato de 2 días de vida que consulta en hospital de origen por mal estado general y decaimiento. Ante sospecha de metabolopatía se inicia tratamiento con quelantes de amonio y diálisis peritoneal, sin lograr mejoría. Se decide traslado a nuestro centro para inicio de hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC) y continuación de cuidados por hiperamoniemia grave. A su llegada presenta inestabilidad hemodinámica y acidosis metabólica con lactacidemia. Destaca que los padres no son consanguíneos y que varios hermanos varones de la madre fallecieron en la infancia de forma precoz.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

OBJETIVO

- Estudio metabólico completo: Sospecha de déficit de OTC ligado al cromosoma X.
- EEG (ingreso): Actividad bioléctrica cerebral anormal por la presencia de estatus no convulsivo que cede tras la administración de bolo de propofol.
- EEG (día +3): Evolución favorable respecto estudio anterior por no identificarse crisis eléctricas. No obstante, continúa actividad bioeléctrica cerebral anormal por la presencia de anomalías epileptiformes de distribución multifocal con incidencia muy acusada.
- EEG (día +5): Evolución desfavorable por registrarse un trazado compatible con estatus epiléptico focal que precisa para ceder perfusión de pentotal (tras haber administrado previamente perfusión de midazolam a dosis crecientes).



Cronología	Nivel de amonio ($\mu\text{mol/L}$)
Consulta en hospital de referencia	800
Horas tras inicio de diálisis peritoneal	1400
Ingreso en nuestro centro	3550
Día +1 (15 horas después de iniciar HDVV)	515
Día +1 (17:44)	144
Día +1 (23:50)	93
Día +2 (06:34)	89
Día +2 (12:03)	70
Día +2 (17:01) Se retira TDER y se inicia NE con mínimo aporte proteico	62
Día +2 (20:59)	78
Día +3 (01:38)	88
Día +3 (13:11)	94
Día +3 (22:28)	102
Día +4 (08:18) Retirada de NE	132
Día +4 (15:58)	114
Día +5 (07:18)	209
Día +5 (14:44)	306
Día +5 (18:16) Exitus	299

Tabla 1. Niveles de amonio.

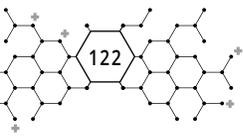
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Diagnóstico principal:

- Hiperamonemia por déficit de OTC.

Diagnósticos secundarios:

- Encefalopatía metabólica.
- Acidosis láctica.
- Estatus epiléptico no convulsivo refractario.



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

TRATAMIENTO

- Quelantes de amonio: Benzoato sódico (BZ) y Fenilbutirato de glicerol (FBG).
BZ: Inicial 500 mg/kg/día. Día +4 (dosis máximas): 1 g/kg/día.
FBG (1,1 g/ml): Inicial 6,4 ml/m²/día. Día +4 (dosis máximas): 10 ml/m²/día.
- L-Citrulina (papelillos): 170 mg/kg/día.
- NP para aportar 100 kcal/kg/día en forma de HC + lípidos.
- Intento de tolerancia con NE sin proteínas.
- Analgosedación a dosis máximas con propofol, fentanilo y midazolam .

EVOLUCIÓN CLÍNICA

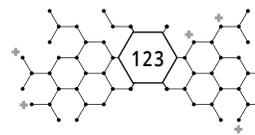
Tras inicio de TDER, se cursa estudio metabólico y se administran quelantes de amonio (BZ y FBG) y L-Citrulina (para reactivar la ureagénesis y reducir el catabolismo proteico endógeno). Resultado preliminar de trastorno del ciclo de la urea por déficit de OTC. Se mantiene con HDFVC durante 48 h con normalización de niveles de amonio, aunque tras retirada presenta varios repuntes.

Inicio de NP para aportar 100 kcal/kg/día con HC en bolsa y lípidos en jeringa por cuestiones de estabilidad e intento de tolerancia enteral con aporte mínimo proteico (0,3 g/kg/día), suspendiéndose por repunte de amonio a las pocas horas.

Pronóstico desfavorable por actividad eléctrica muy patológica, con diagnóstico de estatus epiléptico no convulsivo. Situación de coma con mínima respuesta, decidiendo finalmente adecuación de medidas, asegurando el confort del paciente. Se retira soporte vasoactivo, respiratorio y medicación, siendo exitus finalmente.

DISCUSIÓN

El ciclo de la urea es un conjunto de seis reacciones metabólicas encaminadas a la eliminación del excedente de nitrógeno que se forma en la degradación de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Se conocen seis



defectos enzimáticos hereditarios de este ciclo, todos ellos con el denominador común de producir hiperamonemia (1).

La hiperamonemia (niveles en plasma $> 110 \mu\text{mol/L}$ durante el periodo neonatal) es una urgencia médica con elevada mortalidad y graves complicaciones neurológicas que están en relación con el pico de amonio y la duración del coma, por lo que el tratamiento se ha de iniciar de forma inmediata (2).

1. Eliminar amonio mediante fármacos que utilizan vías alternativas al ciclo de la urea: BZ, FBG.

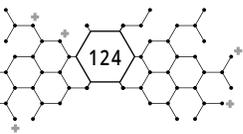
2. Eliminar amonio mediante TDER. Indicación: niveles de amonio $> 350 \mu\text{mol/L}$ en lactantes. HDFVC es la técnica de elección.

3. Tratamiento nutricional: tiene como objetivo reducir la producción de amonio exógena (retirar proteínas durante 24-48 h) y endógena (evitar el catabolismo proteico mediante la perfusión de glucosa y un adecuado aporte calórico) (3). Existen en el mercado fórmulas enterales específicas para trastornos del ciclo de la urea, exentas de proteínas.

En cuanto a la estabilidad de la NP, específica para este tipo de pacientes por aportar las calorías necesarias en forma de HC y lípidos sin proteínas, hay que tener en cuenta que las emulsiones grasas iv. pueden desestabilizarse por múltiples factores, aumentando el tamaño de partícula grasa con posibilidad de embolismo graso pulmonar si se generan partículas superiores a las 5 micras. Uno de los factores que tienen mayor influencia en la estabilidad de la emulsión lipídica es la concentración de aminoácidos, ya que estabilizan las mezclas ternarias frente a los efectos floculantes de los electrolitos y la glucosa. Es por ello que no se debe mezclar directamente glucosa y lípidos, sin la presencia de aminoácidos para evitar desestabilización de la emulsión (4).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

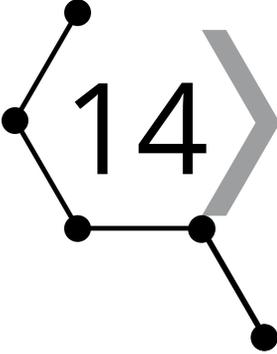
- Toma de decisiones de forma multidisciplinar con el Servicio de Medicina Intensiva Neonatal sobre las medidas farmacológicas de la hiperamonemia.
- Elaboración, control de calidad y dispensación de las fórmulas magistrales necesarias: jarabe de BZ de $112,5 \text{ mg/ml}$ y papelillos de L-Citrulina de 175 mg .
- Monitorización de la evolución del paciente durante su ingreso.



- Optimización del tratamiento nutricional, incluyendo la elección de la fórmula de NE.
- Formulación de la NP junto al facultativo responsable y elaboración en las campanas de flujo laminar horizontal que dispone la sala blanca del Servicio de Farmacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pintos Morell G, Castiñeiras Ramos D, Puig R, Campos P, Martín Hernández E. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. En: Gil Ortega D, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2a edición. Madrid: Ergon; 2018. p. 1-27.
2. Arrieta Blanco F, Bergua Martínez A, Cañedo Villarroya E, García Silva MT, Lama More R, Martín Hernández E et al. Recomendaciones para el enfoque diagnóstico y terapéutico de la hiperamoniemia en pacientes pediátricos y adultos. 1a Edición. Madrid: Ergon; 2017.
3. Antunes H, Belanger A, Blanco D, Bueno M, Bustos G, Cabral A et al. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2a edición. Madrid: Ergon; 2009.
4. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. 2008 [Internet]. [Fecha de acceso: 22 febrero 2021] Disponible en: <http://senpe.com/documentacion/grupos/ConsensoPreparacion2008.pdf>



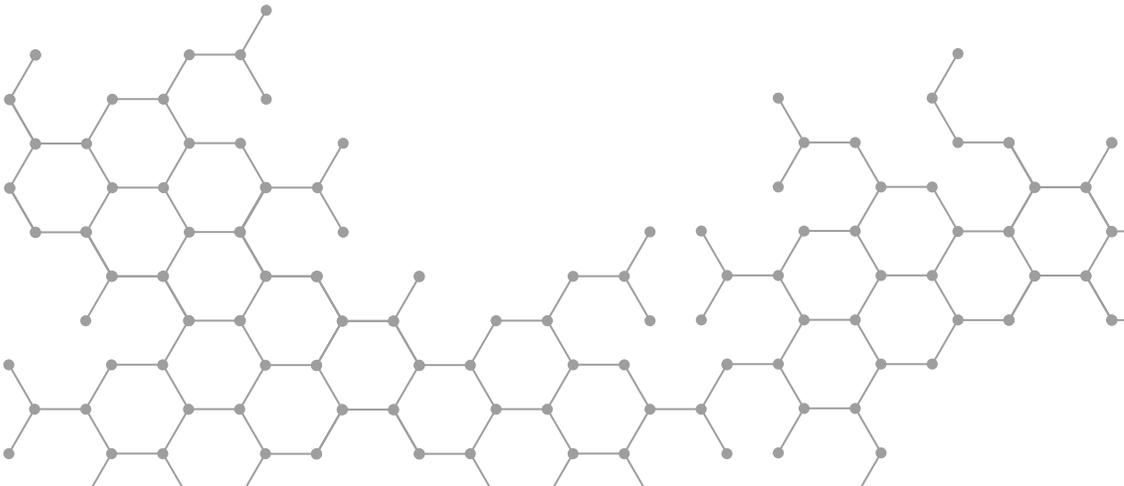
14 CASO
CLÍNICO

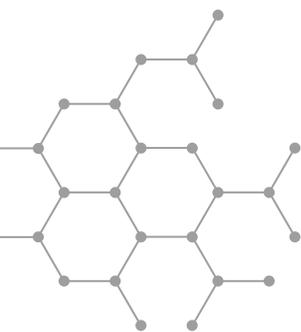
HIPERAMONEMIA NEONATAL, NO TODO ES MALO

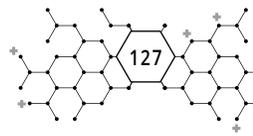
Autores: Fernández Vela, J; Tamboleo Sánchez, I.J.

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.







14 CASO CLÍNICO

HIPERAMONEMIA NEONATAL, NO TODO ES MALO

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

Revisor/a: Chica Marchal, A.M.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

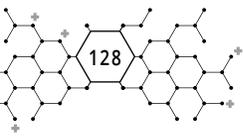
PALABRAS CLAVE: Ciclo de la urea, hiperamonemia neonatal, citrulinemia tipo I.

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

Neonato de 48h de vida debuta con una hiperamonemia (HA) de etiología desconocida. Inicialmente, se valora una sepsis, comienza tratamiento antibiótico pero tras resultados microbiológicos, se descarta. Se monitoriza en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). La analítica muestra niveles de amonio en aumento lo que supone un riesgo vital. Se trata con quelantes de amonio, técnicas de depuración extrarrenal y limitando el aporte proteico. El estudio genético dilucidó que la alteración metabólica estaba relacionada con alteraciones en el ciclo de la urea (CU), lo cual explicaría la clínica inicial. Una vez normalizados los niveles de amonio y secuenciada la enzima deficitaria se instauró un tratamiento farmacológico y nutricional dirigido a las características del paciente.



ANTECEDENTES

Edad gestacional: 37 semanas. Peso: 3390 gramos (g).

Cardiorrespiratorio: ventilación adecuada, tonos puros y rítmicos.

Comportamiento neurológico normal.

Adecuada succión al pecho y sin signos de infección.

Madre: 26 años, ningún aborto, *S. agalactiae*: positivo, profilaxis antibiótica.

Padres consanguíneos. Hijo fallecido, 3 días, sin causa. Hijo de 4 años con encefalopatía crónica.

MOTIVO DE INGRESO: Neonato de 48h de vida, quejido inspiratorio persistente y rechazo de alimento. Sospecha de sepsis.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Vía venosa periférica. Punción lumbar. Monitorización en UCIN.

Peso: 3200 g; T^a: 36°C; Saturación O₂: 94%.

Hemograma: Hemoglobina: 17,8g/dL (15,5–17,5); Leucocitos: 14.760/μL (4.500-11.000); Plaquetas: 285.000/μL (150.000-400.000).

Bioquímica: Na: 146mEq/L (132-146); K: 5,6mEq/L (3,5-5,5); Cl: 106mEq/L (99-109); Glucosa 92mg/dL (74-100); Urea: 8mg/dL (16-49); Creatinina: 0,76mg/dL (0,7-1,2); PCR: 1mg/dl (<0,5ng/mL).

Gasometría: pH: 7,31 (7,35–7,45); pCO₂: 48,6mmHg (35-45); HCO₃: 21,7mEq/L (19–25); Láctico: 2,7mmol/L (0,6–1,6).

Microbiología: negativas.

Radiología tórax sin infiltrados.

Citobioquímica de LCR (líquido ceforraquídeo): normal.

Día+1: Plasma: Citrulina: 276μmol/L (18-40); Glutamina: 26mg/dL (5,8–10,4); Arginina 1mg/dL (0,4–1,55).

Orina: Ác. orótico 1999 mmol/mol creat (1,8–13,3); Uracilo: 150 mmol/mol creat.

Concentración de amonio (NH₄⁺): (0-60 μmol/L)

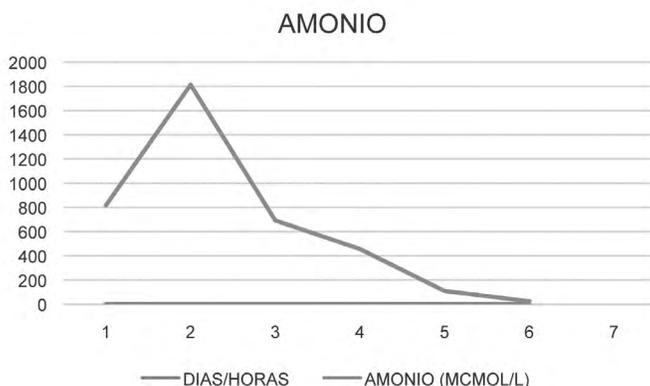
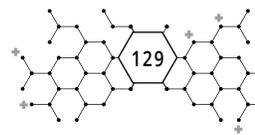


Figura 1. Representación de los niveles de amonio en las diferentes determinaciones durante el ingreso del paciente.

D/H	NH ₃ (μMOL/L)
D1(02:15h)	817
D1(07:51h)	1813,3
D1(17:59h)	692,3
D2(05:15h)	456,1
D2(21:00h)	109,1
Alta	24,7

Tabla 1. Concentración de amonio en las determinaciones tomadas.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

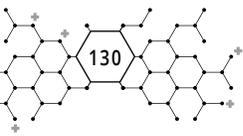
HA muy grave por déficit de Argininosuccinatosintetasa (ASS), citrulinemia tipo I.

- Acidosis metabólica con hiperlactacidemia.
- Hiperglucemia.
- Encefalopatía-convulsiones.
- Hemorragia digestiva.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Soporte ventilatorio.

Ampicilina (100 mg/kg/día), Gentamicina (4 mg/kg/día).



NH₄⁺ (1064.2 μmol/L): Suero glucosado 10% (SG10%) (9.6mg/kg/min): Benzoato y fenilacetato (BZ/FA) 250mg/kg y Arginina 20% (Arg) 300mg/kg.

N-carbamilglutamato 100mg/kg vía oral (vo), Carnitina 50mg/kg vo, Biotina 10mg vo, y vit B12 1mg intramuscular (IM).

A las 4h, NH₄⁺ (1.813 μmol/L): Diálisis peritoneal (DP).

Glucosa (652 mg/dl) insulina 0.06 UI/kg/h.

Convulsiones fenobarbital (20mg/kg).

Suspender Arg.

NH₄⁺ (692μmol/L): Retirar DP

EVOLUCIÓN CLÍNICA

NH₄⁺ baja tras optimización del tratamiento.

Diagnóstico etiológico: déficit ASS, Citrulinemia tipo I.

Suspender aporte proteico.

Día+3 reinicia proteínas (0,3 g/kg/día)+0,1g/kg leche materna (LM).

Día+4 (NH₄⁺ 83,3μmol/l) Suspender BZ/FA, carnitina, biotina y vit B12.

Nutrición enteral (NE): WND (Aa esenciales: 68kcal/100mL) y PFD (Sin Aa: 69kcal/100mL). Aumentar progresivamente.

La acidosis metabólica (AM) con hiperlactacidemia (lactato: 9,4; pH=7,21; pCO₂=40): bicarbonato (5mEq/kg)/8h hasta lactato: 1,9mmol/L.

El paciente en coma y sufre 2 crisis convulsivas con apnea, fenobarbital (20mg/kg). Los resultados del ECG (electrocardiograma) son normales. A los 2 días, activo y succión adecuada.

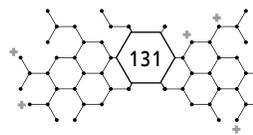
Hemorragia digestiva: Ranitidina IV 2 días.

Aumento de peso día+1: 3200g y al alta 3540g.

Al alta:

- Fenilbutirato (FB): 0,3g/8h vo.
- BZ10%: 2,9mL/8h vo.
- Arg (5g/20mL): 1mL/8h vo.

Actualmente, tiene 3 años, NH₄⁺ normal. No tiene retraso psicomotor. Seguimiento en Neurología.



DISCUSIÓN

HA cuadro tóxico de urgencia vital. Precisa de diagnóstico diferencial rápido y exhaustivo. HA neonatal cuando NH₄⁺ en plasma >110μmol/L (1). Neurotóxico que se elimina en el CU (2).

Una de las causas de HA es déficit de enzimas o cofactores del CU. Otras: Acidemias orgánicas, defectos en βoxidación de AG, y fármacos (3).

Existen 6 defectos enzimáticos hereditarios en el CU, los cuales producen HA y alteración de Aa en plasma, se clasifican en:

- Hipocitrulinémicas: déficit: N-acetilglutamilsintetasa (NAGS), carbamilfosfatosintetasa (CPS I) y ornitina transcarbamilasa (OTC).
- Hipercitrulinémicas: déficit: ASS, argininosuccinatoliasa (ASL) y arginasa (ARG1) (1).

Un tratamiento tardío incrementa el riesgo de muerte o secuelas graves (2).

Nuestro paciente tiene un déficit de ASS, herencia autosómica recesiva ligada gen ASS1 locus9q34 (3). Enzima que condensa el grupo amino del aspartato con citrulina para formar argininosuccinato (1).

Produce la elevación de NH₄⁺, citrulina y glutamina en sangre. El NH₄⁺ se obtiene de sangre venosa o arterial (2) y la citrulina por espectroscopía de masas en tándem (4).

Inicialmente síntomas inespecíficos, sospecha de sepsis. Descartada con los resultados de microbiología. Con los antecedentes familiares, diagnóstico HA (4).

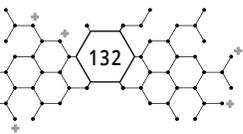
Niveles de NH₄⁺>700μmol/L clasificación HA muy grave, riesgo de neurotoxicidad irreversible (1).

Tratamiento de urgencia: BZ/FA. El FA forma activa del FB, se metabolizan a hipurato y fenilacetilglutamato que se eliminan en orina. La dosis (D) varía con el peso y los tiempos de infusión son: 2h para la D inicial y 24h para la D mantenimiento (2,3,6).

Administrar Arg y N-carbamilglutamato, activadores NAGS y CPS1 respectivamente.

L-carnitina, biotina y vitB12 cofactores del CU (3).

Se suspendió el aporte proteico durante 48h. Reinició NE, bajo contenido proteico para frenar el catabolismo y promover el anabolismo.



Punto de mejora, evitar punción lumbar riesgo de edema cerebral.

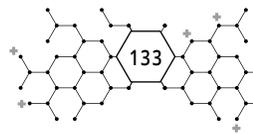
Destacar la rapidez de actuación de vital importancia

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

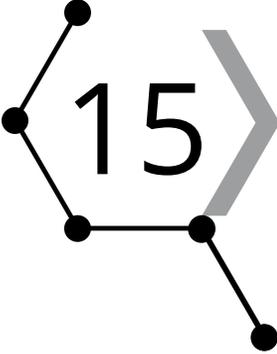
- Toma de decisiones de forma multidisciplinar con UCIN y Pediatría, para optimizar el tratamiento, inicialmente para una HA de etiología desconocida y finalmente orientarlo a Citrulinemia tipo I.
- Instrucciones a enfermería sobre la dosificación de los fármacos, las vías de administración y las correspondientes velocidades de infusión.
- Preparación de las dosis de BZ/FA en cabina de flujo laminar horizontal.
- Informar al equipo médico de la cantidad de glucosa administrada en la preparación y qué medicamentos podrían estar implicados en alteraciones hidroelectrolíticas en el paciente.
- Seguimiento del paciente y validación diaria del tratamiento prescrito.
- Elección de las NE más adecuadas para la situación del paciente una vez tolerada la vo y recomendaciones de pautas de administración.
- Al alta, dispensación de la medicación y de la NE desde la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia, junto con atención farmacéutica con el fin de garantizar la comprensión de la importancia de una correcta adherencia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arrieta Blanco F. Bergua Martínez A. Cañedo Villarroya E. Recomendaciones para el enfoque diagnóstico y terapéutica de la hiperamonemia en pacientes pediátricos y adultos. 2017. Madrid.
2. Aldamiz K. Almeida M. Henedina A. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos de más de 30 días de vida 2009 2º Edición. Madrid- Lisboa.
3. Pintos Morell G. Castiñeiras Ramos D. Puig r. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores congénitos del metabolismo 2º Edición 2018. Cap 1. Madrid.



4. Unidad de Enfermedades Metabólicas hereditarias. Guía metabólica. Citrulinemia. Hospital Sant Joan de Deu. 2019. Esplugues de Llobregat Barcelona.
5. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. (Fecha de acceso: Febrero 2022). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/99120003/FT_99120003.html (CIMA).
6. Fenilacetato y benzoato sódico. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <https://www.aeped.es/comitemedicamentos/pediamecum/fenilacetato-sodico-y-benzoato-sodico>.
7. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med*. 2007 May 31; 356: 2282-92.



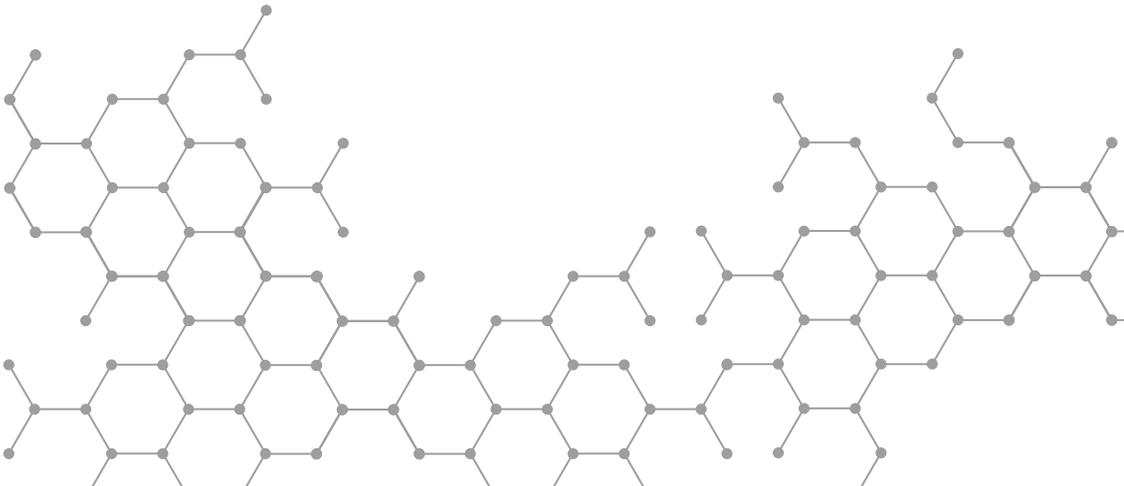
15 CASO CLÍNICO

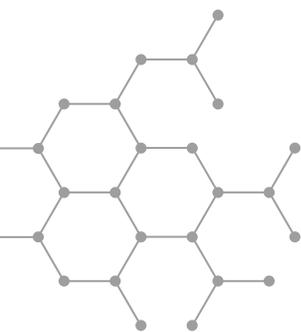
PICIBANIL EN QUILOTORAX CONGÉNITO

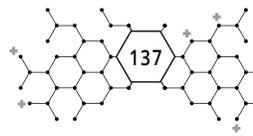
Autores: Díaz Ramón, M; Cano Molina, J.A.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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







15 CASO CLÍNICO

PICIBANIL EN QUILOTORAX CONGÉNITO

Autores: Díaz Ramón, M; Cano Molina, J.A.

Revisor/a: Garrido Corro, B.

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

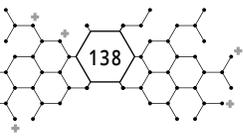
PALABRAS CLAVE: Quilotorax, picibanil

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

Recién nacido pretérmino (RNPT) de 36+5 semanas con síndrome polimalformativo ingresa en la unidad de UCI-neonatal por precisar soporte con oxígeno y punción evacuadora por derrame pleural derecho. Tras realizar citobioquímica del líquido pleural, se observa que es compatible con quilotórax congénito. Al ser valorado por el Servicio de Neumología infantil, se decide realizar un TAC pulmonar, siendo diagnosticado de linfangiectasia pulmonar congénita. Tras ser tratado con drenaje torácico y perfusión de octreotido hasta un máximo de 10mg/kg/min y no observar una respuesta clara, se solicita al Servicio de Farmacia el uso de OK-432 (Picibanil) para realizar una pleurodesis química.



ANTECEDENTES

Recién nacido pretérmino de 36+5 semanas con síndrome polimalformativo. Ecografía de 12 y 20 semanas normal, con bajo riesgo de aneuploidias. Ecografía semana 31+6 con crecimiento intrauterino retardado (CIR) tipo I, derrame pleural izquierdo leve y derrame pericárdico leve. En ecografía de la semana 32+5 continúan los problemas ya descritos y además se sospecha de agenesia renal izquierda. En ecografías posteriores persisten mismos hallazgos. Amniocentesis y Array-CHG: XY sin desequilibrios.

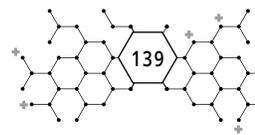
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Exploración al nacimiento:

- Exploración física: peso: 1755g ($p < 1$, -2.58 DE); longitud: 43cm ($p < 1$, -2.75DE); perímetro cefálico: 30cm ($p 3$, -1.95 DE); T°: 35°C; Sat. 94%; FiO₂ 0.5; FC 150 lpm; FR 59 rpm. Cráneo normoconfigurado, fontanela anterior normotensa. Paladar íntegro. Clavículas normales. Macroglotia. Talones con aumento de partes blandas en región posterior.
- Citobioquímica líquido pleural: amarillento y turbio. Leucocitos 4324 cel/uL (L. mononucleares: 99%), hematíes 2000 cel/uL, glucosa 28mg/dL, proteínas 2,6 g/dL, pH 7,37, cociente proteínas líquido pleural/proteínas suero 0,6, albúmina 1,81 g/dL, LDH 358 UI, colesterol 9mg/dL, triglicéridos 8,5mg/dL.

Evolución citobioquímica líquido pleural:

LÍQUIDO PLEURAL	1 ddv	12 ddv	23 ddv	30 ddv
Aspecto líquido biológico	Amarillento y turbio	Amarillento y turbio	Amarillento	Anaranjado
Leucocitos líquido pleural (cel/uL)	4324	13353	4870	2384
L. mononucleares (%)	99	99	98	97
L. polimorfonucleares (%)		1	2	3
Hematíes (cel/uL)	2000	3000	2000	6000
Glucosa (mg/dl)	28	72	73	65
Proteínas (g/dL)	2,6	3,2	2,3	2,2



LÍQUIDO PLEURAL	1 ddv	12 ddv	23 ddv	30 ddv
pH	7,37	7,58		
Cociente proteínas líquido pleural/proteínas suero	0,6		0,5	0,5
Albúmina (g/dl)	1,81	2,3		
LDH (UI/L)	358	179	174	160
Cociente LDH líquido pleural/LDH suero	0,4		0,5	0,4
Colesterol (mg/dL)	9	54	46	36
Triglicéridos (mg/dL)	8,5	111	105,7	53,6

Tabla 1.

Cantidad de líquido drenado:

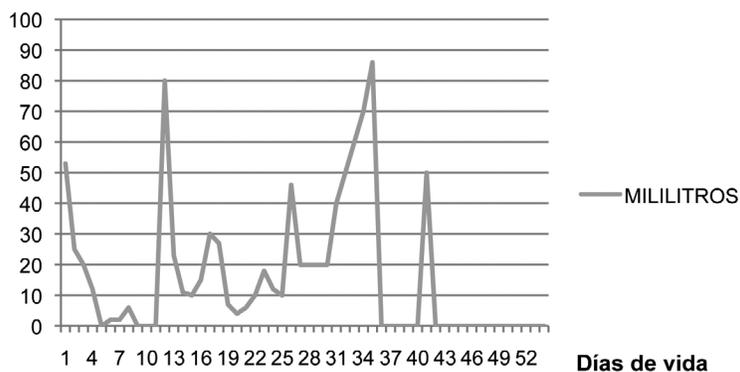
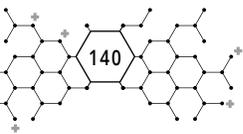


Figura 1. Líquido drenado.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Linfangiectasia pulmonar con quilotórax congénito e insuficiencia respiratoria secundaria
- RNPT (36+5 semanas), PEG (1755g), CIR tipo II
- Síndrome polimalformativo



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

FARMACOLÓGICAS

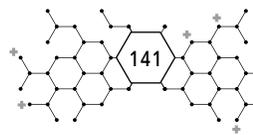
- Transfusión concentrado de hematíes a los 2 ddv
- NPT: hasta los 53 ddv
- Vancomicina y Amikacina por "*Enterobacter cloacae complex*" (BLEE) en el exudado rectal y "*Streptococcus epidermidis*" en hemocultivo.
- Octeótrido: inicio a los 22 ddv a 4 mcg/kg/h con ascenso hasta un máximo de 10 mcg/kg/min a los 32 ddv y descenso posterior hasta retirada a los 36 ddv.
- Pleurodesis con OK-432 intrapleural a los 34 y 41 ddv.

NO FARMACOLÓGICAS

- CPAP hasta los 41 ddv
- Drenaje torácico

EVOLUCIÓN CLÍNICA

RNPT que ingresa en UCI neonatal para punción evacuadora por derrame pleural derecho. A su ingreso presenta distrés moderado, con saturación de O₂ al 85%, colocándose CPAP. Se realiza punción evacuadora extrayendo 50mL de líquido con citobioquímica compatible con quilotórax congénito. A los 2 ddv, se vuelve a observar en ecografía recidiva de derrame pleural, por lo que se decide colocar drenaje torácico, obteniendo 25mL de líquido. Tras 8 días y observando resolución del derrame pleural, se retira drenaje. A los 12 ddv se vuelve a evidenciar empeoramiento clínico, con derrame pleural derecho confirmado radiológicamente, por lo que se vuelve a colocar nuevo drenaje. Por quilotórax persistente, además de ayuno prolongado con NPT desde el nacimiento, se inicia perfusión de octeótrido durante 14 días, con dosis máxima de 10mcg/kg/h a los 32 ddv sin objetivarse respuesta clara. Por ello, con 34 ddv, deciden solicitar tratamiento intrapleural con OK-432 para realizar pleurodesis química.



DISCUSIÓN

El quilotórax congénito, es la forma más común de derrame pleural en el recién nacido. Su etiología es desconocida, pero parece que puede estar relacionado con un mal desarrollo del sistema linfático. Las tasas de mortalidad por quilotorax varían de 18-44% según la edad gestacional, la duración y la gravedad. Con tratamiento conservador, la resolución completa del quilotorax se puede observar en los primeros 30 días para el 80% de los pacientes. El peor pronóstico se asocia con hidropesía fetal, grandes derrames pleurales que conducen a hipoplasia pulmonar y parto prematuro (<34 semanas) (1).

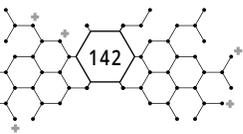
Se ha planteado el uso de OK-432 en pacientes con derrames pleurales malignos, quilotorax tras cirugía torácica y en malformaciones linfáticas en población pediátrica. En el quilotórax congénito se han observado resultados favorables tras la instilación intrapleural del mismo en pacientes refractarios al tratamiento convencional con octeótrido (2).

OK-432 es una preparación inactivada de "*Streptococcus pyogenes*" que provoca pleurodesis química al inducir una respuesta inflamatoria. Existen dos casos clínicos en los que se ha utilizado en RNPT, con buenos resultados. El primero, de 33 semanas que, tras ser tratado con drenaje torácico, NPT y perfusión de octeótrido, continuaba con derrame pleural, por lo que se decidió tratar con OK-432 intrapleural a concentración de 1KE/10ml, resolviéndose el derrame. El segundo, de 29+6 semanas se trató con OK-432 a los 26 ddd resolviéndose adecuadamente el derrame pleural (3).

En nuestro caso, el paciente ha precisado drenaje torácico, NPT y perfusión con octeótrido sin obtener una respuesta adecuada. Finalmente el derrame pleural se resolvió tras la instilación de OK-432 a los 34 y 41 ddd. En ambas administraciones se constató respuesta inflamatoria leve (febrecula y elevación de reactante de fase aguda (PCR 9,4 y 13,3mg/dL). Finalmente, el paciente fue dado de alta sin complicaciones a los 55 días de vida.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

Desde el Servicio de Farmacia, se formuló y elaboró la NPT desde el nacimiento hasta el 53 ddd. OK-432, que en condiciones normales se solicita a través del portal de medicamentos en situaciones especiales, se encontraba con

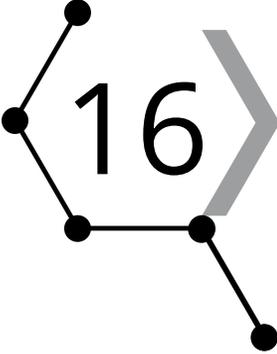


problemas de suministro en el momento en el se solicitó, por ello desde el SF se solicitó a otro hospital. Una vez recibido el fármaco, se elaboró un protocolo de elaboración en campana de FLV, en condiciones estériles, para evitar la manipulación del fármaco en la unidad de UCI-neonatal y administrarlo con una mayor seguridad vía intrapleural. El vial de OK-432 es de 1KE en 10ml, por lo que tras la reconstitución con 10ml de SSF en jeringa etiquetada se obtenía una solución de 0.1KE/mL. El paciente recibió tratamiento con los 10mL del fármaco en dos ocasiones, en el día +34 de vida y en el día +41 cuando finalmente se resolvió el derrame pleural. Tras 14 días en observación, se retiró el drenaje torácico y el paciente fue dado de alta con resolución del derrame.

En la revisión en consulta de neumología a los 145 ddv (4 meses y 22 días), el paciente se encuentra estable, sin derrame y sin precisar oxigenoterapia suplementaria en domicilio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Resch B, Sever Yildiz G, Reiterer, F. Congenital Chylothorax of the Newborn: A Systematic Analysis of Published Cases between 1990 and 2018. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2022; 101(1), 84–96.
2. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg*. 2007;42:386–389.
3. Kim JE, Lee C, Park KI, Park MS, Namgung R, Park IK. Successful pleurodesis with OK-432 in preterm infants with persistent pleural effusion. *Korean J Pediatr*. 2012;55(5):177-80



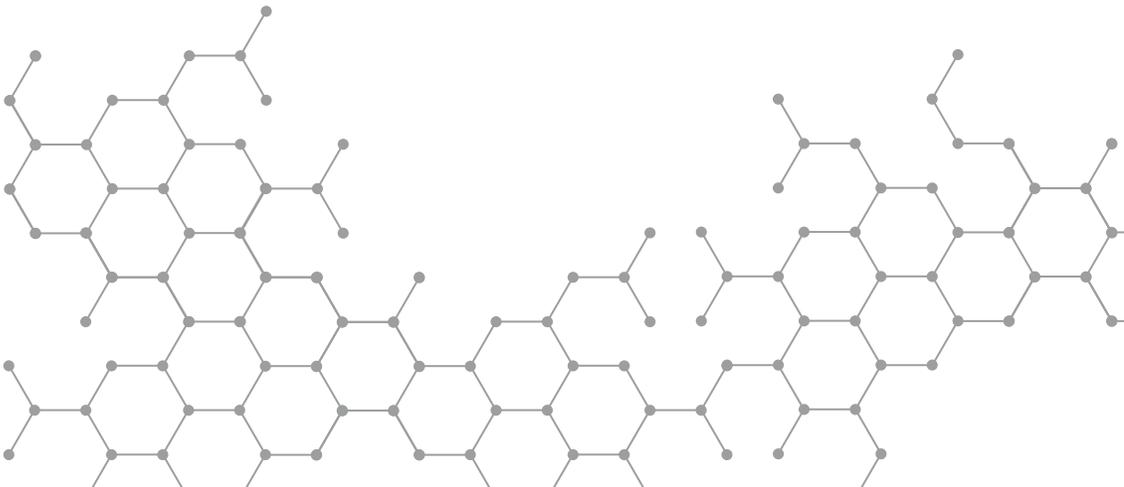
CASO
CLÍNICO

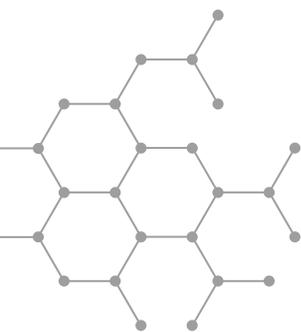
BENRALIZUMAB FUERA DE INDICACIÓN
COMO TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS
EOSINOFÍLICA

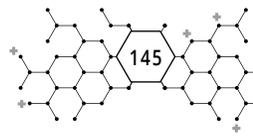
Autores: Laorden Carrasco, A; Díaz Ramón, M.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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







16 CASO CLÍNICO

BENRALIZUMAB FUERA DE INDICACIÓN COMO TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Autores: Laorden Carrasco, A; Díaz Ramón, M.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

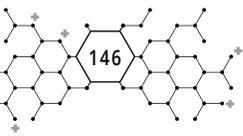
PALABRAS CLAVE: Esofagitis eosinofílica, benralizumab, enfermedad inmuno-mediada.

ASPECTOS ÉTICOS

Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal” por “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.

RESUMEN

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad inmunomediada crónica caracterizada por disfunción esofágica con infiltración de eosinófilos. Se presenta el caso de un paciente con esta afectación, tratada con benralizumab como terapia experimental fuera de ficha técnica.



ANTECEDENTES

Paciente de 42 años con antecedentes previos de poliposis nasal intervenida en varias ocasiones, asma bronquial eosinofílico y alergia a múltiples alimentos. Con episodios intermitentes de disfagia, atragantamientos frecuentes e ingreso hospitalario por estenosis esofágica que precisó dilatación.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Previo al inicio de benralizumab.

SUBJETIVAS

Digestivo: sin disfagia ni atragantamientos desde la dilatación.

Respiratorio: tos y disnea intermitentes, sobre todo por la noche y con la humedad. Clínica nasconjuntival persistente.

Piel: lesiones eccematosas aisladas numulares en espalda.

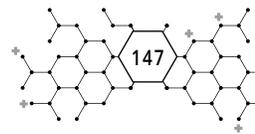
OBJETIVAS

- Pruebas cutáneas con alimentos positivas para avellana, arroz, maíz, pistacho, soja, trigo, almeja, huevo y leche.
- Pruebas cutáneas con neumoalérgenos negativas.
- Espirometría normal
- Fracción espiratoria óxido nítrico: 223 (5-20) ppb.
- IgE total: 301 (0-120) kU/l.
- Eosinófilos:
 - En exudado nasal: 60-80% (<10%).
 - En hemograma: 2500/microlitro (0-500); 26,9% (0-4%).
 - En endoscopia: más de 100 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA).
 - Proteína catiónica eosinófila: 83,80 (0-15) ug/L.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

PRINCIPAL:

- Esofagitis eosinofílica.



SECUNDARIOS:

- Estenosis esofágica.
- Alergia alimentaria.
- Poliposis nasal.
- Asma bronquial persistente.
- Eosinofilia.
- Lesiones ecematosas.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Previo a BENRALIZUMAB:

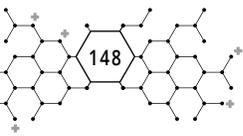
- Ebastina 20 mg/24h.
- Propionato de fluticasona 50 mcg/12h gotas nasales.
- Budesonida/formoterol 160/4,5 mcg 2 inh/12h.
- Lansoprazol 30 mg/12h.
- Metilprednisolona pomada en lesiones cutáneas.

Actualmente:

- Benralizumab sc 1 vial/ 8 semanas. Inicio en julio de 2019.
- Lansoprazol 30 mg/12h.
- Budesonida/formoterol ocasionalmente.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El paciente ingresa de forma programada a cargo de Digestivo para estudio de estenosis esofágica. Refiere atragantamientos desde 2003 sin necesidad de extracción endoscópica hasta 2018. En la gastroscopia se aprecia estenosis de 4-5 mm de diámetro a nivel del cardias, que se dilata con balón siendo efectiva. En AP se observan intensos infiltrados de eosinófilos con formación de abscesos. Inicia tratamiento con lansoprazol 30 mg/12h sin respuesta y es remitido a Alergia con diagnóstico de esofagitis eosinofílica. Dada la clínica persistente, con clara implicación eosinofílica, se solicita al SF el tratamiento con benralizumab. Tras 6 meses, el paciente se encuentra muy bien clínicamente, sin atragantamientos ni disfagia y dieta libre. En endosco-



pias, esófago de aspecto normal. No eosinófilos en AP. A nivel respiratorio, sin clínica bronquial, congestión nasal, exudado 20% eosinófilos (previo al tratamiento 60-80%). Tras 22 meses en tratamiento mantiene respuesta y buena tolerancia.

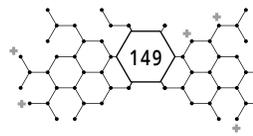
DISCUSIÓN

La EEO es una enfermedad crónica que se manifiesta clínicamente por disfunción esofágica e histológicamente por infiltración de eosinófilos (1). Los pacientes presentan impactación alimentaria y estenosis esofágica. Existe una asociación importante entre la EEO y trastornos alérgicos ambientales, alimentarios, asma y dermatitis atópica. El diagnóstico se basa en la clínica, la endoscopia y hallazgos histológicos. Son necesarios tres criterios: mala función esofágica, biopsia con más de 15 eosinófilos por CGA y exclusión de otras causas (2).

Es necesario un tratamiento con antiinflamatorios como terapia de inducción y mantenimiento, que incluye IBPs, corticoides tópicos (budesonida, fluticasona) y dietas de eliminación empírica de los alimentos más probablemente causantes de la EEO. Estas herramientas terapéuticas son intercambiables en el tiempo y deben asociarse a la dilatación endoscópica en casos con disfagia persistente o disminución del calibre esofágico (3). Se han estudiado tratamientos experimentales con agentes biológicos como dupilumab, mepolizumab, benralizumab o reslizumab; agonistas de prostaglandinas; el inhibidor de leucotrienos montelukast o análogos de purinas (4).

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de IL-5, indicado en asma grave eosinofílica. Se administra por vía sc cada 4 semanas inicialmente (3 dosis) y cada 8 semanas tras la inducción. Se dispensa en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos.

La evidencia que avala el uso de Benralizumab en EEO es escasa y se basa en un caso con buena respuesta. Tampoco hay evidencias sólidas que respalden otras alternativas como mepolizumab y reslizumab. El coste del tratamiento es de 13.762 € anuales.

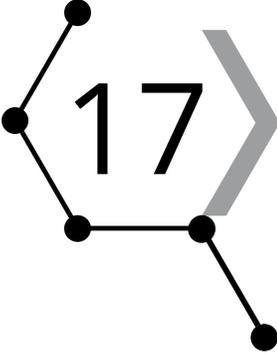


CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Búsqueda bibliográfica de evidencia que respalde la eficacia de benralizumab en EEO y otras alternativas y elaboración de informe de FFT para su aprobación por la CRFT.
- Atención farmacéutica y dispensación del fármaco en la consulta de Pacientes Externos.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en consulta de AF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Et. al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):3-20.e6; quiz 21-2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.040. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21477849.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Et. al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018 Oct;155(4):1022-10
3. Javier Molina-Infante, Rodolfo Corti, Judith Doweck, Alfredo J Lucend. Actualización terapéutica en esofagitis eosinofílica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(3):242-52.
4. Treatment of eosinophilic esophagitis. UpToDate [Internet]. [citado 19 de mayo de 2021]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/treatment-of-eosinophilic-esophagitis?search=benralizumab%20esofagitis%20eosinofílica&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H209105



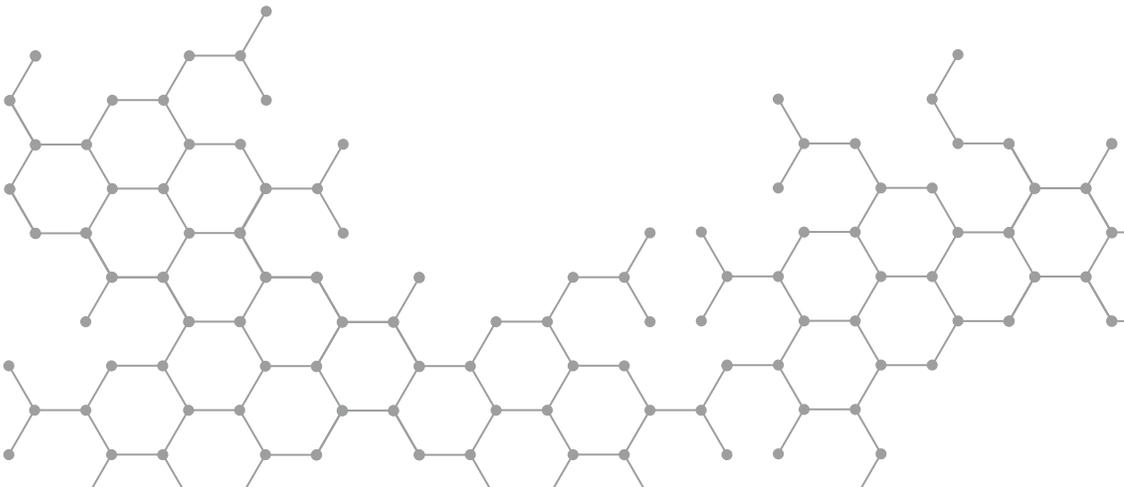
CASO CLÍNICO

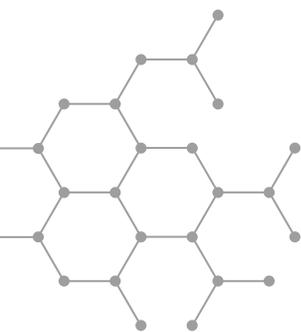
POSIBLE REACCIÓN ADVERSA A PRAMIPEXOL EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

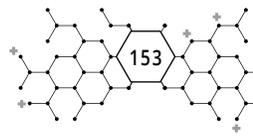
Autores: Lloret Llorca, A; Juez Santamaría, C.

Revisor/a: González Pérez-Crespo, M.C.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.







17 CASO CLÍNICO

POSIBLE REACCIÓN ADVERSA A PRAMIPEXOL EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Autores: Lloret Llorca, A; Juez Santamaría, C.

Revisor/a: González Pérez-Crespo, M.C.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

PALABRAS CLAVE: Pramipexol, reaccion adversa, parkinson

ASPECTOS ÉTICOS

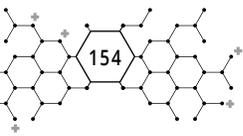
La ejecución de este caso cumple con lo especificado en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre respecto a la protección de datos personales y garantía de derechos digitales.

RESUMEN

Paciente crónico complejo, hombre, de 63 años de edad, jubilado, independiente para las actividades de la vida diaria que ingresa por insuficiencia respiratoria. Enfermedad de parkinson (EP) sintomática estadio 1 de Hoehn y Yahr en tratamiento. A la anamnesis y exploración presenta una llamativa falta de agilidad al elaborar respuestas a preguntas sencillas y habla enlentecida. Dado que dicha afectación es de inicio reciente y no consta ningun episodio previo de esta naturaleza, se decide hacer estudio durante el ingreso de dicha alteración cognitivo-conductual.

ANTECEDENTES

Hipercolesterolemia, hipertensión arterial, fibrilación auricular (FA) no anticoagulada, portador de prótesis valvular biológica desde 2018 y anemia ferropénica, y enfermedad de Parkinson (EP) estadio 1 de Hoehn y Yahr en



seguimiento por neurología. Motivo de ingreso: disnea, recidiva de la FA y anemia ferropénica reagudizada.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Se pretende descartar si la alteración cognitivo-conductual del paciente es debido a la EP o a otras causas, como progresión de la propia enfermedad. A fin de evidenciar la presencia de afectación neurológica, se puede realizar una evaluación cognitiva del paciente. Para ello se pueden usar las escalas SCOPA-COG o la PD-CRS.

La escala de resultados de la EP-estado cognitivo (SCOPA-COG) es específica para evaluar el estado cognitivo de los pacientes con EP. Consta de 10 ítems agrupados en 4 dominios: memoria, atención, funciones ejecutivas y función viso espacial. Evalúa principalmente déficits frontales y subcorticales. A mayor puntuación, mejor estado cognitivo.

La escala de evaluación cognitiva para la EP (PD-CRS) está diseñada para evaluar el conjunto de déficits cognitivos que aparecen durante su evolución. 7 tareas evalúan funciones frontales-subcorticales y 2 que evalúan funciones instrumentales-corticales (1).

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Diagnósticos principales:

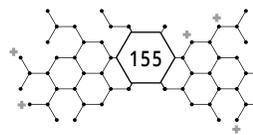
- Alteración cognitivo-conductual leve
- Insuficiencia respiratoria
- Neumonía
- Recidiva de la FA
- Anemia ferropénica reagudizada

Diagnosticos secundarios:

- EP

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico: omeprazol 10 mg via oral (v.o) en desayuno, ferroglicina (II) sulfato 100mg v.o en desayuno y comida, ácido acetil salicílico 100 mg v.o en



desayuno, bisoprolol 2,5mg v.o en desayuno y cena (que el paciente no llega a iniciar), furosemida 40 mg v.o en desayuno, pomada antihemorroidal rectal cada 8 horas, alprazolam 2mg v.o en desayuno y cena, rasagilina 1mg v.o 1-0-0, levodopa/carbidopa 25/100 mg v.o cada 8 horas, pramipexol 1.05 mg v.o cada 24 horas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El motivo de ingreso es disnea, recidiva de la FA y anemia ferropénica reagu-
dizada.

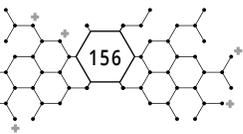
En la anamnesis y exploración en planta de hospitalización de medicina inter-
na presenta buen estado general, está consciente y orientado, normocoloreado
y normohidratado. Sin embargo, muestra leve alteración cognitivo-conductual la
cual se pone de manifiesto durante la entrevista con el paciente, que tiende a la
bradipsiquia. Su familiar refiere comportamiento extraño y olvidos frecuentes de
tres meses de evolución. Se decide, por recomendación de neurología y farmacia,
suspender el tratamiento de pramipexol por sospecha clínica de reacción adversa.

DISCUSIÓN

La EP es una enfermedad producida por un proceso neurodegenerativo del SNC
caracterizado por una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas. La preva-
lencia en España se estima en 150 casos por 100.000 habitantes y año (2). Afecta
en mayor medida a hombres. La mayoría de los pacientes en tratamiento evolu-
cionan hacia una forma avanzada. El tiempo de progresión a estadios avanzados
suele ser mayor de 10 años, aunque el curso de progresión y neurodegeneración
es imprevisible. Solo unos pocos pacientes se deterioran rápidamente en menos de
5 años. Pocos pacientes se quedan en estadios intermedios de la enfermedad. Los
pacientes sin tratamiento evolucionan hacia la invalidez en una media de 7 años
[3]. La neurodegeneración progresiva conduce a una reducción de calidad de vida.

Fisiopatología: se produce degeneración de las neuronas dopaminérgicas
que forman la vía nigroestriatal, red neuronal que conecta la sustancia negra al
cuerpo nigroestriado, el cual forma parte de los núcleos basales (4).

Las manifestaciones clínicas de la EP pueden ser motoras (bradicinesia, rigi-
dez muscular, temblor en reposo e inestabilidad postural), y no motoras, (altera-



ción del sueño, alteración del olfato, alteraciones visuales, delirios, incontinencia urinaria, estreñimiento, trastornos neuropsiquiátricos, demencia, trastornos impulsivos e hipotensión ortostática) (4).

El diagnóstico es principalmente clínico. Se tiene en cuenta: historia, síntomas, examen físico y neurológico.

La escala comúnmente utilizada para valorar de manera sencilla la afectación motora es la clasificación por estadios de Hoehn y Yarh, que clasifica a los pacientes de 0 a 5 según su afectación motora (1).

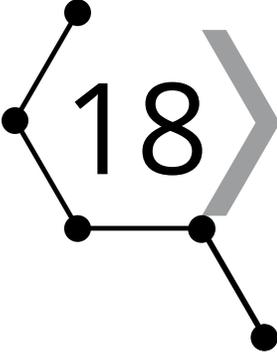
Los agonistas dopaminérgicos han demostrado un alto nivel de evidencia para el tratamiento precoz en monoterapia y en enfermedad avanzada asociados a levodopa. Entre las reacciones adversas frecuentes de estos fármacos se encuentran las psiquiátricas, por lo que se deben tener en cuenta en el seguimiento (1).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Atención farmacéutica durante el ingreso hospitalario.
- Conciliación de la medicación al ingreso y al alta y entrega hoja de recomendaciones.
- Recomendación al médico de evaluación de la farmacoterapia actual del paciente y reconsideración de continuar tratamiento con pramipexol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albelo González et Al. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. 2019, <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>.
2. Benito-Leon J. Epidemiología de la enfermedad de parkinson en España y su contextualización mundial. *Rev Neurol* 2018;66:125-134.
3. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrilo F, Castro A, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte II). *Rev Neurol* 2013;28(8): 503-521.
4. Escobar A. Physiopathology and neuropathology of Parkinson's disease. *Rev Mex Neuroci* 2003;4(5):295-303.



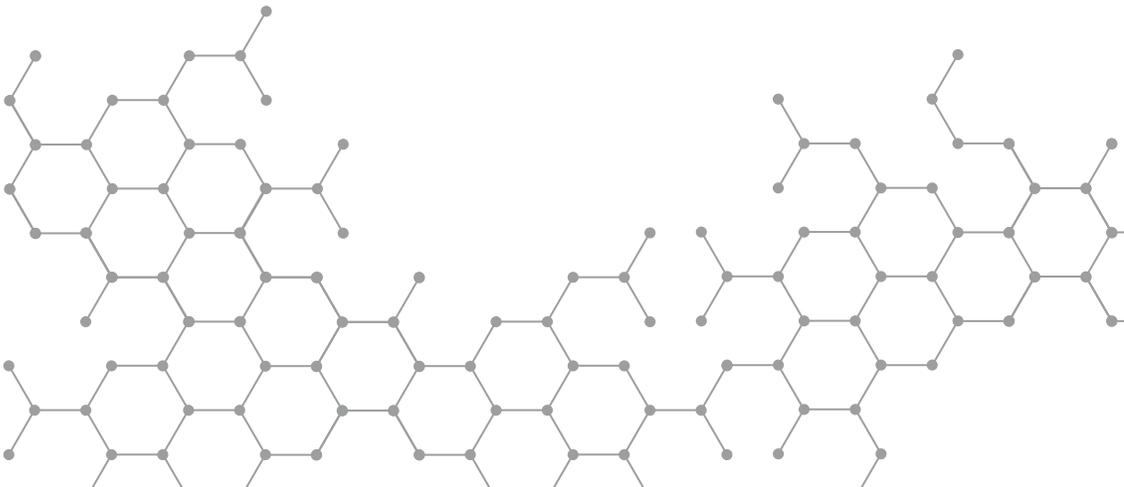
18 CASO CLÍNICO

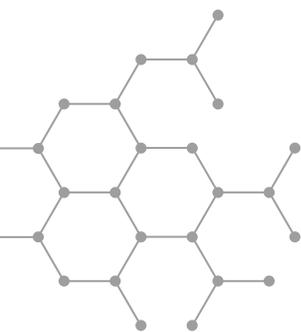
USO DE TREPROSTINIL INHALADO EN PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

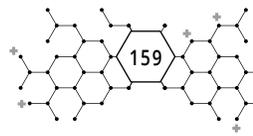
Autores: Golnabi Dowlatshahi, F; Martínez Ibáñez, M.A.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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







18 CASO CLÍNICO

USO DE TREPROSTINIL INHALADO EN PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

Autores: Golnabi Dowlatshahi, F; Martínez Ibáñez, M.A.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

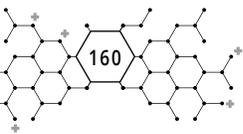
PALABRAS CLAVE: Treprostinil inhalado, EPID, HTP.

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 con diagnóstico de EPID fibrótica con HTP severa que progresa a pirfenidona y se solicita el uso de treprostinil inhalado. Se aprueba su uso, empezando la administración del fármaco con una pauta de 3 inhalaciones/sesión, con un total de 4 sesiones al día. Más adelante, se logró mejoría clínica en la paciente, en seguimiento actualmente por neumología con buena tolerancia al treprostinil inhalado.



ANTECEDENTES

Mujer de 74 años sin alergias medicamentosas conocidas exfumadora con DM2, HTA y DLP tratadas. Como antecedentes neumológicos destaca sibilancias coincidiendo con infecciones respiratorias y que su madre tuvo fibrosis pulmonar. Diagnosticada de EPID en fase fibrótica en junio del 2019. Tiene una pajarera con canarios y perdices en casa. Antecedentes quirúrgicos sin interés.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

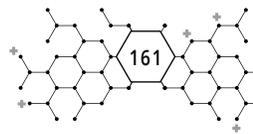
Disneica. En la exploración física: crepitantes bilaterales. En analítica destacó 2.053 pg/mL de NT-proBNP (< 125 pg/mL) y LDH de 260 U/L (60 - 160 U/L). La RX de tórax mostró patrón intersticial bilateral leve de predominio izquierdo. En TCAR del 2019 se observó afectación reticular de los septos interlobulillares de predominio subpleural y periférico con zonas de panalización con dilataciones bronquiales por tracción. En TCAR del 2020 se observó un patrón reticular subpleural de predominio en base izquierda, con extensas bronquiectasias; se objetivó adenopatías mediastínicas de aspecto reactivo. El diagnóstico final fue de EPID con predominio de fibrosis izquierda con componente atelectásico y cierto grado de enfisema pulmonar. Las pruebas de función pulmonar fueron: FEV1 de 1.280 mL (78%) siendo normal 80%; FVC de 1.410 mL (70%) siendo normal $> 80\%$; FEV1/FVC del 91% siendo normal $> 70 - 75\%$. En ecocardiografía el VD está afectado y se estima PSAP de 60 - 65 mmHg (18 - 25 mmHg).

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- EPID en fase fibrótica.

Diagnóstico secundario:

- Fibrosis pulmonar familiar.



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

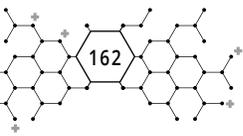
EPID tratada con budesonida/formoterol inhalada y prednisona al inicio. Se añadió al tratamiento pirfenidona 267 mg/8 h, con pauta ascendente. Más adelante se inició micofenolato de mofetilo con vistas a disminuir la dosis de prednisona. Como medidas no farmacológicas se pautó oxigenoterapia. La EPID progresó a fase fibrótica junto con empeoramiento clínico, por lo que se decidió solicitar el uso de treprostnil inhalado como un uso fuera de la guía farmacoterapéutica del hospital.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente es diagnosticada de EPID fibrótica progresiva con HTP severa con disfunción del VD. Al presentar empeoramiento clínico con un aumento importante de la disnea al caminar (precisando hasta 15 litros de oxígeno) a pesar de estar tratada con 801 mg/8 h de pirfenidona, se solicitó el uso de treprostnil inhalado (1). Se aprobó su uso y se comenzó con una pauta de 3 inhalaciones/sesión, con un total de 4 sesiones al día. La primera dispensación tuvo lugar por el farmacéutico de pacientes externos, ofreciéndole toda la información destacable acerca del fármaco y su manejo (conservación, modo de administración y posibles reacciones adversas que puedan surgir). Por mejoría clínica se aumentó progresivamente la dosis hasta llegar actualmente a 8 inhalaciones/sesión. A los 6 meses de iniciarse el tratamiento y continuar este, se deben actualizar los parámetros respiratorios y cardíacos para valorar la continuación o suspensión del treprostnil inhalado.

DISCUSIÓN

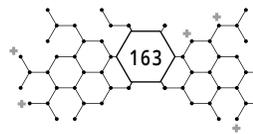
Las EPID son un grupo muy amplio de afecciones que comparten manifestaciones clínicas (disnea de esfuerzo y tos no productiva), expresión radiológica, alteraciones funcionales respiratorias (de tipo restrictivo) y sustrato anatomopatológico con afectación del intersticio pulmonar (2,3). Se estima que en las fases avanzadas de la fibrosis pulmonar idiopática y otras EPID que



evolucionan a fibrosis, la HTP y cor pulmonale aparecen hasta en el 70% de los pacientes (4). Actualmente, no se dispone de un tratamiento estandarizado para la HTP en pacientes con EPID. En un artículo titulado "*Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease*" se habla de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con EPID y HTP que recibieron treprostinil inhalado. El objetivo principal de eficacia fue el de medir la diferencia existente en el test de la marcha de 6 minutos desde el momento de empezar el tratamiento hasta la semana 16 entre los dos grupos. También se midió el cambio en el valor de NT-proBNP. Un total de 326 pacientes fueron aleatorizados, 163 asignados a treprostinil inhalado y 163 a placebo. En la semana 16, las diferencias entre las medianas del grupo de treprostinil y el grupo de placebo en el cambio de la distancia de caminata fue de 31,12 m (IC95%, 16,85 a 45,39; $p < 0,001$). Hubo una reducción del 15% en los niveles de NT-proBNP desde el inicio con treprostinil en comparación con un aumento del 46% con placebo (proporción de tratamiento, 0,58; IC del 95%, 0,47 a 0,72; $p < 0,001$). La paciente en concreto, en un periodo de 3 meses, consiguió reducir los niveles de NT-proBNP en un 50%, además de conseguir mejoría en la clínica pulmonar. Se produjo un empeoramiento clínico en 37 pacientes (22,7%) en el grupo de treprostinil en comparación con 54 pacientes (33,1%) en el grupo de placebo (HR 0,61; IC del 95%, 0,40 a 0,92; $p = 0,04$) (5).

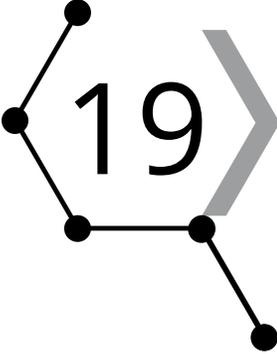
CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Evaluación del uso de treprostinil inhalado en la paciente.
- Elaboración de una solicitud de tratamiento no incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital para la dirección médica, incluyendo la evidencia científica que respalda su uso en esta situación.
- Gestión logística del fármaco al ser un medicamento extranjero.
- Atención farmacéutica en la primera dispensación y envío de la medicación a su domicilio ya que la paciente se encuentra incluida en el servicio de telefarmacia del hospital al cumplir criterios de inclusión.



BIBLIOGRAFÍA

1. FDA. TYVASO (treprostinil) inhalation solution. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022387lbl.pdf
2. King TE. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation - UpToDate [Internet]. [citado 23 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation?search=diffuse parenchymal lung diseases&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation?search=diffuse+parenchymal+lung+diseases&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Elsevier Connect. Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID): manifestaciones y exploración [Internet]. [citado 23 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/enfermedad-pulmonar-intersticial-difusa-manifestaciones-y-exploracion>
4. Navarro, J. G., Bendito, A. S., García De La, P., & Lefebvre, P. (2006). Hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). In *REV PATOL RESPIR* (Vol. 9, Issue 4).
5. Waxman, A., Restrepo-Jaramillo, R., Thenappan, T., Ravichandran, A., Engel, P., Bajwa, A., Allen, R., Feldman, J., Argula, R., Smith, P., Rollins, K., Deng, C., Peterson, L., Bell, H., Tapson, V., & Nathan, S. D. (2021). Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*, 384(4). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008470>



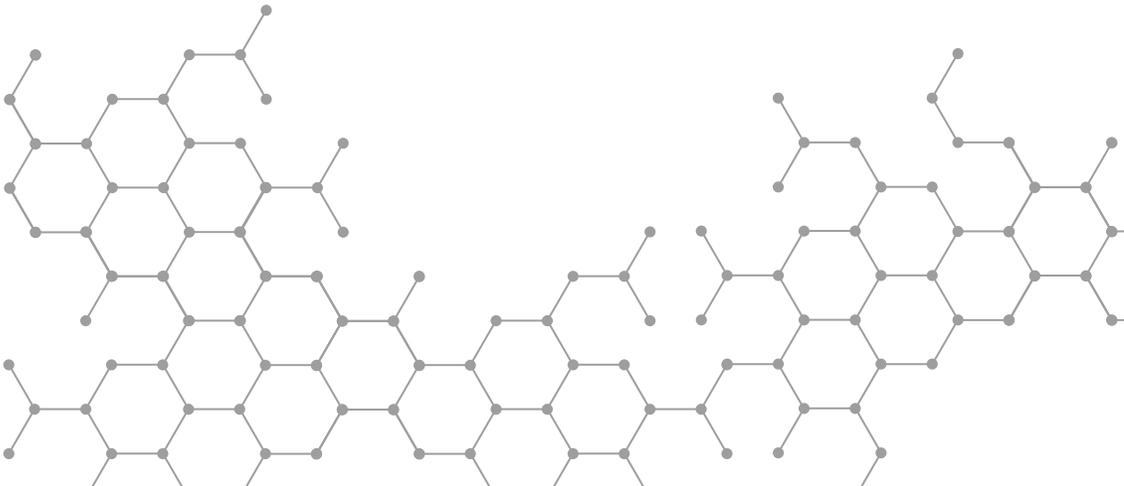
19 CASO CLÍNICO

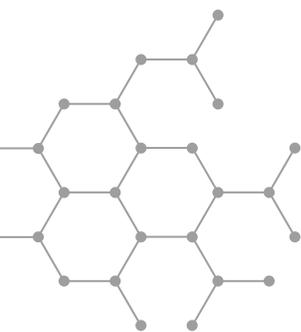
AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA EN TRATAMIENTO CON TAFAMIDIS

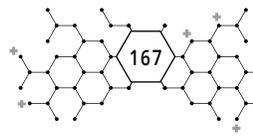
Autores: Ibañez Caturla, J; Gutiérrez Sánchez, J.

Revisor/a: Plaza Anierte, J.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







19 CASO CLÍNICO

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA EN TRATAMIENTO CON TAFAMIDIS

Autores: Ibañez Caturla, J; Gutiérrez Sánchez, J.

Revisor/a: Plaza Anierte, J.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

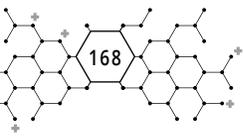
PALABRAS CLAVE: Amiloidosis hereditaria transtiretina, tafamidis

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

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una patología rara, calificada como huérfana, que hasta hace poco no disponía de ningún tratamiento específico. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de ATTR en tratamiento con tafamidis en nuestro centro.



ANTECEDENTES

Mujer de 45 años sin alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos. Dislipemia e hipercolesterolemia. Hipertensión arterial, sin tratamiento activo. Anemia ferropénica en tratamiento con sulfato ferroso. Sin antecedentes familiares de patología neuromuscular conocidos.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

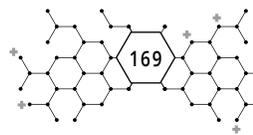
La paciente refiere lumbalgia bilateral, dolor en pies, rodillas y manos, mareos, hipoestesia y fallo de ambos MMII al caminar, en progresiva evolución desde hace 6 años. De reciente aparición disnea e intolerancia al esfuerzo.

En la exploración neurológica se objetiva arreflexia universal, hipoestesia y parestesias de MMII. Se realiza EMG, que sugiere polineuropatía sensitiva, axonal y simétrica, de grado moderado-severo, además de síndrome del túnel carpiano derecho.

Se realiza exploración analítica completa: B12, B1, folato y proteinograma, serología infecciosa, así como marcadores autoinmunes onconeuronales, todos ellos negativos y en intervalos de normalidad. Se remite para estudio externo en la unidad de neuropatías, donde se realiza cribado diagnóstico genético, detectándose mutación Val142Ile en el gen de la transtiretina. Se evalúa la afectación cardíaca: ECG, ecocardio, además de gammagrafía con Tc99m-DPD, sin evidencia patológica de amiloidosis sistémica activa.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Amiloidosis hereditaria por transtiretina
- Polineuropatía amiloidótica familiar en fase precoz.
- Síndrome ansioso - depresivo
- Hta



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Dieta sin sal baja en grasas. Perder peso.

- Tafamidis meglumina (Vindaqel®) 20 mg cada 24 horas
- Tratamiento dolor neuropático
- Duloxetina 30 mg 1-0-0
- Gabapentina 300 mg 1-1-2
- Capsaicina tópica (diluida en crema) por las noches
- Tratamiento psiquiátrico
- Mirtazapina 30 mg 0-0-1.
- Brotizolam 0'25 mg si precisa por insomnio.
- HTA: Manidipino 20 mg cada 24 horas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

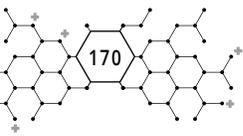
Se decide comenzar el tratamiento con tafamidis; buena tolerancia y respuesta inicial, con mejora de la disnea, dolor axial y parestesias, aunque continua con dolor, artralgias y caídas frecuentes. El dolor neuropático se ha manejado con el ajuste de medicación.

Ha requerido asistencia hospitalaria por crisis de disnea, diagnosticado de parálisis de cuerda vocal derecha, sin que se aprecie causa orgánica que lo justifique. La biopsia de mucosa yugal no detecta infiltración de depósitos de amiloide.

Tras dos años de tratamiento, la paciente se encuentra estable, persistiendo el dolor neuropático y las caídas por pérdidas de sensibilidad de MMII, pero sin progresión de su patología en la exploración ni en el EMG. Se ha mantenido estable a nivel cardiaco con ECG normal. El tratamiento ha sido bien tolerado y no se han detectado reacciones adversas de importancia.

DISCUSIÓN

La amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTR) es una enfermedad multisistémica, autosómica dominante, progresiva y potencialmente mortal causada por mutaciones en el gen que codifica la transtiretina (TTR). La pro-

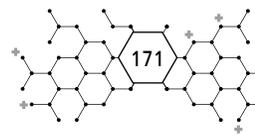


ducción hepática de TTR mutada provoca el depósito de fibrillas de componente amiloide en nervios periféricos, corazón, riñón e intestino. La ATTR ha sido durante muchos años una entidad infradiagnosticada, en parte por su heterogeneidad, que varía entre fenotipos de presentación predominantemente neurológica cardíaca o mixta, en función de la mutación genética presente. La ATTR se considera una enfermedad rara y su prevalencia se estima en menos de uno de cada 100.000 pacientes, siendo más común en hombres; la sintomatología suele comenzar a desarrollarse entre la tercera y cuarta década de vida. Los síntomas neurológicos más comunes son una polineuropatía sensitivo-motora bilateral ascendente, de inicio en miembros inferiores; apareciendo también disautonomía; como afectación cardíaca son comunes los trastornos de la conducción, la IC con FE preservada y la HTA. Es típica la intolerancia a IECAs y B bloqueantes, el síndrome del túnel carpiano y la rotura atraumática del tendón del bíceps.

El tratamiento ha sido durante muchos años meramente sintomático y destinado a paliar los síntomas. El único tratamiento curativo disponible es el trasplante hepático. Recientemente se han aprobado tres tratamientos específicos que han demostrado frenar el desarrollo de la enfermedad: tafamidis, un compuesto que estabiliza los depósitos de amiloide, y dos terapias génicas que inhiben la síntesis hepática de TTR: patisirán, un ARN de interferencia y inotersen, un oligonucleótido antisentido. Los nuevos tratamientos también han probado ser efectivos en la amiloidosis por depósito de transtiretina no mutada (ATTRwt), conocida como amiloidosis senil.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Elaboración del informe de autorización del fármaco para la dirección médica.
- Tramitación de la adquisición del fármaco, creación del fármaco en la base de datos hospitalaria.
- Dispensación a la paciente en las consultas de pacientes externos, seguimiento del caso y detección de posibles reacciones adversas. Revisión de interacciones con la medicación crónica de la paciente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Grogan M, Kristen AV, Lousada I, Nativi-Nicolau J, Cristina Quarta C, Rapezzi C, Ruberg FL, Witteles R, Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019 Sep;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31480867; PMCID: PMC6736650.
2. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Revista Española de Cardiología [Internet]*. 2017 Nov [cited 2021 Oct 24];70(11):991-1004. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-tratamiento-amiloidosis-cardiaca-por-articulo-S0300893217303500>
3. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153. PMID: 29972753.
4. Lamb YN, Deeks ED. Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *Drugs*. 2019 Jun;79(8):863-874. doi: 10.1007/s40265-019-01129-6.



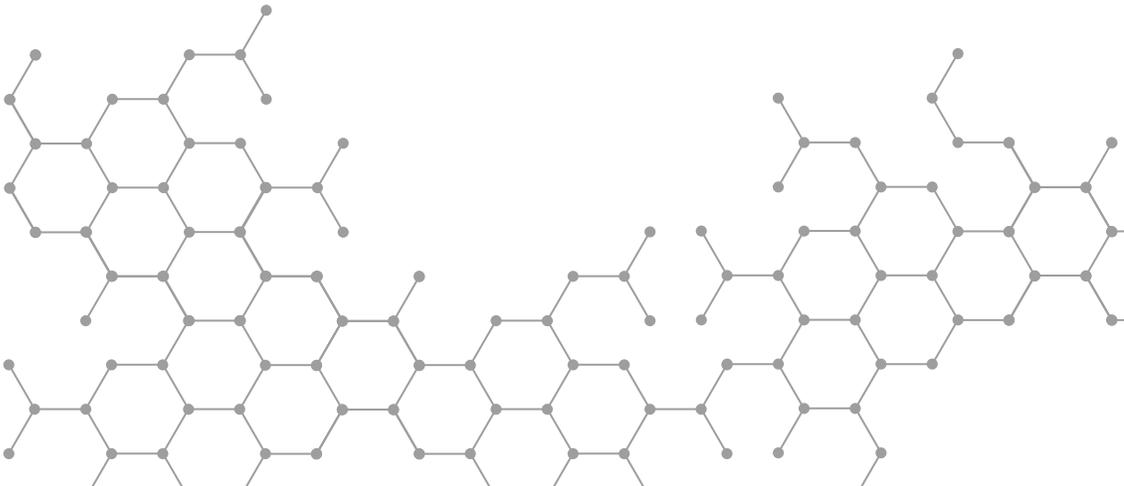
20 CASO
CLÍNICO

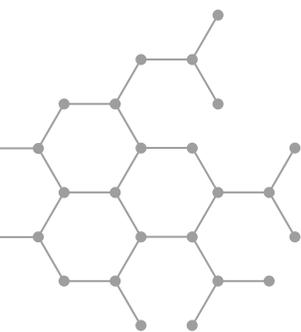
ELABORACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS
DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS
(OMALIZUMAB Y MEPOLIZUMAB) Y
POLISORBATOS POR BRONCOESPASMO
SEVERO

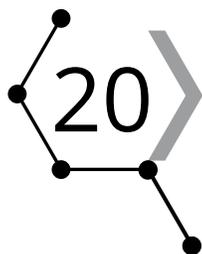
Autores: Gutiérrez Sánchez, J.A; Ibañez Caturla, J.

Revisor/: Manresa Ramón, N.

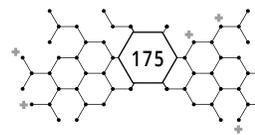
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







CASO CLÍNICO



ELABORACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS (OMALIZUMAB Y MEPOLIZUMAB) Y POLISORBATOS POR BRONCOESPASMO SEVERO

Autores: Gutiérrez Sánchez, J.A; Ibañez Caturla, J.

Revisor/: Manresa Ramón, N.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

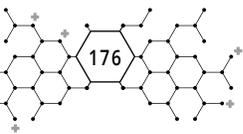
PALABRAS CLAVE: Polisorbato, pruebas cutáneas, omalizumab, mepolizumab.

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 de 55 años con asma cortico dependiente mal controlada que sufre broncoespasmos severos tras la administración de los medicamentos biológicos (omalizumab y mepolizumab) precisando de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI). Alergología contacta con el Servicio de Farmacia para realizar



pruebas cutáneas que determinen si la hipersensibilidad es debida a los principios activos y/o excipientes comunes (polisorbatos). El objetivo es saber si sería seguro usar otra alternativa terapéutica que no contenga polisorbatos, como reslizumab por vía intravenosa. Las pruebas arrojan un resultado negativo, descartándose la participación de los polisorbatos en los broncoespasmos y rechazando el uso de cualquier otra terapia biológica relacionada con IL-5 por temor a una nueva crisis.

ANTECEDENTES

Mujer de 55 años con alergia a metrotexato. Exfumadora, hernia hiato, cáncer de cuello uterino intervenido, artritis reumatoide, espondiloartrosis, déficit de vitamina D y asma bronquial de perfil intrínseco persistente grave en seguimiento por Consultas de Neumología.

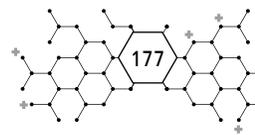
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO:

Broncoespasmo severo secundario a administración de omalizumab y mepolizumab.

La paciente inicia tratamiento con omalizumab por asma grave mal controlada, tras la quinta dosis aparece un cuadro de broncoespasmo severo requiriendo la suspensión de la terapia biológica. Se decide cambiar a mepolizumab. Tras dos horas de la primera administración con mepolizumab, la paciente sufre una nueva crisis de broncoespasmo, con disnea y tos incoercible precisando nebulizaciones, corticoides a dosis altas y sulfato de magnesio, por lo que se suspende también el tratamiento. En ambas crisis de broncoespasmo agudo precisa ingreso en UCI.

El broncoespasmo está documentado como reacción adversa en la ficha técnica de omalizumab (1) y clasificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), mientras que en ficha técnica de mepolizumab (2) se describe como frecuentes las reacciones de hipersensibilidad ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), ambas reacciones por un mecanismo desconocido.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Principal: crisis asmática secundaria a omalizumab y mepolizumab.
- Secundario: asma bronquial de perfil intrínseco grave, persistente y corticodependiente.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico: Beclometasona/Formoterol 2 inhalaciones/12h, salbutamol y bromuro de ipatropio a demanda, bromuro de tiotropio 2 inhalaciones/día, montelukast 10 mg/24h, prednisona 10 mg/24h, calcio/colecalciferol 1 comprimido/día y abatacept 1 inyección subcutánea a la semana. CPAP nocturna.

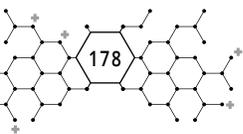
Además, ha recibido tres sesiones de “termoplastia” en el Hospital de la Fe, una terapia basada en la aplicación de calor generado por radiofrecuencia a través de un catéter en el árbol bronquial (3).

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al inicio de ambas terapias biológicas (tanto con omalizumab y mepolizumab) desarrolla una crisis de broncoespasmo agudo precisando ingreso en UCI. Tras su ingreso en dicha unidad, se inicia tratamiento con ventilación mecánica no invasiva, sulfato de magnesio, tratamiento empírico con ceftriaxona y levofloxacino (sin evidencia clara de infección aguda) y helioterapia. La paciente presenta buena evolución y pasa a planta de Neumología. Tras una valoración conjunta del Servicio de Neumología y Alergia, contactan con el Servicio de Farmacia para la elaboración de pruebas cutáneas que estudien una posible hipersensibilidad al excipiente polisorbato y terapias biológicas relacionadas con mecanismo de acción sobre interleuquina 5 (IL-5) e inmunoglobulina E humana (IgE).

DISCUSIÓN

En la actualidad, existen cuatro terapias biológicas indicadas para asma refractaria grave administradas vía subcutánea a excepción de reslizumab por vía



intravenosa, por lo que no requiere el excipiente polisorbato. En la tabla 1, reflejamos sus mecanismos de acción.

Mecanismo de acción	Principio activo
Bloquean la subunidad alfa del receptor de la interleucina 5 (IL-5)	Benralizumab, mepolizumab , reslizumab
Unión selectiva a inmunoglobulina E humana	Omalizumab

Tabla 1. Moléculas bloqueantes de IL-5 e Ig-E para indicación aprobada en asma refractaria.

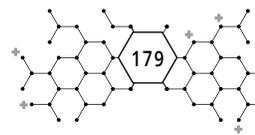
El polisorbato, (tensioactivo no iónico) utilizado como agente solubilizante e incluido en omalizumab y mepolizumab, ha sido identificado como un posible responsable de provocar hiperreactividad tras la administración de terapias biológicas (4).

Para el estudio de la hiperreactividad bronquial, se realizaron los siguientes prick test (PT) e intradermos (ID) seriadas de diferentes fármacos a concentraciones no irritantes (5).

FÁRMACO	POLISORBATOS	CONCENTRACIONES	DILUYENTE	CADUCIDAD Y CONSERVACIÓN
Omalizumab (Xolair®)	Polisorbato 20	PT: 1:1. ID: 1:10, 1:100.	API	24 horas Nevera
Mepolizumab (Nucala®)	Polisorbato 80	PT: 1:1 ID: 1:10, 1:100.	API	24 horas Nevera
Reslizumab (Cinqaero®)	No contiene	PT: 1:1 ID: 1:10, 1:100.	SF 0.9%	16 horas Nevera.
Benralizumab (Fasenra®)	Polisorbato 20	PT: 1:1. ID: 1:10, 1:100.	API	24 horas Nevera
Amiodarona (Trangorex®)	Polisorbato 80	PT: 1:1 ID: 1:100, 1:1000.	Glucosa 5%	24 horas Tª ambiente
Triamcinolona (Trigon Depot®)	Polisorbato 80	PT: 1:1. ID: 1:10, 1:100.	API	24 horas Tª ambiente

API: Agua para preparaciones inyectables, PT: Prick test , ID: Intradermos, SF: Suero fisiológico.

Tabla 2. Jeringas elaboradas en el Área de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia.



Al no existir polisorbato como excipiente aislado, se seleccionó amidarona y triamcinolona por contener en sus presentaciones comerciales dicho excipiente, para así poder estudiar si la causa de la reacción era debido a los polisorbatos o a los principios activos.

Basándonos en la matriz de preparaciones estériles de Guía de Buenas Prácticas de Medicamentos, las jeringas fueron elaboradas en cabina de flujo laminar utilizando sus diluyentes compatibles y otorgando su caducidad y requisitos de conservación correspondientes (6).

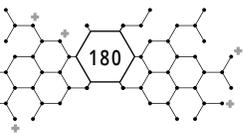
Finalmente, el resultado de las pruebas fue negativo en todos los casos, descartándose la hipersensibilidad a polisorbatos, sin embargo, por ser las reacciones producidas de carácter grave (con ingreso en UCI) y el mecanismo por el que se producen desconocido, se desechó la posibilidad de usar reslizumab o cualquier otro fármaco biológico para el tratamiento del asma, independientemente de que los fármacos contengan o no el excipiente polisorbato, por el posible riesgo de una nueva crisis.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

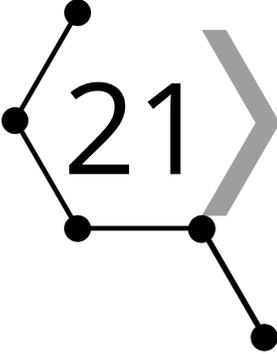
- Estudio de la compatibilidad de los principios activos y excipientes con sus diluyentes, conservación y caducidad de las jeringas.
- Elaboración y dispensación de las jeringas al servicio de alergia e información necesaria para su administración segura.
- Comprobación bibliográfica de la información publicada sobre el tema.
- Notificación de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica XOLAIR 150mg. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. [Consultado el 18 de Octubre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html



2. Ficha Técnica NUCALA 100mg. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. [Consultado el 18 de Octubre de 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html
3. Nasim F, Iyer VN. Bronchial thermoplasty-an update. *Ann Thorac Med*. 2018 Oct-Dec;13(4):205-211.
4. Bergmann KC, Maurer M, Church MK, Zuberbier T. Anaphylaxis to mepolizumab and omalizumab in a single patient: Is polysorbate the culprit? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):285-7.
5. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
6. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Junio 2014
Disponible: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf



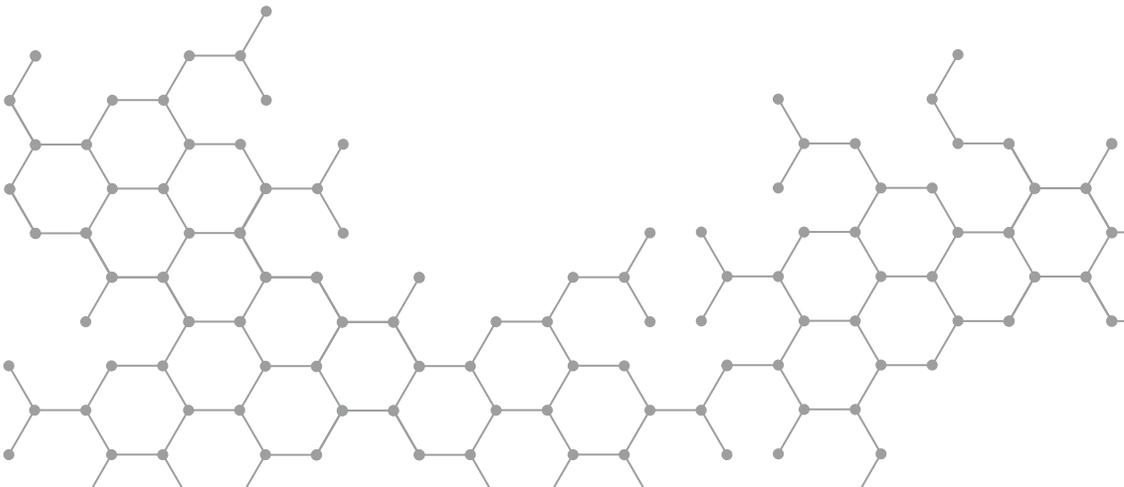
21 CASO
CLÍNICO

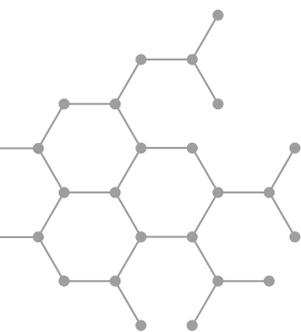
SORAFENIB FUERA DE INDICACIÓN PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTE CON FIBROMA
DESMOIDE

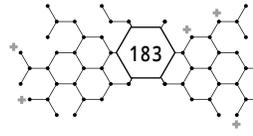
Autores: Torró García, L; Gil Almela, J.

Revisor/a: Bosó Ribelles, A.

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







SORAFENIB FUERA DE INDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTE CON FIBROMA DESMOIDE

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

Revisor/a: Bosó Ribelles, A.

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

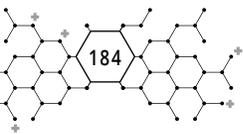
PALABRAS CLAVE: Fibroma desmoide, sorafenib, fuera ficha técnica

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, 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 caso describe a una niña de 2 años que es derivada a nuestro centro para estudio por tumoración en maxilar izquierdo. Es diagnosticada de fibroma desmoide de localización maxilar izquierda con mutación en el gen CTNNB1. La paciente ha sido tratada con sorafenib como uso fuera de ficha técnica y con posología ajustada a SC, con lo que la dosis tuvo que ser acondicionada en el SF a partir de la presentación comercializada Nexavar® 200 mg.



ANTECEDENTES

Niña de 2 años sin alergias medicamentosas conocidas. RNT que no precisó reanimación, embarazo controlado y vacunación reglada.

Es derivada a nuestro centro para estudio por tumoración en maxilar izquierdo y región lateral de la nariz, que tras una resonancia magnética facial y examen patológico de biopsia tumoral es diagnosticada de fibroma desmoide de localización maxilar izquierda.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS

Medidas antropométricas al diagnóstico: peso 13,6 kg, talla 90 cm, SC 0,58 m².

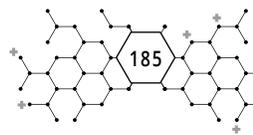
RM facial: Masa expansiva centrada en seno maxilar izquierdo que se extiende por la pared medial del seno al meato medio e inferior envolviendo parte del cornete nasal inferior así como caudal y lateralmente a las partes blandas de la vertiente anterior derecha del maxilar superior. Mide 3,8 x 3,2 x 4,3 cm con un volumen de 27,73 ml.

Biopsia tumoral: Neoplasia mesenquimal de bajo grado de malignidad constituida por una proliferación relativamente homogénea de células de morfología algo fusiforme, de citoplasmas variables basófilos y núcleos ovoideos con pequeño nucleolo con alguna aislada mitosis. Plantea el diagnóstico diferencial entre fibroma osificante juvenil, fibroma desmoplásico, mixofibroma y otros diagnósticos.

Estudio molecular: resultado positivo para variante CTNNB1 que apoya el diagnóstico de fibroma desmoplásico y descartando mutación en NTRK.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Fibroma desmoide de localización maxilar izquierda con resultado positivo para variante CTNNB1



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento del fibroma desmoide con sorafenib 150 mg cada 24 horas como indicación fuera de ficha técnica.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras el diagnóstico de fibroma desmoide se evaluaron diferentes opciones de tratamiento: actitud conservadora dado que algunos tumores permanecen estables a largo plazo; quimioterapia (metotrexato y vinblastina); tratamiento dirigido con sorafenib.

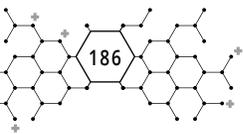
Se decidió repetir la RM 3 meses después de la primera y se observó un leve aumento del tumor, en concreto el volumen era de 35,42 ml, lo que suponía un incremento de un 11,62%.

Debido a estos hallazgos se solicitó, a través del SF, a la CRFT la autorización de sorafenib 150 mg cada 24 horas (258 mg/m²/día) como tratamiento fuera de ficha técnica. Tras iniciar el tratamiento se realizó el seguimiento mediante RM cada 3 meses confirmándose así la respuesta al tratamiento, ya que a los 3 primeros meses de tratamiento se documentó una reducción del volumen tumoral de un 28,8% y a los 6 meses de un 44,3%.

Hasta el momento la paciente continua en tratamiento con sorafenib con buena respuesta al tratamiento y sin RAM conocidas.

DISCUSIÓN

El tumor desmoide, también denominado fibromatosis, es un tumor raro localmente agresivo. Normalmente afecta a jóvenes entre los 20 y 30 años, pero puede originarse también en niños y adolescentes y adultos. La mayoría de estos tumores son esporádicos (>90%) y presentan mutaciones CTNBB1 asociadas. Las zonas primarias afectadas por este tumor suelen ser pared abdominal, mesenterio y zonas neurovasculares de las extremidades. Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar dolor, deformidad, hinchazón, obstrucción



intestinal o perforación. Los tumores desmoides pueden mostrar un rápido crecimiento seguido de periodos de estabilización, de regresión espontáneo o fases de crecimiento lento. La regresión espontánea se ha reportado en un 20% de los pacientes . Los eventos moleculares que conducen a la formación de tumores desmoides no se comprenden completamente. Sin embargo, cada vez hay más pruebas que apuntan a la participación del gen APC y de la β -catenina (CTNNB1) en la patogénesis (1).

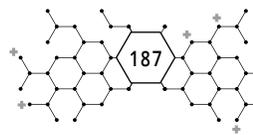
Las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del fibroma desmoplásico son la extirpación del tumor, quimioterapia adyuvante como metotrexato y vinblastina, metotrexato, vinorelbina y ciclofosfamida, tamoxifeno o inhibidores de la tirosin quinasa como sorafenib o pazopanib (2).

Sorafenib (Nexavar[®]) es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral. Está indicado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular, del carcinoma avanzado de células renales en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 y del carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo (3).

La evidencia de sorafenib en fibroma desmoplásico, procede de un estudio fase 3, doble ciego, en el que se randomizan 87 pacientes en grupo sorafenib y grupo placebo (2:1); obteniéndose una SLP a 1 año del 89% en el grupo sorafenib y del 46% en el grupo placebo (4).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Elaboración de informe para la validación de solicitud de utilización de sorafenib en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica y tramitación para su autorización por Dirección Médica y la Comisión Regional de Farmacia.
- Revisión bibliográfica de la literatura publicada en relación con formulaciones alternativas de sorafenib para uso en niños (5) y dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos (6).
- Tras descartar la elaboración de una solución oral de sorafenib por inestabilidad de la misma (5) y la elaboración de cápsulas por alterar los flujos de trabajo del servicio en sala blanca, se decidió acondicionar la dosis de 150

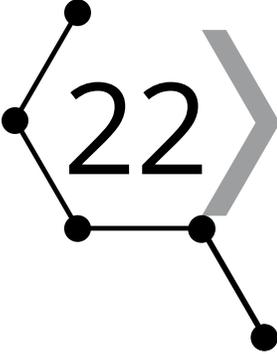


mg mediante fraccionamiento de comprimidos en CFLV en el servicio de farmacia, ya que pertenece al Grupo 1 de la clasificación NIOSH (medicamento antineoplásico) (7) y la única presentación comercializada son comprimidos de 200 mg.

- Dispensación de sorafenib desde la Unidad de Pacientes Externos.
- Educación a la madre de la paciente sobre la manipulación de medicamentos peligrosos y la técnica de dispersión para su administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reitamo J, Häyry P, Nykyri E, Saxen E. The Desmoid Tumor. I.: Incidence, Sex-, Age- and Anatomical Distribution in the Finnish Population. *American Journal of Clinical Pathology*. 1982; 77(6): 665-673.
2. Heiskanen I, Järvinen H. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *International Journal of Colorectal Disease*. 1996; 11(4): 157-162.
3. Ficha técnica. Sorafenib. CIMA AEMyPS <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
4. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med* 2018; 379: 2417-28.
5. Navid F, Christensen R, Inaba H, Li L, Chen Z, Cai X et al. Alternative formulations of sorafenib for use in children. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013; 60(10): 1642-1646.
6. Alonso Pérez L, Gomis Muñoz P, Ferrari Piquero JM. Dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos como forma segura de administración en unidades de hospitalización. *OFIL*. 2018; 28: 23-27.
7. Base de datos: InfoMep (Información para los profesionales sanitarios sobre medicamentos peligrosos). Año 2018. [Base de datos en Internet] [Fecha de acceso: 18 octubre 2021] Disponible en: <http://infomep.insbt.es/>



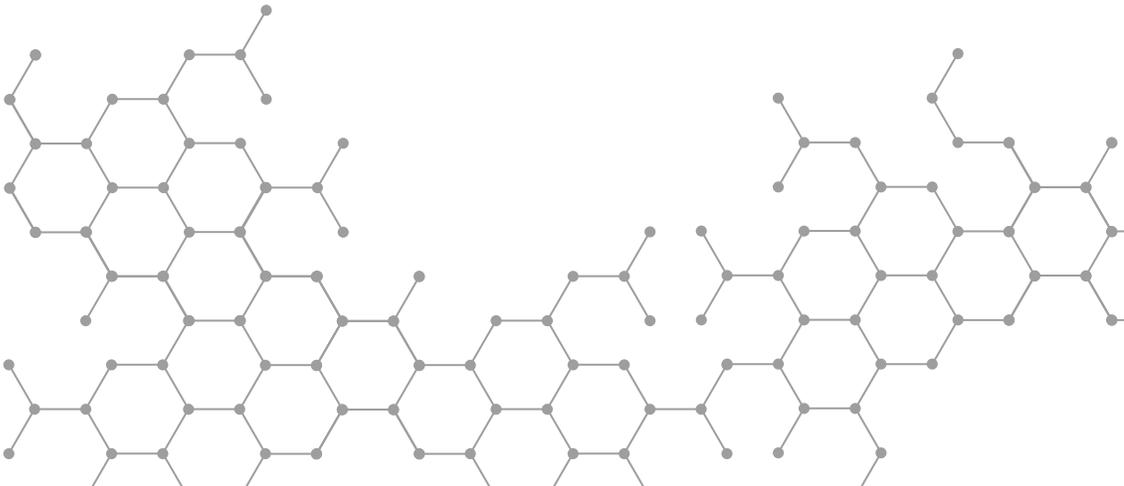
22 CASO
CLÍNICO

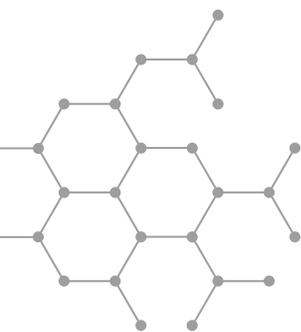
TRATAMIENTO CON FENITOÍNA
INTRAVENOSA DE CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS
REFRACTARIAS EN PACIENTE OBESO

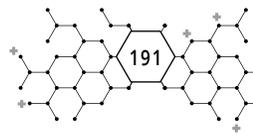
Autores: Carvajal Sánchez, M.A; Pacheco López, P.

Revisores: Titos Arcos, J.C; Manresa Ramón, N.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







22 CASO CLÍNICO

TRATAMIENTO CON FENITOÍNA INTRAVENOSA DE CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS REFRACTARIAS EN PACIENTE OBESO

Autores: Carvajal Sánchez, M.A; Pacheco López, P.

Revisores: Titos Arcos, J.C; Manresa Ramón, N.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

PALABRAS CLAVE: Fenitoína, epilepsia, obesidad, monitorización.

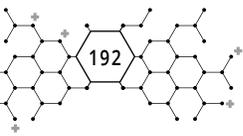
ASPECTOS ÉTICOS

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

En la actualidad se dispone de múltiples fármacos antiepilépticos (FAE). Cada uno de éstos presenta peculiaridades respecto a su dosificación, administración y monitorización farmacocinética.

A continuación se presenta el caso de un varón de 57 años intervenido de un glioblastoma parietal por Neurocirugía. El paciente ingresa por crisis tónico-clónicas que no remiten tras la administración de benzodiacepinas y de distintos FAE.



Dada esta situación, se prescribe fenitoína intravenosa. Desde el Servicio de Farmacia (SF) se valida el tratamiento, se corrige la velocidad de administración y se dan las instrucciones pertinentes al personal médico y de enfermería. Finalmente las crisis cesan y el paciente ingresa a cargo de Neurología con monitorización de niveles plasmáticos hasta el alta.

ANTECEDENTES

Varón de 57 años, independiente para ABVD, trasladado al Servicio de Urgencias (SU) por el 061 por cuadro de movimientos tónico-clónicos en extremidades derechas tras dos horas de evolución, sin pérdida de consciencia.

Como antecedentes personales de relevancia, en marzo de 2020 fue diagnosticado de glioblastoma parietal izquierdo grado IV tratado mediante resección aparentemente completa (R0) que recibió quimioterapia y radioterapia posterior hasta marzo de 2021. Clínicamente estable desde entonces.

Otras comorbilidades: Obesidad (peso 112 kg, 167 cm, IMC 40,2 kg/m²).

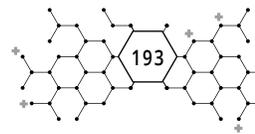
PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Exploración física: A su llegada al SU el paciente se encuentra consciente, orientado, con buen estado general, eupneico en reposo y constantes estables. A la exploración neurológica, el paciente presenta un Glasgow 15, lenguaje fluido, pupilas isocóricas y normorreactivas y resto de pares craneales presentes y simétricos. Como único hallazgo, presenta fuerza 4/5 en miembros derechos, con sensibilidad conservada y pruebas cerebelosas negativas.

-Pruebas complementarias:

Analítica de sangre: Bioquímica, hemograma, coagulación y gasometría normales.

Imagen: Se realiza TC de cráneo simple que se compara con el estudio previo postquirúrgico. En éste se objetiva encefalomalacia parietal izquierda relacionada con resección previa con mayor extensión de la alteración de la densidad del parénquima adyacente, que atribuyen a cambios post-tratamiento o a progresión tumoral. No se observan signos de lesión isquémica ni hemorrágica aguda.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Crisis focales motoras sin afectación del nivel de conciencia.
- Epilepsia estructural en paciente intervenido de glioblastoma.
- Posible recidiva tumoral.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico: levetiracetam 1000 mg 1-0-1, diazepam 5mg 0-0-1, clonazepam 0,5 mg 0-0-1.

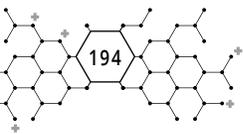
Dos horas antes de su llegada al SU, el paciente comienza con cuadro de movimientos tónico clónicos de extremidades derechas sin pérdida de conciencia, por lo que toma clonazepam 0,5 mg vía oral sin conseguir cese de la clínica. El SU extrahospitalario administra midazolam 6 mg y levetiracetam 500 mg iv, sin cese de crisis, procediendo al traslado hospitalario.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El paciente permanece en camas de observación del SU. Dos horas tras su llegada, presenta nuevamente crisis parciales similares a las previas (sin pérdida de conciencia). Se le administran tres rescates de 5 mg de diazepam iv y dexametasona 8mg iv. Además, se realiza interconsulta al Servicio de Neurocirugía que intervino al paciente, indicando lacosamida 100 mg iv . A pesar de ello, continúa con crisis parciales, decidiendose administrar midazolam 10mg iv e iniciar dosis de carga de 1000 mg de fenitoína iv.

Desde el Servicio de Farmacia (SF) se valida el tratamiento y se detectan errores en dicha prescripción, por lo que se contacta con el SU.

Tras la administración de fenitoína cesan las crisis. El paciente ingresa a cargo de Neurología y se instaura dosis de mantenimiento de fenitoína oral con control farmacocinético por el SF hasta el alta.



DISCUSIÓN

MANEJO DE LAS CRISIS:

La Guía de actuación en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (1) recomienda en las crisis comiciales agudas aplicar medidas de soporte y la posible administración de fenitoína (dosis de carga de 18 mg/kg) entre los FAE de elección. Esta dosis coincide con la de otras fuentes (2,3,4) que indican que la dosis de carga debe ser de 15-20 mg/kg. En el caso de pacientes obesos, esta dosis se debe basar en el "Peso Ajustado" (5).

La fenitoína es un medicamento considerado peligroso tipo 2 (6). Para su administración intravenosa, se recomienda abrir y manipular la ampolla en CSB IIb o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Si no fuera posible preparar en cabina, utilizar protección ocular y respiratoria.

DILUCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA DOSIS:

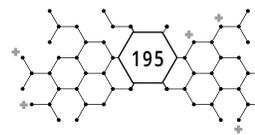
Para proteger al personal de enfermería en la administración de fenitoína, siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo del SF del Morales Mesguer (7), se envía un kit que contiene: los viales necesarios de fenitoína, un suero salino fisiológico (SSF) 0,9% de 100 mL con sistema luer-lock, una jeringa de 5 mL y las tres unidades del sistema de transferencia cerrado (adaptador al suero, vial y jeringa).

Respecto a su estabilidad, la fenitoína es un fármaco inestable en dilución. Se recomienda diluir la dosis exclusivamente en SSF 0,9% para obtener una concentración final de 1-10 mg/mL. Fuera de este rango de concentraciones puede precipitar.

ADMINISTRACIÓN:

La solución de fenitoína es estable durante 2 horas. La velocidad máxima a la que se debe administrar es 50 mg/min.

La fenitoína es un fármaco altamente alcalino, citado múltiples veces en estudios e informes sobre extravasación (8). Por ello, es recomendable lavar la vía con SSF 0,9% antes y después de la administración del tratamiento para evitar la irritación venosa local debida a la alcalinidad y disminuir la posibilidad de precipitación en el equipo.

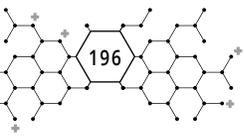


CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

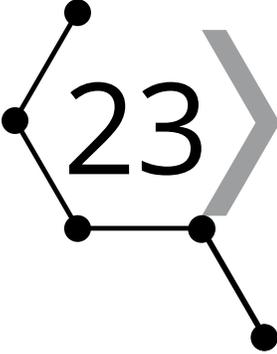
- Validación del tratamiento: indicación de prescripción del principio activo.
- Cálculo de dosis basada en el Peso Ajustado: Paciente obeso (peso real: 112 kg, 167 cm, IMC 40,2 kg/m²), Peso Ajustado=83 kg. Dosis de carga a 15 mg/kg: 1250 mg. Se decidió administrar una dosis inferior (1.000 mg) dados los múltiples FAE que ya había recibido el paciente.
- Modificación del volumen de suero del kit de fenitoína de 100 mL a 250 mL. La dosis prescrita de 1000 mg en 100 mL tendría una concentración final en el límite del rango de estabilidad (1-10 mg/mL). El aumento del volumen final asegura una mayor estabilidad.
- Corrección del tiempo de administración: Inicialmente la dosis de carga estaba prescrita como infusión continua de 24 horas. Dado que el fármaco es estable durante 2 horas, se indicó que se debía administrar a una velocidad de 6mL/min para finalizar la infusión en 40 minutos aproximadamente.
- Instrucción sobre el manejo de vía al personal de enfermería: lavado de vía con SSF 0,9% antes y después de la administración para disminuir el riesgo de irritación y precipitación.
- Monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos del paciente ingresado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Actuación en Urgencias. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. 5ª edición. 2018.
2. Ficha tecnica fenitoina accord 50 mg/ml solucion inyectable [Internet]. Aemps.es. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65303/FT_65303.html
3. Fenitoina [Internet]. Humv.es. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: http://www.humv.es/webfarma/Informacion_Medicamentos/Guia_admin_parent/M_78.htm
4. Fenitoína (Difenilhidantoína) [Internet]. Aeped.es. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/fenitoina-difenilhidantoina>



5. Boletín de información terapéutica: Dosificación de fármacos en pacientes obesos. Departamento de salud de la Generalitat de Catalunya. Vol. 24, num. 4. 2013.
6. Documento Técnico 87.1:16: "Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración". Instituto nacional de seguridad e Higiene del trabajo. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. 2016.
7. Revisión e implantación del circuito de medicamentos peligrosos en el Hospital Morales Meseguer (Murcia). Servicio de Farmacia. 2020.
8. Rao VK, Feldman PD, Dibbell DG. Extravasation Injury to the hand by intravenous phenytoin. J Neurosurg 1988;68(6):967-969.



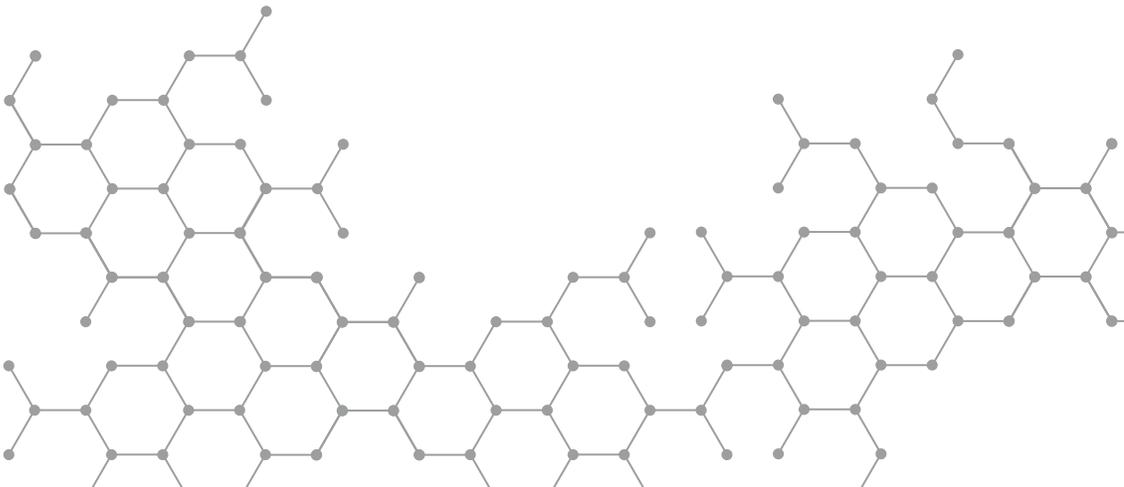
23 CASO CLÍNICO

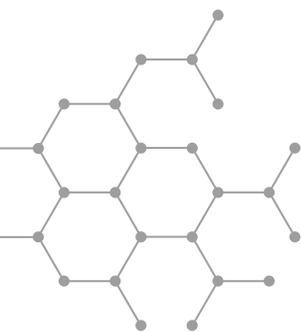
TRATAMIENTO CON GIVOSIRAN EN PACIENTE CON PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

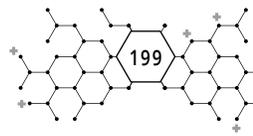
Autores: Martínez Ibáñez, M.A; Golnabi Dowlatshahi, F.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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







23 CASO CLÍNICO

TRATAMIENTO CON GIVOSIRAN EN PACIENTE CON PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Autores: Martínez Ibáñez, M.A; Golnabi Dowlatshahi, F.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

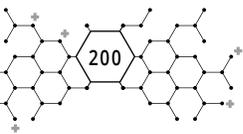
PALABRAS CLAVE: Porfobilinógeno, hemo, ARNip

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, 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

Mujer de 32 años diagnosticada de porfiria aguda intermitente (PAI) en junio de 2017 tras varias consultas en puerta de urgencias por crisis neurovegetativas, coincidiendo la mayoría de las mismas con el inicio de la menstruación. Fue tratada con hemina durante las mismas. En el transcurso de las crisis, la paciente desarrolló insuficiencia renal aguda, de leve a moderada. Tras varias crisis a pesar del tratamiento profiláctico con hemina, se decide en noviembre de 2020 el inicio de givosiran. Actualmente, la paciente se encuentra en tratamiento con givosiran con buena respuesta al mismo.



ANTECEDENTES

Mujer de 32 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Fumadora de 5 cigarrillos/día. No hábito enólico (desde el diagnóstico de la enfermedad). No hipertensión arterial. Ciclo menstrual de 24-26 días. No reproducción. Hiperprolactinemia. Su madre es portadora de la enfermedad, asintomática. Ningún otro familiar portador.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

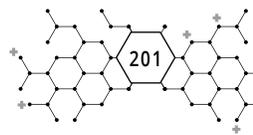
- Estudio genético: mutación en heterocigosis 669-698 en el gen HMBS (porfobilinógeno deaminasa).
- Porfobilinógeno en orina al diagnóstico: 4,51 mg [0-3,4 mg/24 horas]
- Ácido aminolevulínico en orina al diagnóstico: 1,12 mg [< 7 mg/24 horas]
- Porfobilinógeno en orina en julio/20: 1,49 mg
- Ácido aminolevulínico en orina en julio/20: 0,68 mg

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

- Porfiria aguda intermitente (PAI).

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Tratamiento con hemina intravenosa a dosis de 3mg/kg/día (156 mg) durante 4 días tras la instauración de las crisis.
- Tratamiento con suero glucosado hipertónico hasta mantenimiento de glucemia por encima de 100 mg/dl durante las crisis.
- Tratamiento con givosiran a 2,5 mg/kg (128 mg) por vía subcutánea una vez al mes, comenzando en noviembre de 2020.
- Tratamiento concomitante con Hidroxil B1-B6-B12

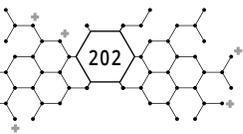


EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente desarrolló nueve crisis agudas de porfiria (CAP) desde el diagnóstico hasta el establecimiento del tratamiento con givosiran. Los principales síntomas de las mismas son el dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor de miembros inferiores y dolor a nivel renal izquierdo. Durante las mismas se realizaba tratamiento farmacológico con hemina y con perfusiones de suero glucosado. A pesar de esto, la evolución no fue buena y continuó con crisis cada pocos meses, colocándose un reservorio subcutáneo para la prevención de las mismas desde noviembre de 2017. Debido a esto, se inició tratamiento con givosiran subcutáneo, preparado en servicio de farmacia, en noviembre de 2020. Actualmente, se han administrado 9 dosis de givosiran no presentando la paciente ninguna crisis durante este tiempo. Como posibles efectos adversos atribuidos a givosiran se encuentran náuseas y sensación presincope. La evolución, por tanto, ha sido más que favorable con un control total de la enfermedad.

DISCUSIÓN

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad autosómica dominante debida al déficit de porfobilinógeno deaminasa. Aunque es una enfermedad multisistémica, se presenta más frecuentemente en forma de dolor abdominal y síntomas neurológicos o psiquiátricos. Además, tras una crisis aguda pueden quedar secuelas en forma de dolor neuropático, difíciles de resolver (1). Hasta hace poco, el único tratamiento efectivo para las crisis agudas y la prevención de las mismas era la administración de hemina, la cual suprime la actividad hepática de la ALA sintetasa impidiendo la síntesis de los compuestos tóxicos (2). Givosiran es un ARN pequeño de interferencia (ARNip) que degrada el ARN mensajero encargado de la síntesis de la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1 (ALAS1) en hepatocitos, disminuyendo los metabolitos intermediarios neurotóxicos ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) (3). Se administra una vez al mes, usándose como tratamiento preventivo ante las crisis (4). La autorización de este nuevo medicamento abre la puerta a un mejor control de las crisis provocadas por las porfirias hepáticas agudas, en especial por la PAI. Al ser un medicamento innovador y debido a su alto precio, el papel del servicio de farmacia en la gestión de compras y la preparación del medicamento en sala



blanca estéril es fundamental para la eficiencia del tratamiento, haciéndolo más accesible para los pacientes.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Gestión de compra del medicamento y custodia del mismo en el servicio de farmacia.
- Dosificación en campana de flujo laminar dentro de la sala blanca del servicio de farmacia para preservar la esterilidad del medicamento, haciendo más eficiente el tratamiento y, por tanto, más accesible para los pacientes.
- Evaluación de la eficacia y seguridad del mismo, así como de su coste/efectividad a la hora de su utilización en el ámbito hospitalario.
- Validación de la prescripción médica del medicamento, comprobando tanto dosis e intervalo terapéutico como vía de administración.

BIBLIOGRAFÍA

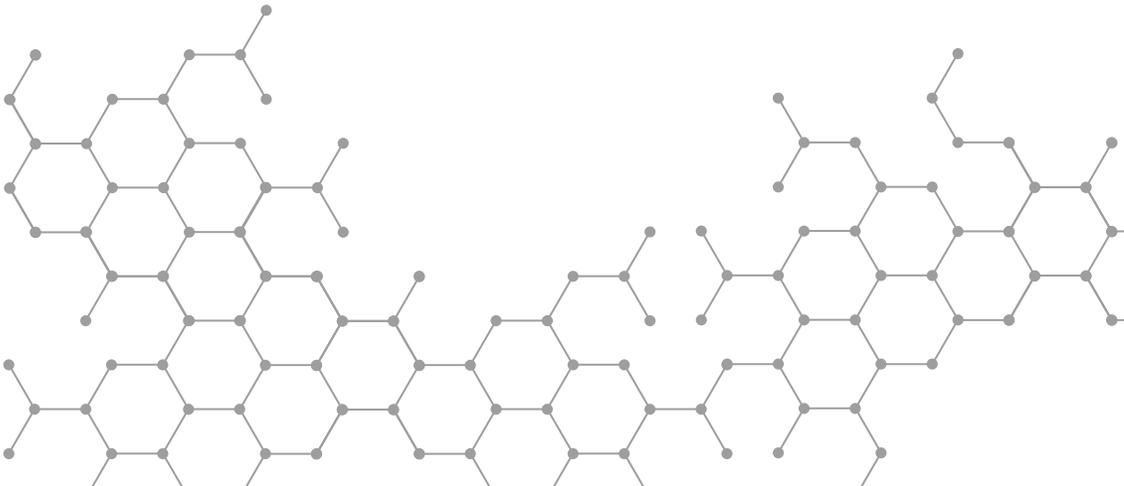
1. Raigal Martínez MY, Lledó Navarro JL, Raigal Martín JM, et al. Porfiria aguda intermitente y elevación crónica de las transaminasas. *Gastroenterol Hepatol*. 31(4):225-8. 2008.
2. Gázquez Sisteréa S, Luján Mavilab K, Chordá Ribelles J. La porfiria aguda intermitente, un problema diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol*. 33(6):436-439. 2010.
3. Ficha técnica Givlaari®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_es.pdf
4. Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *n engl j med* 382(24): 2289-2301. 2020.

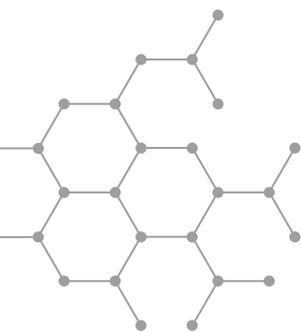


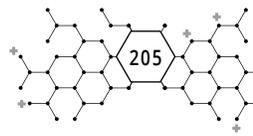
24 CASO CLÍNICO

MONITORIZACION DE ADALIMUMAB EN UVEITIS NO INFECCIOSA

Autores: Pastor Mondéjar, C; Martínez Soto, A.
Revisor/A: Iniesta Navalón, C.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.







MONITORIZACIÓN DE ADALIMUMAB EN UVEITIS NO INFECCIOSA

Autores: Pastor Mondéjar, C; Martínez Soto, A.

Revisor/A: Iniesta Navalón, C.

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

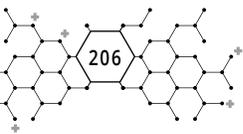
PALABRAS CLAVE: Bacteriemia, vancomicina, catéter

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

Varón que consulta por pérdida de la visión, que tras ingreso fue diagnosticado de uveitis bilateral y focos de necrosis retiniana que requirió ingresos posteriores. Tras recibir varios tratamientos sin estabilidad de la clínica y progresión se inicia tratamiento con adalimumab. En seguimiento estrecho por oftalmología y MI, así como administración de ADA presencial en consulta de farmacia, requiriendo ajuste de dosis por no alcanzar concentraciones óptimas, así como modificación de la medicación de base (inmunosupresores, corticoides). Tras reinicio del fármaco por retirada y concentraciones indetectables sin anticuerpos, se produjo pérdida de respuesta a pesar de buena respuesta farmacocinética, por lo que se decidió cambiar a certolizumab como indicación fuera de ficha técnica.



ANTECEDENTES

Varón de 32 años diagnosticado en 2018 de uveítis posterior bilateral con neurorretinitis y focos de necrosis retiniana con seguimiento estrecho por MI y Oftalmología. Requirió ingreso en varias ocasiones por persistencia de la clínica, recibiendo bolos de metilprednisolona, corticoides intravítreos, rituximab, fos-carnet y ganciclovir intravítreo a lo largo de las hospitalizaciones. Último ingreso en agosto de 2019, donde al alta se pauta MTX tras descarte de linfoma ocular.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Pruebas de imagen

- Mes +13: inflamación peripapilar superior en OD
- Rx tórax (mes +13): sin signos patológicos.

Bioquímica

En la tabla 1 se recogen los parámetros analíticos previos al inicio de adalimumab (mes 0) y los previos a la reintroducción del mismo tras su interrupción (mes 13).

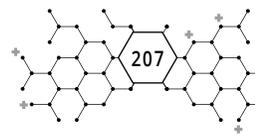
Parámetro	Previo inicio de adalimumab (mes 0)	Post interrupción de adalimumab (mes +13)
Leucocitos ($4-11 \times 10^3/uL$)	4,4	6,9
Linfocitos ($4-7 \times 10^3/uL$)	0,8	0,4
Neutrófilos ($2-7 \times 10^3/uL$)	2,8	6,3
PCR (< 0,5 mg/dL)	<0,4	1,7
Quantiferon	Negativo	-

Tabla 1. Bioquímica.

Microbiología (mes 0)

- Serología para VHC, VHB, VIH negativa.

Las concentraciones de adalimumab, así como detección de anticuerpos se recogen en la tabla 2. Como concentraciones óptimas de adalimumab en uveítis se consideró un valor superior a $> 8mcg/ml$.



Adalimumab (C valle > 8mcg/ml para uveitis):

Mes	Cvalle (mcg/ml)
+6	7,0
+8	16,4
+15	<0,25, AC anti- ADA indetectables
+15	0,58 AC anti-ADA indetectables
+ 16	5,08
+17	13,7

Tabla 2. Concentraciones de fármacos.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Diagnóstico principal:

- Uveítis posterior bilateral con neurorretinitis y focos de necrosis retiniana.

Diagnóstico secundario:

- Herpes zoster oftálmico
- Linfoma ocular a descartar

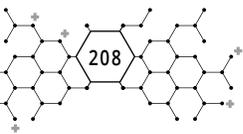
HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Crónico (mes 0): MTX 12,5mg/sem, colecalcifediol 0,266mg/15días, omeprazol 40mg/24h, clotrimoxazol 160/80mg LMV, valaciclovir 500mg/12h

La historia farmacoterapéutica se recoge en la Tabla 3:

Mes	
+6	Intensificación ADA 40mg/10 días
+7	Aumenta MTX a 25mg/sem y ADA a 40mg/7días
+8	Cambio ADA a 40mg/10 días. Cambio MTX por ciclosporina 50mg/12h
+11	Se suspende ADA. Ciclosporina 150mg/24h
+13	Reintroducción de ADA con 40mg/10días. Hidroxicloroquina 200mg.
+15	Intensificación ADA a 80mg/7días. Anticuerpos anti-ADA indetectables
+17	Cambio de ADA a 40mg/10días

Tabla 3. Historia farmacoterapéutica.

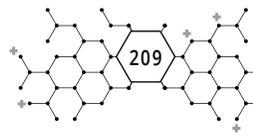


EVOLUCIÓN CLÍNICA

Paciente diagnosticado de uveítis (2018) que en último ingreso inicia ADA y se aumenta MTX. Muestra estabilidad clínica, pero (mes +6) se observa actividad inflamatoria en AO, y se solicitan Cs de ADA, intensificándose a 40mg/10días. Progresivo empeoramiento (mes +7), se aumenta ADA (40mg/7días) y MTX a 25mg por oftalmología. En Cs de control, se desintensifica ADA, se cambia MTX por ciclosporina y dexametasona intravítrea. Estabilidad clínica (mes +11), oftalmología retira ADA y en mes +13 el paciente acude por astenia y artritis, se observa inflamación en OD, y MI inicia hidroxiclороquina y reintroduce ADA con pauta de 40mg/10 días. Buena evolución (mes +15), pero Cs y AC anti-ADA indetectables, intensificando a 80mg/7días hasta obtener Cs en rango (mes +17), con estabilidad en el decrecimiento de la actividad inflamatoria y se desintensifica. Persiste espesor de capas internas mayor a las previas (mes +19), y se solicita certolizumab a la CRFT (sin datos a la fecha de este caso).

DISCUSIÓN

La uveítis inflamatoria no infecciosa (UNI) es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la inflamación intraocular. Pueden estar asociadas a enfermedades sistémicas autoinmunes o síndromes de causa desconocida, representando hasta el 10% de los casos de ceguera. El tratamiento se basa en el control de la inflamación con glucocorticoides tanto locales como sistémicos. Los inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos y otros agentes citotóxicos se usan en tratamiento combinado como fármacos de segunda y tercera línea, quedando los biológicos para casos progresivos y refractarios de UNI. Dentro de los fármacos biológicos, adalimumab es el único con indicación en ficha técnica para dicha patología. La monitorización farmacocinética de anti-TNF es una herramienta para optimizar el tratamiento de dichos fármacos, asegurando concentración óptimas y disminuyendo el riesgo de desarrollo de AC anti-fármaco, así como el subsecuente fallo secundario. El rango terapéutico de adalimumab en uveítis no está totalmente establecido, aunque en la bibliografía encontramos que concentraciones superiores a 8mcg/ml se relacionan con buena eficacia. En un escenario de Cs infraterapéuticas (indetectables) y AC anti-ADA indetectables, la intensificación del anti-TNF es una



estrategia a seguir para alcanzar concentraciones óptimas, bien acortando el intervalo terapéutico o aumentando dosis. Así ocurrió en nuestro caso, en el cual además, el paciente acudía de forma presencial a la consulta de farmacia de pacientes externos de enfermedades inmunomediadas (IMID) para administración del mismo. A pesar de ello, no se consiguió una respuesta clínica adecuada tras la reintroducción del fármaco, posiblemente debido a un fallo secundario tras la interrupción del mismo.

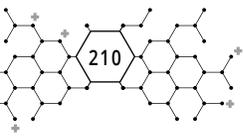
Por otro lado, se decide cambio a certolizumab como fuera de ficha técnica, ya que tras revisión de la bibliografía disponible, muestra mejores resultados que otros anti-TNF.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

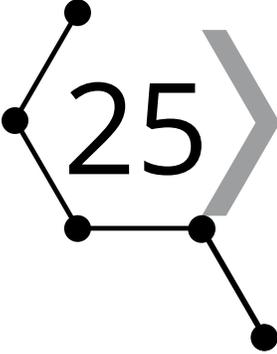
- Entrevista clínica con el paciente en la consulta de farmacia pacientes externos de enfermedades inmunomediadas.
- Revisión de las interacciones farmacológicas del tratamiento crónico.
- Seguimiento en consulta de pacientes externos de IMID junto con el personal de enfermería en la educación en la administración, así como extracción sanguínea para la determinación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y/o desarrollo de anticuerpos.
- Optimizar el tratamiento de adalimumab en función de los niveles en sangre del fármaco y la clínica del paciente, realizando un seguimiento por parte de farmacia con la extracción de niveles periódicos tras modificación de pauta en colaboración con el medico prescriptor.
- Colaboración con el medico prescriptor en la toma decisiones del ajuste de adalimumab tras monitorización de las concentraciones plasmáticas.
- Elaboración de informe de solicitud de uso de medicamento fuera de ficha técnica tras revisión de la bibliografía disponible para enviar a la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol.* 2016;7(4):289-300.



2. J.M. Paredes, E. Moreno-Osset. Manejo práctico de la intensificación del tratamiento biológico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2014; 15:96-103
3. Miguel Cordero-Coma, Sara Calleja-Antolín, Irene Garzo-García, Ana M. Nuñez-Garnés, Carolina Álvarez-Castro, Manuel Franco-Benito, Jose G. Ruiz de Morales, Adalimumab for Treatment of Noninfectious Uveitis: Immunogenicity and Clinical Relevance of Measuring Serum Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Ophthalmology*. 2017; 123: 2618-2625.
4. James T Rosenbaum, MD. Uveitis Treatment. Uptodate. 2021
5. Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology* 2020.
6. J.L Martin-Varillas, V. Calvo-Rio, L. Sanchez-Bilbao, I. Gonzalez-Mazon et al. Certolizumab therapy in refractory uveitis due to immune-mediated inflammatory diseases (IMID). Multicenter study of 39 patients. 2020. 6367.
7. G.m. Tosi, J. Sota, A. Vitale, D. Rigante, G. Emmi et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019. 37:680-683.



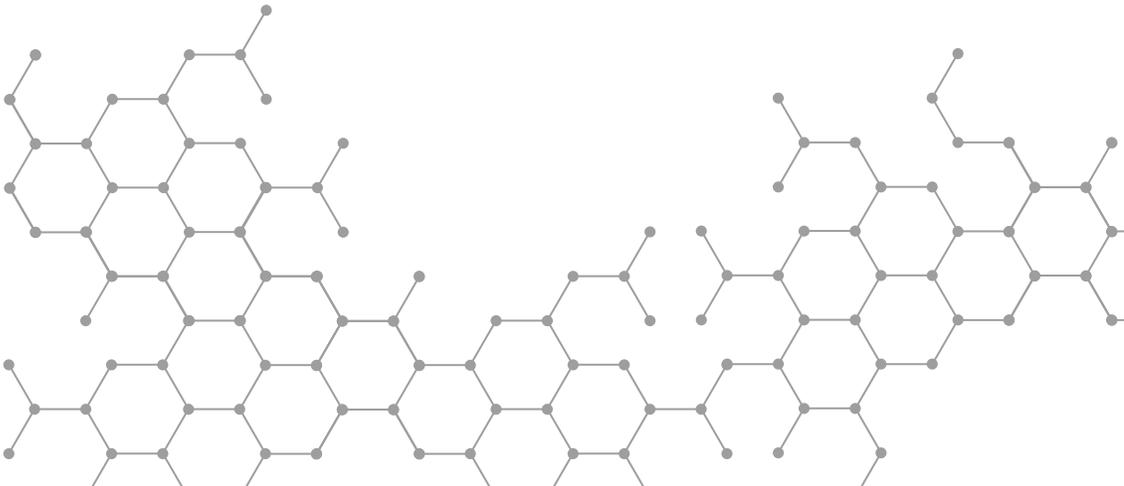
25 CASO
CLÍNICO

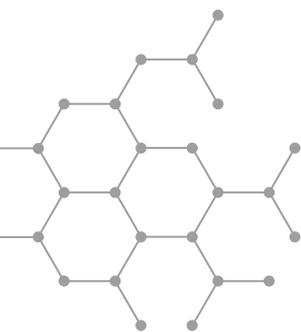
REACCIÓN PUSTULAR PARADÓJICA POR
ETANERCEPT Y ADALIMUMAB EN PACIENTE
CON SÍNDROME DE HIPEROSTOSIS
ADQUIRIDO INCOMPLETO CONTROLADO
CON SECUKINUMAB

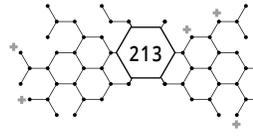
Autores: Golnabi Dowlatshahi, F; Martínez Ibáñez, M.A.

Revisor/a: Mancebo González, A.

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







REACCIÓN PUSTULAR PARADÓJICA POR ETANERCEPT Y ADALIMUMAB EN PACIENTE CON SÍNDROME DE HIPEROSTOSIS ADQUIRIDO INCOMPLETO CONTROLADO CON SECUKINUMAB

Autores: Golnabi Dowlatshahi, F; Martínez Ibáñez, M.A.

Revisor/a: Mancebo González, A.

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

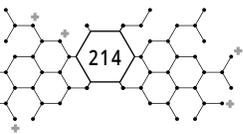
PALABRAS CLAVE: Etanercept, adalimumab, secukinumab, síndrome SAPHO

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 diagnosticada de síndrome de hiperostosis adquirido (SAPHO) incompleto con pustulosis palmoplantar e hiperostosis esternoclavicular. Al fracasar al tratamiento inicial, se le solicita como un uso de fuera de ficha técnica etanercept. Este le provoca una reacción pustular paradójica por lo que se



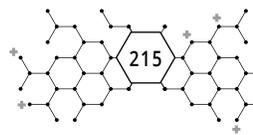
solicita del mismo modo adalimumab. La paciente no refiere mejoría e incluso persiste la reacción pustular, por lo que se pide que se valore el uso de secukinumab como otro uso de fuera de ficha técnica, con el objetivo de controlar tanto las manifestaciones osteoarticulares como las cutáneas. Actualmente en tratamiento con secukinumab.

ANTECEDENTES

Mujer de 53 años, trabajadora social, sin alergias medicamentosas conocidas, normotensa, no diabética, fumadora y bebedora activa. Madre fallecida por mieloma múltiple. A sus 25 años fue tratada por tuberculosis latente durante 6 meses por contacto con su hermana diagnosticada de tuberculosis pulmonar. Diagnosticada de osteoporosis densitométrica en tratamiento con suplementos de calcio y de vitamina D. Presenta poliartropatía con hernias discales L4-L5 y L5-S1 con afectación foraminal izquierda, rechazando la cirugía por mejoría del dolor con analgésicos.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

En noviembre del 2019 la paciente refirió dolor lumbar y costoclavicular de características inflamatorias (2/10 en escala visual analógica para el dolor (EVA) con tumefacción de articulaciones costocondrales y escasas pústulas en cuero cabelludo, pecho y labios vaginales. En diciembre se apreciaron lesiones pustulosas palmoplantares y se intensificaron los dolores articulares. En enero del 2020 la exploración física general fue normal y en gammagrafía ósea se apreció hipercaptación atípica del trazador en manubrio, articulación esternoclavicular izquierda, en parietal derecho y en cuerpos vertebrales L4-L5 y L5-S1. En febrero del 2020, en analítica, destacó factor reumatoide menor de 10 U/mL (2,4 - 14 U/mL), una VSG de 30 mm/h (< 20 mm/h en mujeres) y una PCR de 4 mg/dL (< 0,5 mg/dL). En próximas analíticas, los valores de PCR fluctuaron entre 0,24 y 0,9 mg/dL, obteniéndose un pico de 1,33 mg/dL en septiembre del 2021. Los valores de VSG variaron entre 6 y 21 mm/h.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

— Síndrome SAPHO incompleto con pustulosis palmoplantar e hiperostosis esternoclavicular.

DIAGNÓSTICO SECUNDARIO:

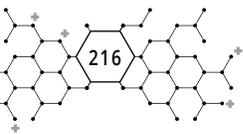
— Lumbociatalgia izquierda.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

La paciente llevaba pautado AINES, colchicina, metotrexato (MTX) sc, corticoides y benzodiacepinas, mejorando sustancialmente el dolor lumbar y el de la articulación esternoclavicular izquierda, la pustulosis y el valor de la PCR. Se pautaron tanto etanercept como adalimumab pero presentó reacción pustular paradójica con ambos, decidiéndose el tratamiento con secukinumab, con el que se encuentra actualmente. Los tres fármacos biológicos se tramitaron como un uso de fuera de ficha técnica.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

En marzo del 2021, después de varios controles y cambios en la medicación (como la suspensión de MTX), presentó brote pustuloso en las palmas junto con dolor lumbar y esternoclavicular (4/10 en EVA), decidiéndose tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) etanercept 25 mg sc dos días/semana. En junio, y después de tres semanas de tratamiento, mejoró el dolor lumbar (2/10 en EVA) y esternoclavicular (3/10) pero empeoró la pustulosis, volviéndose intensa y generalizada en julio (zona abdominal, brazos, cuero cabelludo). Se pautaron bolos de esteroides mejorando el cuadro pustuloso pero empeorando el dolor general. Se decidió cambiar a adalimumab 40 mg sc/2 semanas junto con isotretinoína. En octubre persistía la respuesta inflamatoria cutánea paradójica junto con dolor generalizado, catalogándose como brote moderado. Ante esta situación se solicitó secukinumab 300 mg sc mensual presentando como reacción adversa prurito y xeroftalmia. Actualmente sigue con secukinumab.



DISCUSIÓN

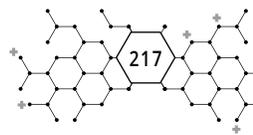
El síndrome SAPHO es un trastorno crónico poco común de tipo inflamatorio de los huesos, de las articulaciones y de la piel que se caracteriza por sinovitis, osteítis, hiperostosis y entesitis, típicamente con dolor, hinchazón y sensibilidad en las áreas afectadas, entre ellas la pared torácica anterior, la articulación sacroilíaca, la columna vertebral y las articulaciones medianas y/o grandes de las extremidades inferiores. Las manifestaciones cutáneas incluyen acné grave, hidradenitis supurativa, pustulosis palmoplantar y pioderma gangrenoso (1,2).

Si el síndrome es leve, la terapia se basa en AINES a dosis antiinflamatorias y/o glucocorticoides orales. Si no hay respuesta y no existe afectación axial, se propondría metotrexato que podría combinarse con un retinoide oral (1,3). Con enfermedad axial resistente a AINES, se prefiere el uso de anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab) en lugar de MTX, respaldado por una serie de casos que describen el uso efectivo de esta terapia biológica (4). Las terapias anti-IL-12/23 o anti-IL-17 (ustekinumab, ixekizumab, secukinumab) también pueden ser beneficiosas (5).

El uso de los anti-TNF tienen como efectos secundarios nuevas formas o cambios en el patrón de las lesiones de la psoriasis o, incluso, empeoramiento de los síntomas. Este fenómeno se denomina psoriasis paradójica. Ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes que usan estos medicamentos. Las formas clínicas descritas con mayor frecuencia son la psoriasis pustulosa palmoplantar seguida de la psoriasis en placas y la psoriasis en gotas (6). El manejo práctico inicial ante esta reacción sería la de realizar una anamnesis detallada y, en función de si se trata de una psoriasis de novo, un caso de eritrodermia psoriásica o un cambio de morfología, se procede de forma diferente. En caso de una reacción pustular paradójica psoriásica se debería sustituir por otro fármaco con otro mecanismo de acción diferente como puede ser ustekinumab o secukinumab (7).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Evaluación del uso de etanercept, adalimumab y secukinumab en la paciente.
- Elaboración de las distintas solicitudes de tratamiento con una indicación no incluida en la ficha técnica de estos tres fármacos para que lo evalúen tanto

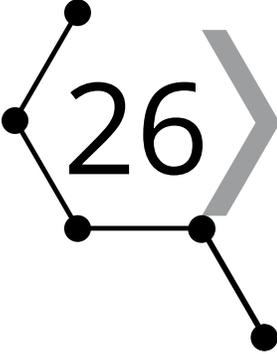


la dirección médica del hospital como la comisión regional de farmacia, incluyendo la evidencia científica que respalda su uso en este síndrome.

- Atención farmacéutica para explicar y aclarar cualquier duda que exista en el uso racional de los tres fármacos biológicos, incluyendo forma de administración, posibles interacciones medicamentosas, información de posibles reacciones adversas y su correspondiente posología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merola JF. SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome - UpToDate [Internet]. [Citado 27 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/sapho-synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis-syndrome?search=sapho&source=search_result&selectedTitle=1~20&usage_type=default&display_rank=1
2. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop*. 2015 Feb;9(1):19-27.
3. Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, Couderc M, Mathieu S, Malochet-Guinamand S, Soubrier M, Dubost JJ. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients. *J Rheumatol*. 2015 Feb;42(2):329-34.
4. Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE, Morel J, Sibilia J, Combe B. Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome. *J Rheumatol*. 2010 Aug 1;37(8):1699-704.
5. Wendling D, Aubin F, Verhoeven F, Prati C. IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. *Joint Bone Spine*. 2017 Dec;84(6):733-735.
6. Vasconcellos JB, Pereira DD, Vargas TJ, Levy RA, Pinheiro GD, Cursi ÍB. Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis. *An Bras Dermatol*. 2016 Sep-Oct;91(5 suppl 1):137-139.
7. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de octubre de 2014;105(8):752-61.



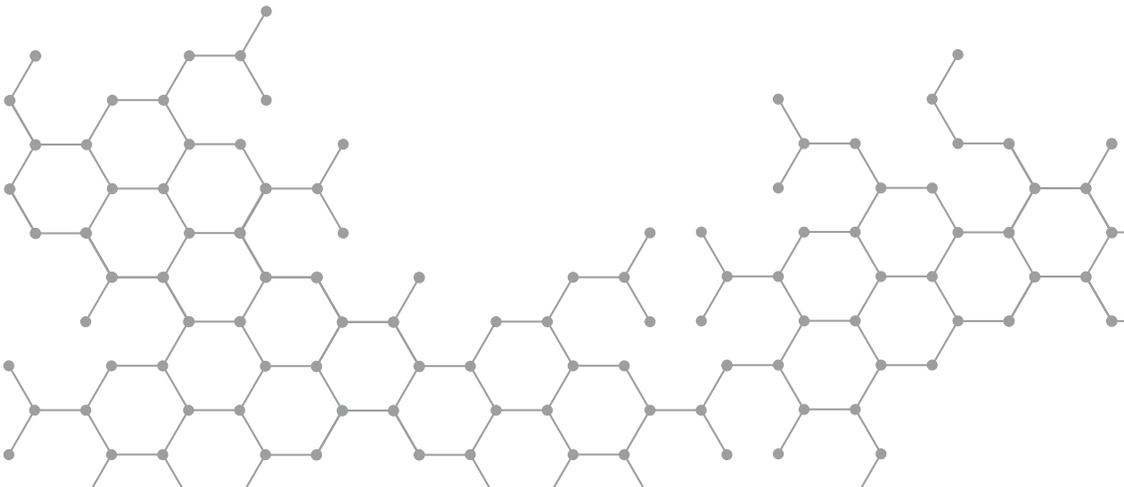
26 > CASO
CLÍNICO

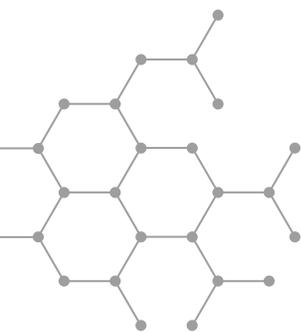
TRATAMIENTO CON MEPOLIZUMAB EN
GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON
POLIANGITIS

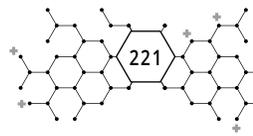
Autores: Ibáñez Caturla, J; Sánchez Hernández, M.

Revisor/a: Nájera Perez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







26 CASO CLÍNICO

TRATAMIENTO CON MEPOLIZUMAB EN GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGITIS

Autores: Ibáñez Caturla, J; Sánchez Hernández, M.

Revisor/a: Nájera Perez, M.D.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

PALABRAS CLAVE: mepolizumab, fuera de indicacion, granulomatosis eosinofílica con poliangitis, Churg-Strauss

ASPECTOS ÉTICOS

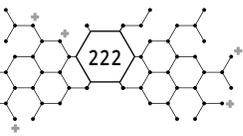
Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo 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

Presentamos el caso de una mujer con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis tratada exitosamente con Mepolizumab.

ANTECEDENTES

Mujer de 59 años. Fumadora. HTA, DLP, obesidad, rinosinusitis, esofagitis, Esteatosis.



Debut por miocarditis que se presenta en forma de dolor torácico atípico con elevación troponinas, destacando en la analítica eosinofilia, RFA y NT-proBNP elevados. Descartándose síndrome coronario, y desarrollando progresiva edematización y disnea, que requirió control con altas dosis de corticoides y diuréticos. En sucesivas consultas, persiste empeoramiento del estado general, presentando astenia intensa y congestión generalizada, con edemas en MMII y MMSS, molestias gástricas, náuseas, hipoTA y disnea.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Valores de creatinina y función renal en suero y orina de 24h: normales.

RM cardíaca: Miopericarditis de segmentos inferiores y laterales. Volúmenes de VI y FEVI normales.

					Intervalo de normalidad
Troponina I H.S. (ng/L)	221	440	4964	7193	2 - 37
Panel de autoinmunes (antiDNA, ANOES, ANCAs, ENAs, PL-7, PL-12, Ej, SRP, Mi-2, MDA-5, TIF1-g, Ku, PM-Scl, Ro52)	Negativo				
ANA	1/320				

Tabla 1. Perfil autoinmunitario.

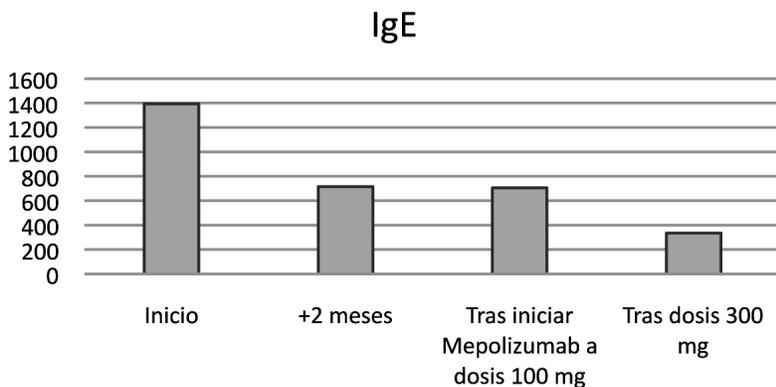


Figura 1. Valores de IgE.

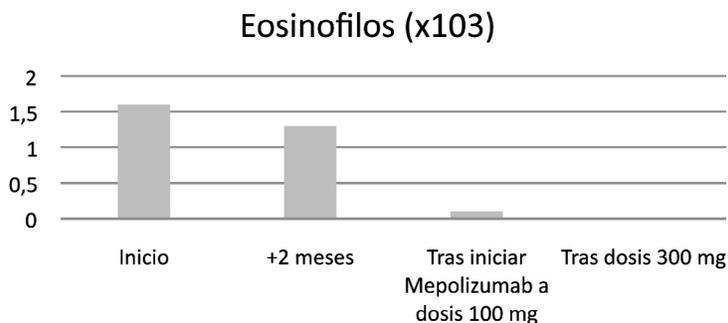
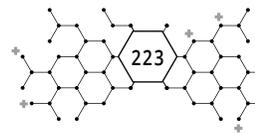


Figura 2. Valores de eosinófilos.

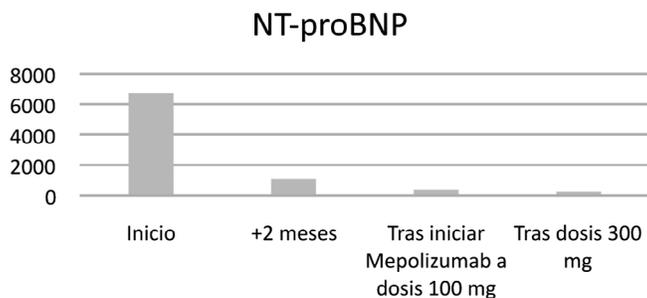


Figura 3. Valor del péptido natriurético.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

— Granulomatosis eosinofílica con poliangitis

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

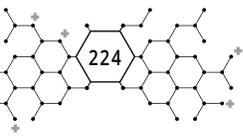
Tratamiento basal:

Bromuro de ipratropio inhalado

Budesonida nasal

Hidroferol

Bromazepam 1,5 mg



Omeprazol 40 mg

Tafluprost colirio 15 mcg/ml

Fluticasona/Umeclidinio/Vilanterol 92/55/22 mcg 1 cada 24 horas,

Salbutamol inhalado si precisa

Tras primer ingreso

Prednisona 15 mg cada 24h

Furosemida 40 mg DE-CO

Bisoprolol 5 mg DE-CE

Ivabradina 5 mg 1 comprimido en desayuno y cena

Almagato 1 g cada 8h

+4 meses: Mepolizumab 100 mg cada 4 semanas

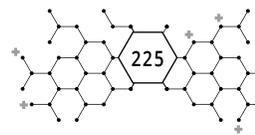
+7 meses: Mepolizumab 300 mg cada 4 semanas

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Dada la clínica de edemas, asma grave, eosinofilia con aumento de IgE y rinosinusitis, se sospecha de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss). Debido a la sospecha clínica se comienza el tratamiento con Mepolizumab a la dosis de 100 mg mensual, con la indicación de asma eosinofílica refractaria grave.

Tras iniciar este fármaco, mejoría del asma con mejor control de las crisis de disnea, persistiendo sin embargo mal estado basal con edematización generalizada, consumo diario de corticoides. Por este motivo, se solicita a la CRFT como fuera de ficha técnica el empleo de dosis de Mepolizumab a 300 mg cada 4 semanas (1).

Con esta pauta, la paciente no ha presentado nuevas crisis de disnea, ha disminuido el uso de inhaladores de rescate y presenta una mejoría subjetiva y de la tumefacción congestiva. Los valores de pruebas de función hepática, renal y NT-proBNP se han mantenido en intervalos de normalidad desde el inicio del tratamiento (figura 1, 2 y 3).



DISCUSIÓN

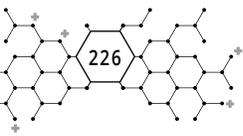
La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis o GEPA (anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss) se caracteriza por la aparición de asma, sinusitis, infiltrados pulmonares, neuropatía y vasculitis eosinofílica de uno o más órganos. Los eosinófilos inducen efectos patogénicos mediante la infiltración tisular y vascular y la inducción de inflamación por múltiples mediadores (2). La enfermedad multiorgánica puede manifestarse durante el curso de la enfermedad en forma de pérdida de peso, fiebre, mialgias, artralgias, compromiso de la piel, opacidades pulmonares, miocardiopatía, enfermedad renal y compromiso gastrointestinal. La edad media al diagnóstico es de 50 años, y la incidencia es baja (5/100.000). Los glucocorticoides constituyen la piedra angular del tratamiento, pero un número importante de pacientes no tienen una respuesta suficiente a los glucocorticoides y las recaídas son comunes. Dado que las recaídas recurrentes ponen al paciente en riesgo de daño tisular u orgánico permanente, los agentes inmunosupresores se usan para inducir y mantener la remisión, a pesar de la escasez de evidencia que respalde su eficacia en este contexto. En pacientes con afectación multiorgánica severa, el consenso indica iniciar tratamiento con ciclofosfamida; otros como azatioprina o metotrexato se utilizan en la práctica clínica (4).

Dado que la interleuquina-5 regula la proliferación, maduración y diferenciación de los eosinófilos y está aumentada en pacientes con GEPA, se observó que la terapia con mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-5, a altas dosis, era una posible opción terapéutica en estos pacientes. Esta indicación ya ha sido aprobada en ficha técnica y se encuentra actualmente pendiente de financiación en España (5).

No obstante, en el ensayo hasta un 56% de los pacientes no alcanzaron los objetivos terapéuticos con mepolizumab (1). Dada los efectos del uso crónico de corticoides, existe la necesidad terapéutica de desarrollar otras terapias.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

— Elaboración de informes para su aprobación por la Dirección médica y Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.



- Seguimiento del paciente y dispensación mensual del fármaco por las consultas externas, así como monitorización de reacciones adversas al fármaco, interacciones y adherencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1921-1932.
2. Apoita-Sanz M et al. Granulomatosis with Poliangeitis (Wegener's Granulomatosis): Orofacial Manifestations. Systematic Review and Case Report. *Oral Health Prev Dent*. 2020 Oct 27;18(1):929-943. doi: 10.3290/j.ohpd.a45433. PMID: 33215484.
3. Groh M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015 Sep;26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022. Epub 2015 May 9. PMID: 25971154.
4. Talmadge E. Treatment and prognosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Disponible en UpToDate [Internet [citado 2022 Feb 27]: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss?search=churg%20strauss&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
5. Ficha técnica del medicamento Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada. CN: 726685 Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043003/FT_1151043003.html



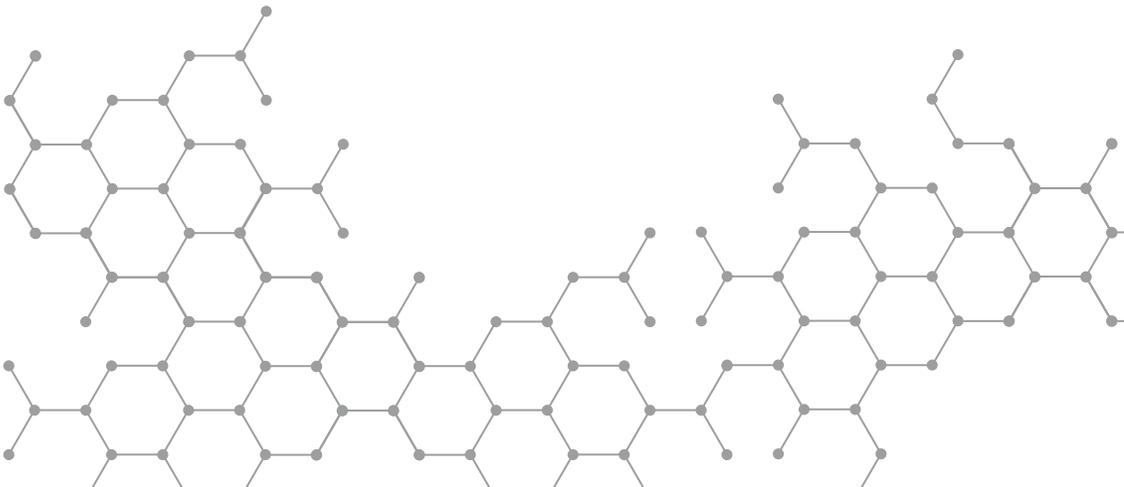
27 CASO CLÍNICO

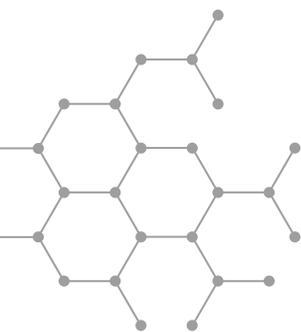
RECHAZO CELULAR AGUDO CORTICORRESISTENTE EN PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO

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

Revisor/a: Blázquez Álvarez, M.J.

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





RECHAZO CELULAR AGUDO CORTICORRESISTENTE EN PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO

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

Revisor/a: Blázquez Álvarez, M.J.

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

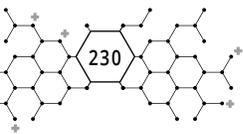
PALABRAS CLAVE: Trasplante cardíaco, rechazo celular, inmunosupresión, infecciones en trasplante

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

Varon de 65 años, con diagnóstico de miocardiopatía de fenotipo mixto: hipertrófica-dilatada y disfunción sistólica severa. HTA, DM-2, dislipemia. Se incluye en lista de espera prequirúrgica de trasplante cardíaco y se interviene en octubre 2021. A los pocos meses posteriores al trasplante presenta rechazo celular agudo analítico (elevación de NT-proBNP). Varias infecciones por microorganismos y una pancitopenia severa secundaria al tratamiento con tacrolimus en concomitancia con voriconazol resultaron en un mal pronóstico y éxitus.



ANTECEDENTES

Sin antecedentes familiares de cardiopatía, muerte súbita ni reacciones adversas a medicamentos.

Antecedentes personales: HTA, DM-2 y dislipemia. Miocardiopatía con fenotipo mixto: hipertrófica-dilatada. Disfunción sistólica severa. Implante de DAI en prevención primaria. Insuficiencia mitral funcional moderada-severa. PSAP 45 mmHg.

Sin hábitos tóxicos y en situación activa e independiente para la vida diaria. Escala NYHA III.

Otras patologías: litiasis renal múltiple bilateral.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS:

TA: 105/70 mmHg. ECG: ritmo sinusal a 90 lpm. FEVI 28%. Auscultación cardíaca: ritmo con soplo de insuficiencia mitral. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular normal sin estertores. Analítica de ingreso: creatinina 1,4 mg/dL; Hemoglobina 13,0 g/dL; CrCl 54,25 mL/min. Ingurgitación yugular con la presencia de edemas.

Antígeno de Galactomano positivo. Hemocultivo: aislamiento estafilococo coagulasa negativo.

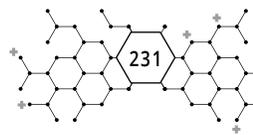
Analítica: Hemoglobina 8,5 g/dL, hematocrito 24,2%, VCM 88,9 fL, plaquetas $6,0 \cdot 10^3/uL$, leucocitos $1,72 \cdot 10^3/uL$.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Trasplante cardíaco ortotópico con técnica bicava. Rechazo celular agudo (analítico) grado 2. Injerto normofuncionante.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Valsartan, eplerenona, bisoprolol, furosemida, metformina/dapagliflozina, omeprazol, atorvastatina, febuxostat, tamsulosina, clortalidona, bumetanida,



voriconazol, prednisona, tacrolimus, trimetoprim/sulfametoxazol, valganciclovir, micofenolato de mofetilo.

Medidas no farmacológicas: abstención absoluta de tabaco, ejercicio 4-5 días por semana, control y seguimiento de analíticas de manera periódica, se recomienda vacunación antigripal y antineumocócica.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

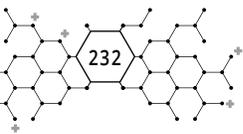
Paciente con empeoramiento acusado de la función cardíaca desde los últimos meses que ingresó de manera urgente para la realización de cirugía de trasplante cardíaco. La evolución tras la cirugía fue favorable, con ritmo sinusal y como única incidencia destacable la presencia de un rechazo celular agudo analítico (elevación de NT-proBNP) con posible relación a no haber alcanzado niveles de IS suficientes. Al paciente se le administraron 3 bolos de metilprednisolona y se ajustó inmunosupresión, siendo alta con unos niveles de tacrolimus de 21 ng/mL (rango normal 10-20 ng/mL). En la primera consulta externa pasado un mes de la cirugía, se evidencia una FEVI de 40% tras el ETT y se decide reingreso. Tras la realización de pruebas complementarias durante su estancia se diagnosticaron varias complicaciones como una aspergilosis pulmonar invasiva y un shock séptico por infección por *Klebsiella pneumoniae* BLEE. Además se produjo una pancitopenia severa secundaria a niveles altos de IS.

DISCUSIÓN

El TC es el tratamiento de elección para muchos pacientes que presentan estadios avanzados de cardiopatía, que han agotado todas las posibilidades terapéuticas sin mejorar su calidad de vida y sin contraindicación alguna de la cirugía ni de la posterior IS (1).

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

El tratamiento con inmunosupresores ha cambiado mucho a lo largo de los años. En España los datos de la primera década del siglo XX nos muestran un pre-



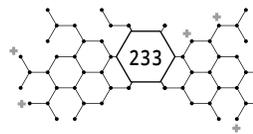
dominante uso de Tacrólimus sobre Ciclosporina (limitado solo a RA de tacrólimus) en cuanto a inhibidores de la calcineurina. Esta diferencia se hace más pronunciada en la actualidad. Como antiproliferativos el uso es prácticamente restringido a mifofenolato sobre azatioprina y un uso prácticamente nulo de los inhibidores de la m-TOR (rapamicina y everolimus). El tratamiento con corticoides se extiende a casi el 100% de los trasplantes realizados y en más del 80% de los casos se lleva a cabo una inducción previa con anticuerpos (usado mayoritariamente basiliximab) (2).

Dado que los pacientes están muy comprometidos desde el punto de vista inmunológico, es de vital importancia llevar a cabo un correcto control de las posibles infecciones que puedan resultar en un periodo postrasplante complicado. Globalmente la incidencia de infección en el TC se sitúa entre el 30 y 60%, con una mortalidad relacionada del 4-15 %. Las infecciones más frecuentes son las bacterianas (en torno al 50%), seguidas de las víricas y por último las fúngicas. Estas se desarrollan en función del tiempo transcurrido desde el trasplante, destacando durante el primer mes las bacterianas (90%) y entre el segundo y sexto mes las víricas y fúngicas (aspergilosis principalmente) (3).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

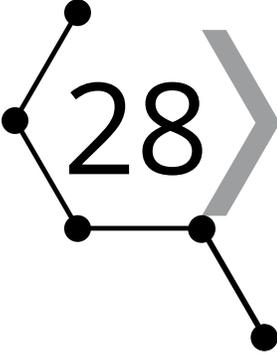
En los primeros 5 años tras el trasplante, prácticamente la mitad de las muertes se producen por fallo primario del injerto y por infecciones, que se agrupan en fallo primario el primer mes tras el trasplante y las infecciones en el periodo restante del primer año. El rechazo agudo constituye el 16% de causa de mortalidad entre el primer y el quinto año tras el trasplante. En este caso se han dado las dos circunstancias, tanto rechazo celular como numerosas infecciones que han imposibilitado el buen pronóstico del TC.

- Como rutina analítica durante la estancia hospitalaria del paciente, se monitorizaron niveles de tacrolimus (mantenimiento de niveles de IS) y voriconazol (altamente hepatotóxico). En dos ocasiones los niveles de voriconazol aparecieron por encima de la media (7,6 mcg/mL), por lo que desde el área de farmacocinética del Servicio de Farmacia se recomendó una bajada de dosis de 200 mg/12h a 200 | 150 mg llegándose a niveles normales (1-5,5 mcg/mL). También se hallaron niveles altos de tacrolimus por su interacción con voriconazol (inhibidor del citocromo p450). Esto pudo estar relacionado con otra complicación que se diagnosticó que fue una pancitopenia severa.



BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Marzoa-Rivas R, Paniagua-Martin 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.



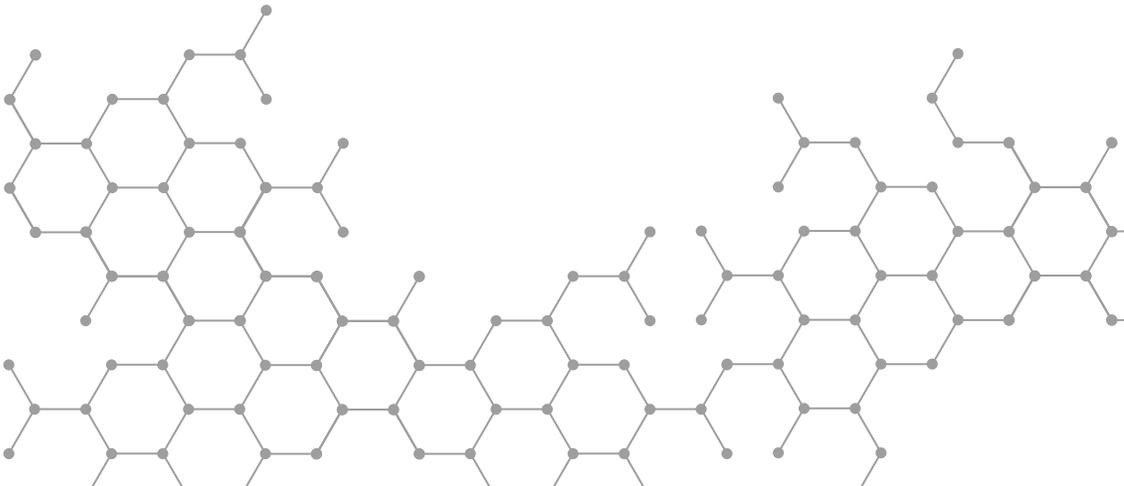
28 CASO
CLÍNICO

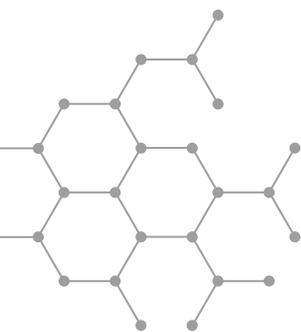
SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO POR EL USO DE ANTIPSICÓTICOS

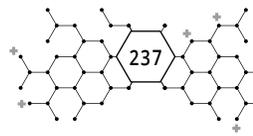
Autores: Montoya Egea, J.M; Asensi Canto, A.

Revisor/a: Fernández-Lobato, B.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.







28 CASO CLÍNICO

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO POR EL USO DE ANTIPSICÓTICOS

Autores: Montoya Egea, J.M; Asensi Canto, A.

Revisor/a: Fernández-Lobato, B.

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

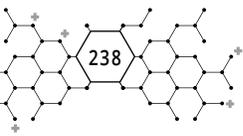
PALABRAS CLAVE: Antipsicóticos, síndrome neuroléptico maligno, dantroleno, bromocriptina

ASPECTOS ÉTICOS

Declaración de confidencialidad. Durante este caso 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 de 69 años en tratamiento con quetiapina 375 mg, paliperidona 6 mg, bupropión 300 mg y duloxetina 60 mg. Vive en una residencia y es trasladada al hospital por un cuadro febril que no cede con antitérmicos. Al ingreso presenta hipertensión, hipertermia, taquicardia, rigidez y desorientación. Es diagnosticada de un síndrome neuroléptico maligno, por lo que se le suspenden todos los antipsicóticos y antidepresivos crónicos y es tratada con medidas físicas, dantroleno y bromocriptina. Finalmente se resuelve el cuadro clínico; pero es trasladada a un hospital concertado por deterioro del estado general.



ANTECEDENTES

Mujer de 69 años con hipertensión arterial, dislipemia e hipotiroidismo.

Vive en una residencia por deterioro cognitivo en el contexto de una demencia tipo Alzheimer.

Al ingreso está en tratamiento con quetiapina 375 mg, paliperidona 6 mg, bupropión 300 mg y duloxetina 60 mg, habiéndose aumentado las dosis de quetiapina (desde 275 mg a 375 mg) y paliperidona (desde 3 mg a 6 mg) los días previos al mismo.

HISTORIA ACTUAL: La paciente es trasladada desde su residencia ante un cuadro febril persistente que no cede con antitérmicos.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

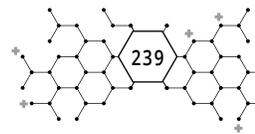
A. Pruebas objetivas

- Tensión arterial (sistólica 80-120 mmHg; diastólica 60-80 mmHg): 153/75 mmHg
- Temperatura (afebril < 37,5 °C): 39,1 °C
- Frecuencia cardíaca (70-90 lpm): 120 lpm
- Saturación de oxígeno (95-100%): 95%
- Serología vírica: negativa

B. Pruebas subjetivas

Regular estado general, desorientada pero consciente. Abdomen blando y depresible sin dolor a la palpación. No presenta edemas en los miembros inferiores.

- Piel: presenta una úlcera de 5 cm en área de sacro con escara necrótica, halo eritematoso y algo fluctuante. Se retira la escara, pero no se observa presencia de supuración o de otros signos inflamatorios.
- Exploración neurológica: presenta fenómeno de rueda dentada en las articulaciones, rigidez cervical con rigidez en bloque, temblor fino y ligeras mioclonías.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

A. Diagnóstico principal

- Síndrome neuroléptico maligno
- Úlcera sacra
- Desnutrición

B. Diagnósticos secundarios

- Hipertensión
- Demencia tipo Alzheimer con síntomas psicóticos
- Hipotiroidismo

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Día +1

- Se suspenden todos los antipsicóticos y antidepresivos crónicos de la paciente
- Inicia ampicilina 2g/4h e imipenem/cilastatina 1g/8h
- Inicia dantroleno: dosis de carga 120 mg (2mg/kg) y posteriormente 60 mg (1mg/kg) cada 8h

Día +4

- Inicia bromocriptina 2,5mg/6h por SNG

Día +7

- Se suspende dantroleno y ampicilina

Día +11

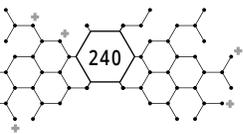
- Se suspende imipenem/cilastatina

Día +14

- Inicia lorazepam 0,5mg/8h, trazodona 0-50mg-100mg y mirtazapina 15mg 0-1-1

Día +18

- Se suspende bromocriptina



EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al ingreso la paciente presenta TA elevadas, con síndrome febril, síndrome acinético rígido, temblor fino y taquicardia. Se le realizan hemocultivos y urocultivos y se sospecha de meningoencefalitis vs síndrome neuroléptico maligno por altas dosis de antipsicóticos. Finalmente se descarta foco infeccioso y ante la persistencia de los síntomas se diagnostica de síndrome neuroléptico maligno por lo que se inicia dantroleno (bolo de inicio de 2 mg/kg y dosis posteriores a 1 mg/kg cada 8 horas) y agonistas dopaminérgicos (bromocriptina). Además, se le retira la medicación crónica neuroléptica y se le pauta trazodona 100mg 0-½-1, mirtazapina 15 mg 0-1-1 y lorazepam 0,5 mg cada 8h. En planta se observa un empeoramiento de la úlcera que necesita abordaje con cirugía plástica. Tras tres semanas se observa una mejoría lenta y progresiva; pero ante el deterioro del estado general, la necesidad de RHB y de supervisión de la úlcera la paciente es trasladada a un hospital concertado.

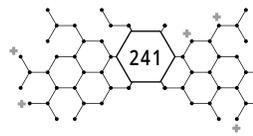
DISCUSIÓN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción idiosincrásica secundaria al tratamiento con neurolepticos. Su incidencia es baja situándose en torno al 0,4-2,4% de pacientes que están en tratamiento con estos medicamentos; pero su mortalidad es elevada alcanzando hasta el 20% de los casos (1).

La etiología y los mecanismos por los que se produce este síndrome no son totalmente conocidos; pero está relacionado con el antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos del sistema nervioso central que producen alguna clase de neurolepticos (1)(2)(3).

Las principales manifestaciones clínicas son la rigidez muscular, el estado mental alterado, la hipertermia y la hiperactividad autonómica. El diagnóstico se alcanza en base a la clínica del paciente y una vez han sido descartados otros procesos como la sepsis, la hipertermia maligna o el síndrome serotoninérgico (4).

El tratamiento es principalmente de soporte y se fundamenta en la hidratación, corregir el desequilibrio hidroelectrolítico, apoyo hemodinámico y las medidas físicas para tratar la hipertermia. Respecto al tratamiento farmacológico hay una evidencia más limitada; pero existen estudios que han demostrado el beneficio de diferentes fármacos como las benzodiazepinas IV a dosis altas para



controlar la agitación, el dantroleno para manejar la rigidez y la hipertermia o los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina o la amantadina (5).

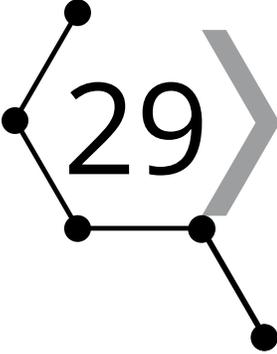
La prevalencia de secuelas a largo plazo se sitúa en torno a un 3,3% de los casos siendo las más frecuentes la contracción de las extremidades, las disfonías, la polineuritis y las alteraciones neurocognitivas (5).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Validación del tratamiento farmacoterapéutico durante el ingreso.
- Adquisición del dantroleno a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Elaboración de un protocolo de administración del dantroleno.
- Informar al personal de enfermería del procedimiento de reconstitución y administración del dantroleno.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanjuán Domingo R, Villaverde Royo MV, Elías Villanueva MP, Castán Ruiz S, Viñuales Luis E, Sánchez Lázaro C. Síndrome neuroléptico maligno. *Med Gen Fam.* 2018; 7(1): 32-34.
2. Ficha técnica quetiapina cinfa 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72883/FT_72883.html.
3. Ficha técnica INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/107395045/FT_107395045.html.
4. Tanen D. Síndrome neuroléptico maligno. *Manuales MSD.* 2019. [Internet]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/lesiones-y-envenenamientos/enfermedades-por-calor/s%C3%ADndrome-neurol%C3%A9ptico-maligno>.
5. Escóbar Córdoba F, Goretty I, Milena S. Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2011; 27 (2): 247-258.



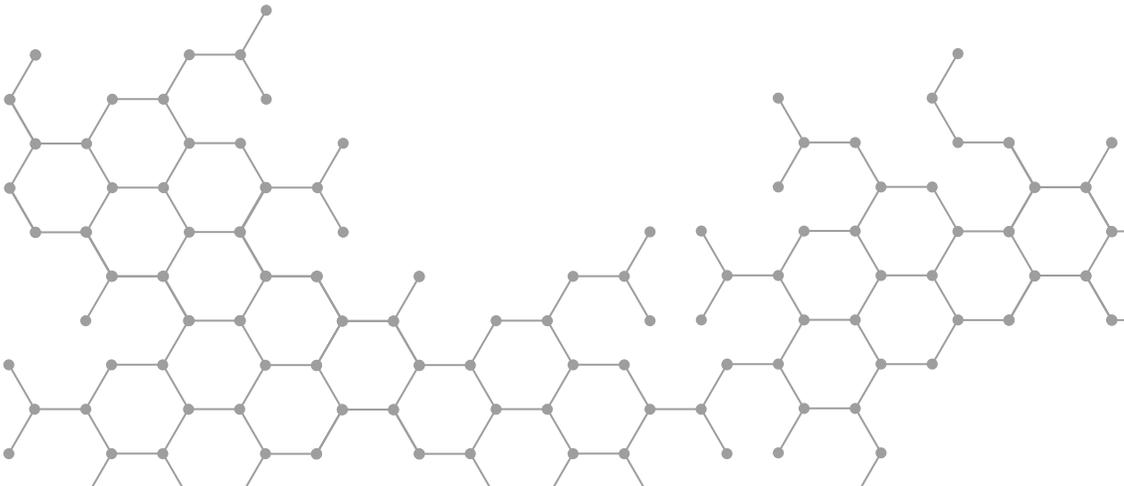
29 CASO CLÍNICO

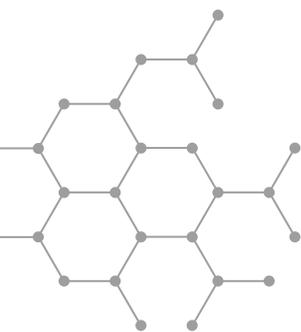
MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME ANTISINTETASA

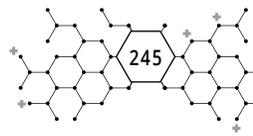
Autores: Cano Molina, J.A; Díaz Ramón, M.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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







29 CASO CLÍNICO

MANEJO TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME ANTISINETASA

Autores: Cano Molina, J.A; Díaz Ramón, M.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

PALABRAS CLAVE: Rituximab, reumatología, inmunosupresión

ASPECTOS ÉTICOS

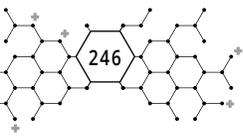
La ejecución de este caso cumple con lo especificado en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, respecto a la protección de datos personales y garantía de derechos digitales.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente, sin antecedentes médicos de interés, diagnosticada de síndrome antisintetasa (SA) en septiembre de 2020 tras episodio agudo de artralgiás en manos, alteración analítica importante de los valores de creatinquinasa (CPK) y aparición de anticuerpos anti-Jo1, altamente específicos para el diagnóstico de SA. Tras el tratamiento inicial con metotrexato y corticoides orales, así como inmunoglobulinas vía intravenosa, se objetiva respuesta parcial con afectación pulmonar importante. Se solicita la autorización para el uso de rituximab y tacrolimus.

ANTECEDENTES

Paciente de 53 años sin antecedentes médicos-quirúrgicos, sin alergias medicamentosas conocidas, que ingresa en 2020 por cuadro de debilidad muscu-



lar en cintura escapular y pelviana, y dolor e inflamación articular en hombros, muñecas, dedos y rodillas. Además, refiere rigidez matutina > 30 minutos. Se diagnóstico de SA, planteando tratamiento inicial con corticoides y metotrexato. Tras un año, ante la progresión de debilidad muscular se decide tratamiento con inmunoglobulinas iv. Habiendo completado el tratamiento expuesto, se evidencia mayor afectación pulmonar y daño miocárdico.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

En la valoración inicial, a la exploración física destaca la inflamación en ambos carpos y rodilla derecha, así como dolor a la palpación en ambos carpos, definido el signo como “manos de mecánico”. Refiere que no ha perdido fuerza en las extremidades ni ha presentado sensación distérmica o síntomas respiratorios.

En relación con la exploración analítica, que sirve para establecer el diagnóstico de SA, destacan los siguientes valores (valores referencia): CPK = 1104 U/L (33-211 U/L); aldolasa = 26,1 U/L (1-7,5 U/L); GOT = 78 U/L (6-25 U/L); GPT = 70 U/L (6-25 U/L). El estudio de inmunidad muestra la aparición de anticuerpos frente a Jo-1.

Se realiza tomografía computarizada (TC) de tórax para establecer la posible afectación pulmonar, sin evidenciarse hallazgos significativos en el momento del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Diagnóstico principal

- Síndrome antisintetasa (SA)

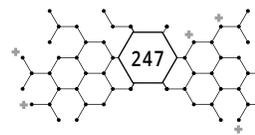
Diagnósticos secundarios

- Afectación digestiva (Cardias incompetente)

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tras el diagnóstico, la paciente inicia tratamiento con:

- Prednisona oral 10 mg/24 horas



- Metotrexato oral 15 mg/7 días

Un año después del diagnóstico, ante evolución tórpida de la enfermedad, se decide añadir al tratamiento:

- Inmunoglobulinas iv 60 g/4 semanas (1 g/kg)

En los últimos meses, la paciente inicia síntomas respiratorios, y en la imagen se aprecia aparición de enfermedad pulmonar intersticial en las bases pulmonares. Se decide tratamiento con:

- Tacrolimus vía oral

- Rituximab iv

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el primer año de enfermedad, la paciente no refiere mejoría de la afectación articular, por lo que se solicita la utilización de inmunoglobulinas iv. Se administran 2 ciclos de 60 g de inmunoglobulinas, pero en el control analítico tras el tratamiento destaca: CPK (3640 U/L). La paciente refiere episodios de atragantamiento, acompañados de fuertes mialgias y pérdida de fuerza muscular.

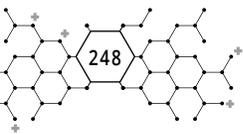
La clínica y los valores analíticos muestran que la respuesta del tratamiento es prácticamente nula, y se plantea el uso de un anticuerpo anti-CD 20 (rituximab) junto con tacrolimus, en base a diversos estudios clínicos publicados.

Tras la solicitud, y posterior autorización, se inicia el tratamiento con los dos fármacos. En diciembre de 2021, ingresa para la administración de rituximab (1 g/15 días; 2 dosis y posterior cada 6 meses) y manejo del dolor refractario y debilidad muscular. La dosis de tacrolimus se establece 2 mg/12 horas.

La paciente es dada de alta tras mejoría y CPK: 461 U/L.

DISCUSIÓN

El SA es una afección rara, caracterizada por miositis, poliartritis, fiebre, fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial y “manos de mecánico”. En la mayoría de las ocasiones, analíticamente se evidencia la presencia de anticuerpos ansintetasa (principalmente, anti-Jo). La afectación pulmonar es la complicación más grave del síndrome, y ocurre en torno al 80 % de los pacientes



con un aumento de mortalidad y morbilidad significativas. Hasta el momento no se ha establecido un tratamiento definitivo para esta afectación, por ello el uso específico de agentes inmunosupresores es empírico (1).

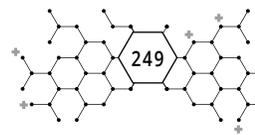
El uso de rituximab y tacrolimus se sustenta en base a varios estudios publicados (2,3). En el caso de rituximab, en un estudio retrospectivo, multicéntrico, se estudió el efecto del fármaco en pacientes con SA y afectación pulmonar (n=25). Se analizó la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad pulmonar total (TLC), que se mantuvo estable o mejoró en el 88 % y 79 % de los sujetos respectivamente, a los 12 meses. En otro estudio se evaluó la eficacia de rituximab frente a ciclofosfamida en enfermedad pulmonar intersticial (EPI) derivada de SA. A los 2 años, la SLP fue superior significativamente ($p < 0,011$), aunque la CVF no mostró diferencias significativas.

Tacrolimus se evaluó en un estudio de cohortes (4) que incluyó a 15 pacientes con SA y anticuerpos anti-Jo1. Tras 24 meses de mediana de seguimiento, se observó un aumento de más del 10 % en la CVF en 13 pacientes.

Al tratarse de una enfermedad autoinmune, el objetivo de este tratamiento combinado es controlar la disfunción pulmonar asociada, que es la complicación más grave de la enfermedad, y parece deberse a la alteración del sistema inmune. Hay que tener en cuenta las posibles complicaciones que el tratamiento inmunosupresor puede ocasionar, requiriendo por ello controles periódicos por parte del facultativo especialista que monitorizará la eficacia y seguridad.

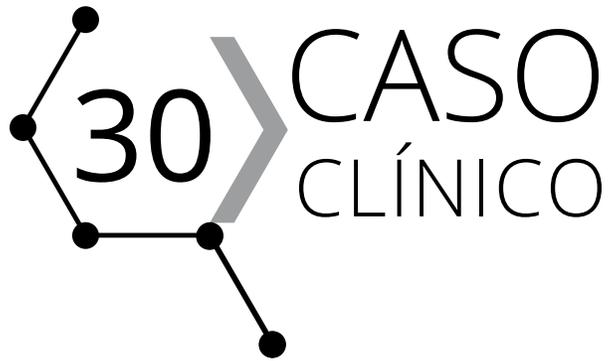
CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Informe de solicitud de autorización del uso fuera de ficha técnica de rituximab y tacrolimus en esta indicación.
- Preparación de rituximab en condiciones de asepsia (cabina de flujo laminar).
- Validación del tratamiento farmacoterapéutico durante el ingreso para la administración de rituximab, con especial atención sobre la premedicación y proporcionando las instrucciones necesarias sobre la administración al personal de enfermería de planta.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en términos de seguridad y efectos secundarios.



BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Guerra JM, Martín Asenjo M, Rodríguez Martín C, Sánchez Muñoz LA, Prieto de Paula JM. [Anti-synthetase syndrome]. *Semergen*. 2017;43(8):585–7.
2. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, Cabral F, Fletcher EA, Koontz DC, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Antisynthetase Syndrome: A Multicenter Retrospective Case Review. *J Rheumatol*. 2018 Jun;45(6):841–50.
3. Langlois V, Gillibert A, Uzunhan Y, Chabi M-L, Hachulla E, Landon-Cardinal O, et al. Rituximab and Cyclophosphamide in Antisynthetase Syndrome-related Interstitial Lung Disease: An Observational Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2020 Nov;47(11):1678–86.
4. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Vilardell-Tarrés M. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3):436–9.

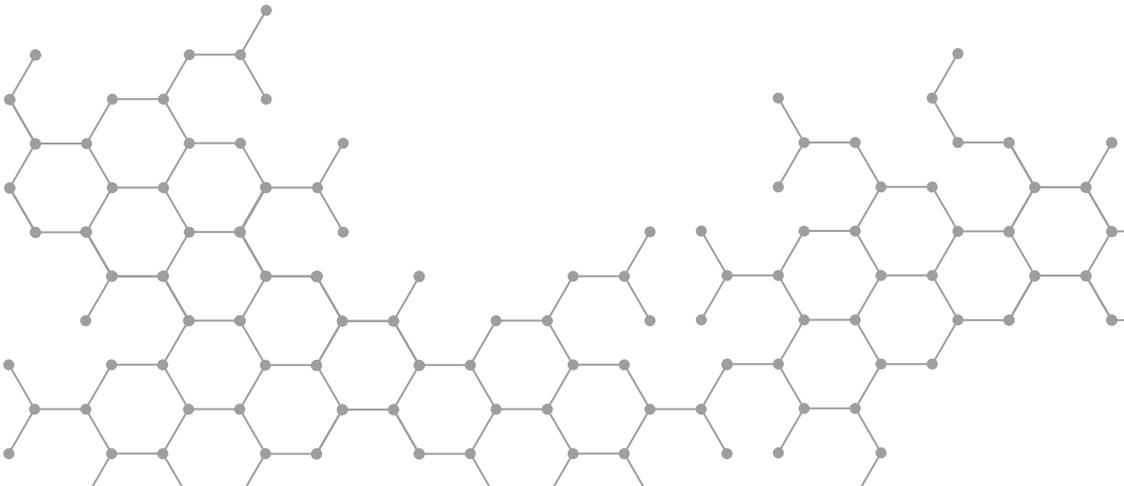


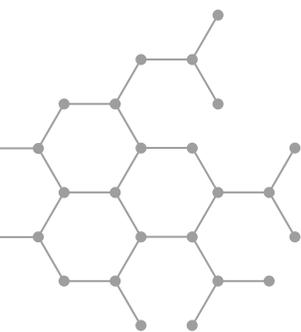
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR COVID-19

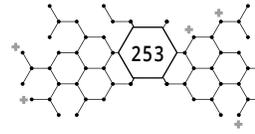
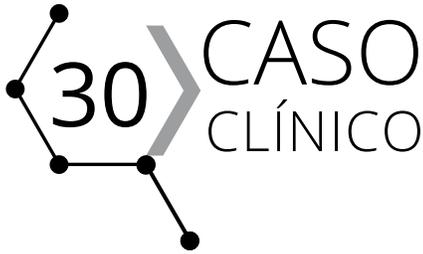
Autores: Torró García, L; Gil Almela, J.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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







PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR COVID-19

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

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

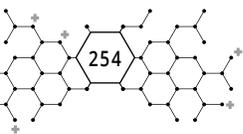
PALABRAS CLAVE: Púrpura trombocitopénica idiopática, fostamatinib, Covid-19.

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 mujer de 61 años que tras la infección por Covid-19 sufre trombocitopenia, y es diagnosticada de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). La paciente ha estado tratada con múltiples líneas de tratamiento por refractariedad a todos ellos, llegando a sufrir una hemorragia cerebral secundaria a plaquetopenia. Tras este episodio, inicia tratamiento con fostamatinib consiguiendo un aumento del número de plaquetas hasta valores normales.



ANTECEDENTES

Mujer de 61 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con HTA, no DLP, no DM. Diagnosticada de Covid-19 en diciembre de 2020 por el que estuvo en tratamiento sintomático con paracetamol e ibuprofeno. En enero de 2021 sufre aparición de equimosis espontáneas en piernas y brazos, en analítica rutinaria de control se evidencia trombocitopenia comprobada de 6.000/uL, por lo que ingresa para estudio.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Pruebas de valoración objetivas durante los primeros días de ingreso:

- Bioquímica general al diagnóstico: valores dentro de la normalidad.
- Hemograma y pruebas básicas de coagulación al diagnóstico:

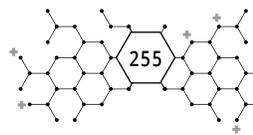
	Resultado	Valores de referencia
Hemoglobina	12,5 g/dL	12-16 g/dL
Hematíes	$4 \times 10^6 / \mu\text{L}$	$4,5-2 \times 10^6 / \mu\text{L}$
Leucocitos	$4,78 \times 10^3 / \mu\text{L}$	$4,5-1 \times 10^3 / \mu\text{L}$
Neutrófilos	$3,42 \times 10^3 / \mu\text{L}$	$1,8-7,7 \times 10^3 / \mu\text{L}$
Linfocitos	$1,20 \times 10^3 / \mu\text{L}$	$1-4 \times 10^3 / \mu\text{L}$
Plaquetas	$10 \times 10^3 / \mu\text{L}$	$150-350 \times 10^3 / \mu\text{L}$

Tabla 1. Hemograma.

	Resultado	Valores de referencia
Tiempo de protrombina	11,4 seg	9,4-12,5 seg
Actividad de protrombina	102 %	70-100%
TTPa	29,2 seg	25,1-36,5 seg
TTPa radio	1,02	0,8-1,3
Fibrinógeno	362 mg/dL	276-471 mg/dL
Dímero D	< 150 ng/dL	0-500 ng/dL

Tabla 2. Pruebas básicas de coagulación.

- Morfología de sangre periférica: trombocitopenia severa.
- Proteinograma en suero: dentro de la normalidad.
- Inmunofijación en suero: paraproteína IgG Lambda.



- Autoinmunidad: Positivo 1/160. Patrón ANA Homogéneo. ANOEs: Negativo
- Anticuerpos IgG SARS-CoV-2: positivos.
- TAC cerebral y toraco abdominal: no hallazgos patológicos que justifiquen su plaquetopenia. Esteatosis hepática.
- Aspirado de médula ósea: hipercelular, compatible con PTI.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Diagnóstico principal

- Púrpura trombocitopénica idiopática post-covid-19 refractaria

Diagnóstico secundario:

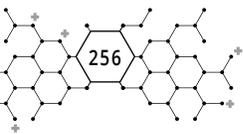
- Gammapatía monoclonal
- HTA
- Hematoma lobarfrontoparietal derecho

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- 1ª Línea: metilprednisolona 1 mg/kg/día IV y posteriormente prednisona 1mg/kg/día .
- 2ª Línea: rituximab/sem x4 + Ig IV (1mg/kg/día x2d). Asociada a dexametasona 40mg/d x4días
- 3ª Línea: eltrombopag 75mg/día + Ig IV + dexametasona 40mgx4días
- 4ª Línea: MMF 1g/12h + eltrombopag 75mg/día.
- 5ª Línea: MMF 1g/12h + romiplostim 10ug/kg/día
- 6ª Línea: eltrombopag 70mg + danazol 200mg/12h + MMF 1g/12h

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al excluir otras causas de trombopenia, la paciente fue diagnosticada de PTI secundaria post-Covid-19. Recibió múltiples líneas de tratamiento, llegando a dosis máximas en la mayoría de ellos, por refractariedad a cada uno de los fármacos.



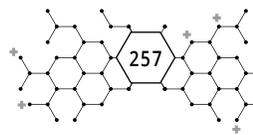
cos, ya que los niveles de plaquetas se mantenían muy bajos, además de la aparición frecuente de petequias, equisimosis y lesiones eritematosas. En noviembre de 2021 sufre una hemorragia cerebral intraparenquimatosa derecha secundaria a plaquetopenia, por lo que ingresó en UCI precisando traqueostomía percutánea y sonda nasogástrica. Tras evolución favorable fue trasladada a planta e inició tratamiento en séptima línea para PTI con fostamatinib 100mg/12h en combinación con MMF 1g/12h. Fue dada de alta en situación de mejora neurológica y con adecuado control de plaquetas, realizándose controles analíticos semanales, consiguiendo un recuento de plaquetas de $202 \times 10^3/\mu\text{L}$, sin hemorragias, considerándose así en respuesta completa hasta el momento.

DISCUSIÓN

La PTI es una enfermedad autoinmune adquirida. Se basa en una destrucción acelerada y en una producción inadecuada de plaquetas mediadas por autoanticuerpos. No hay ninguna prueba ni característica clínica para establecer su diagnóstico, que sigue siendo de exclusión. El diagnóstico se establece con un recuento plaquetario inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$, en ausencia de otros problemas o enfermedades que la justifiquen. Cursa con un aumento del riesgo de hemorragia, aunque no siempre hay manifestaciones hemorrágicas (1).

La PTI se presenta como forma primaria, en ausencia de otras causas o trastornos que puedan estar asociados a la trombocitopenia, o como forma secundaria, asociada a otro trastorno subyacente, generalmente inmune o infeccioso, principalmente por virus (como el VIH y VHC) (2). Y por lo tanto, se ha visto que el SARS-CoV-2 también puede ser el causante de la PTI ya que posee numerosas secuencias primarias que son homólogas a varios componentes humanos y los autoanticuerpos generados contra el virus pueden dar reactividad cruzada atacando a antígenos de las plaquetas normales (3).

Las opciones de tratamiento de primera línea para la PTI incluyen los corticosteroides, Ig IV e Ig anti-D IV. En pacientes refractarios al tratamiento o que sufren una recaída pueden recibir tratamientos de segunda línea o esplenectomía. Entre los fármacos de segunda línea están los agonistas del receptor de la trombopoyetina como eltrombopag y romiplostim. Entre los tratamientos de tercera línea se incluyen, alcaloides de la vinca, danazol o inmunosupresores como rituximab, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina o MMF usándose fuera de ficha técnica (4,5).



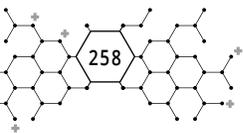
Y recientemente se ha autorizado fostamatinib para el tratamiento de la PTI crónica en pacientes adultos resistentes a otros tratamientos. Es un inhibidor de la tirosin-cinasa con actividad demostrada contra la tirosin-cinasa esplénica (SYK). La dosis inicial es de 100mg/12h, con dosis máxima diaria de 300mg (6).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

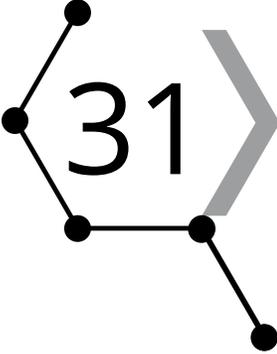
- Elaboración de informe para la utilización de rituximab, micofenolato de mofetilo y danazol en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica. Búsqueda bibliográfica que respaldase la evidencia para la indicación no autorizada, valoración del impacto económico del fármaco y tramitación para su autorización por Dirección Médica y la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.
- Elaboración de informe para la utilización de fostamatinib como medicamento no incluido en guía farmacoterapéutica del hospital y tramitación para su autorización por Dirección Médica.
- Validación y preparación de mezclas intravenosas (rituximab).
- Revisión durante el ingreso de la compatibilidad entre los fármacos prescritos y la administración por sonda, proporcionando las recomendaciones oportunas.
- Atención farmacéutica en la consulta de atención farmacéutica oncohematológica: validación de la prescripción clínica y comprobación de interacciones entre los diferentes fármacos para la PTI y el tratamiento crónico de la paciente y dispensación del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune-thrombocytopenia> (acceso Enero 2022).
2. Kistangari, G, McCrae, KR. Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27:495-520.



3. David P, Dotan A, Mahroum N, Shoenfeld Y. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Triggered by COVID-19 Infection and Vaccination. *Isr Med Assoc J.* 2021;23(6):378-380.
4. Neunert, C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3829–3866.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3780–3817.
6. Ficha técnica. Tavlesse. CIMA AEMyPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191405002/FT_1191405002.html



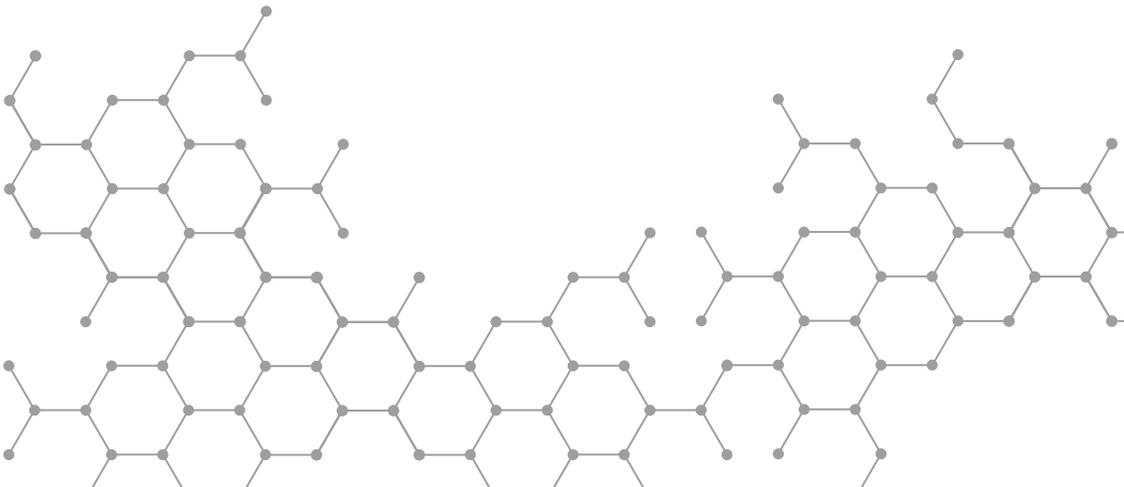
CASO
CLÍNICO

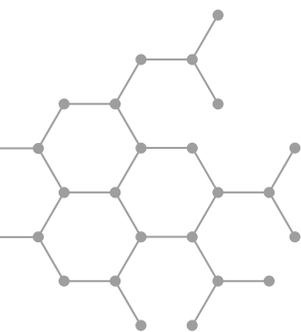
ESKETAMINA INTRANASAL COMO USO
COMPASIVO PARA TRASTORNO DEPRESIVO
MAYOR RESISTENTE

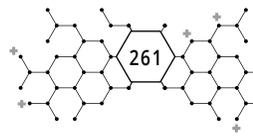
Autores: Fructuoso González, L; Torrano Belmonte P.

Revisores: Najera Perez, M.D; Plaza Aniorte, J.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.







ESKETAMINA INTRANASAL COMO USO COMPASIVO PARA TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE

Autores: Fructuoso González, L; Torrano Belmonte P.

Revisores: Najera Perez, M.D; Plaza Aniorte, J.

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

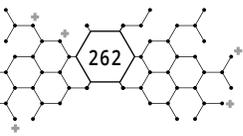
PALABRAS CLAVE: Depresión, resistente, esketamina, intranasal.

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

Varón de 37 años ingresa en el hospital con depresión mayor, tercer episodio depresivo grave resistente a paroxetina, clomipramina combinado con litio y olanzapina. El equipo médico solicita el tratamiento con el fármaco esketamina administrado por vía intranasal, en el momento de la publicación de este caso, tramitado como uso compasivo de medicamentos en investigación. Actualmente autorizado pero no comercializado para la indicación de trastorno depresivo mayor resistente



al tratamiento, que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo actual en combinación con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, pero no financiado por el Sistema Nacional de Salud.

ANTECEDENTES

Paciente refiere un episodio depresivo previo hace 3 años que resolvió con tratamiento farmacológico (paroxetina) y psicológico. Niega hábitos tóxicos aunque refiere abuso de alcohol durante los meses del confinamiento 2020, en el contexto de recaída depresiva. El paciente se encuentra en baja laboral actualmente. Refiere que, a pesar del tratamiento farmacológico (venlafaxina, clomipramina, olanzapina, diazepam), persiste cansancio, desmotivación, sensación de dificultad para la concentración y sensación subjetiva de pérdida de memoria, así como dificultad para el descanso nocturno.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

Parámetros analíticos previo a la administración: Parámetros bioquímicos y hemograma en rango de normalidad y estables (a excepción de: TG: 163 mg/dL (35-150); colesterol: 210 mg/dL (50-200); HDL: 35 mg/dL (45-150); LDL: 143 mg/dL (40-130); plaquetas: $106,7 \times 10^3/\text{mCL}$ (135-400); Enzimas hepáticas (GGT: 23 U/L; GPT: 46 U/L) y TSH 1,351 UI/ml (0,55-4,78)

Escala MADRS: 48 puntos=Depresión grave

Escala PHQ9=20 Depresión grave

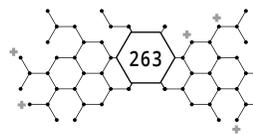
Parámetros analíticos tras la administración (15 días después):

Parámetros bioquímicos y hemograma en rango de normalidad y estables (a excepción de: TG: 188 mg/dL (35-150); colesterol: 298 mg/dL (50-200); HDL: 38 mg/dL (45-150); LDL: 222 mg/dL (40-130); plaquetas: $106,7 \times 10^3/\text{mCL}$; Enzimas hepáticas (GGT: 23 U/L; GPT: 46 U/L) y TSH 5,36 UI/ml (0,55-4,78)

-Tras 10 días de tratamiento con esketamina:

Escala MADRS: 21 puntos=moderada

Escala PHQ9=13 puntos=Depresión leve



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

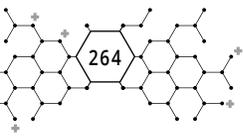
Depresión mayor resistente a tratamiento farmacológico.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Cronicamente con: Venlafaxina 150mg c/12h; Clomipramina 75-0-150mg; Olanzapina 5 mg; Diazepam 5mg c/8h. Día 1 del ingreso: Litio 400mg c/12h; Flurazepam 30mg c/24h; Clomipramina 75mg c/12h; Venlafaxina 150mg c/12h; Diazepam 5mg c/8h; Quetiapina 100mg. Día 3: +50mg de clomipramina + lamotrigina 25mg; Olanzapina 5 mg. Día 4: +50mg de lamotrigina. Día 15: +25mg lamotrigina. Día 16: +25mg lamotrigina. Día 23: -lamotrigina. Día 24: +esketamina intranasal 56 mg. Día 46: +28mg semanales esketamina.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tras 24 días ingresado, a pesar de reajustes de medicación sigue manifestando una depresión profunda. Psiquiatría plantea empleo de esketamina intranasal y solicita el fármaco al servicio de farmacia. Farmacia realiza informe y asegura las condiciones de uso del fármaco. Se avisa a psiquiatra de interacción farmacológica. Paciente comienza el tratamiento con esketamina intranasal bajo estricto control de enfermería, de la psiquiatra y de la farmacéutica. En la fase de inducción del fármaco el paciente presenta disgeusia severa, y una profunda sedación reversibles tras 2 horas de observación, sin aumento de Part. Tras 3 administraciones se observa clara mejoría del paciente, y tras 22 días en tratamiento se aumenta a 84 mg. Tras 38 días, el paciente tiene un episodio con síntomas disociativos y confusionales, con amnesia del mismo tras el que se reduce la dosis a 56mg semanales. Tras 1 mes de inducción y 4 de mantenimiento, fin del tratamiento con remisión casi completa de los síntomas.



DISCUSIÓN

A escala mundial, aproximadamente 280 millones de personas tienen depresión, la proporción de la población mundial con depresión se estima en el 4%, con un 5.2% en España (1).

El riesgo de suicidio es cuatro veces mayor en personas con depresión que en la población general y 20 veces mayor en el caso de la depresión grave (2). Los pacientes graves a menudo reportan ideación y comportamiento suicida. La depresión mayor severa suele requerir hospitalización. Se trata de una de las enfermedades que requieren un mayor número de bajas laborales y costes asociados entre todos los trastornos físicos o mentales (3).

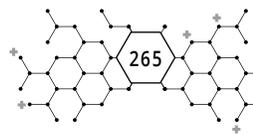
Habitualmente se trata con medicación antidepresiva. Sin embargo, muchos pacientes no mejoran con el tratamiento antidepresivo y presentan «depresión resistente al tratamiento» (DRT). Se pueden probar varios enfoques de tratamiento diferentes, aumentado dosis del medicamento actual, agregando otro medicamento o cambiando a un antidepresivo diferente (4).

La ketamina y la esketamina parecen reducir los síntomas de la depresión. Sin embargo, todos los ensayos fueron de corta duración, por lo que no se conocen los efectos a largo plazo. Es importante señalar que en algunos ensayos los intentos de evitar que los participantes e investigadores supieran qué medicamento se administraba no tuvieron éxito y esto podría haber exagerado los efectos positivos de los medicamentos activos (5).

Los efectos adversos que ocurren al menos dos veces más con esketamina intranasal más antidepresivo, en comparación con placebo más antidepresivo, incluyen ansiedad, aumento de la presión arterial, disociación, mareos, náuseas, sedación y vértigo. Se puede suponer que el uso repetido a largo plazo de esketamina puede conducir potencialmente a efectos adversos que se observan con el uso repetido a largo plazo de ketamina (6).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

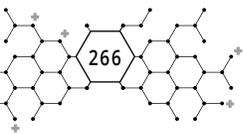
- Revisión bibliográfica de evidencia de eficacia de esketamina intranasal.
- Gestionar la disponibilidad del fármaco como en uso compasivo de medicamentos en investigación.



- Revisión de las interacciones farmacológicas detectando una especialmente relevante (con clomipramina) que conlleva el aumento del tiempo de observación tras la administración del fármaco en hospital de día (de 1 hora y media a 2 horas).
- Comprobar y avisar, a la psiquiatra y al propio paciente, de la contraindicación de este fármaco con los productos de herbolario.
- Elaboración de una hoja informativa, desde el centro de información del medicamento, sobre las condiciones de administración del fármaco.
- Explicación exhaustiva tanto a psiquiatra como a personal de enfermería de planta y de hospital de día de las características especiales de administración.
- Coordinación de las administraciones en hospital de día con el equipo médico y enfermería, dadas las condiciones especiales de administración.
- Detección de efecto adverso al fármaco que conlleva una reducción de la dosis.
- Comunicación del efecto adverso al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano.

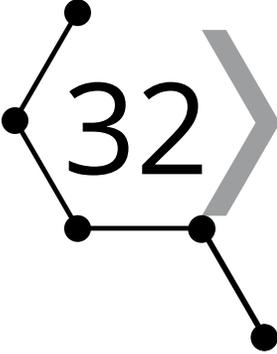
BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto de Sanimetría y Evaluación Sanitaria. Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>. (Accessed 3 January 2022)
2. Depresión mayor en el adulto: factores de riesgo y diagnósticos [Internet]. Fisterra.com. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/depresion-adulto/>
3. González-Pinto A. Esketamina intranasal: un nuevo abordaje para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. *Psiquiatr. Biol.* 2020;27(1): 9-15.
4. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 12. Art. No.: CD010557. DOI: 10.1002/14651858.CD010557.pub2. Accessed 28 January 2022
5. Dean RL, Hurducas C, Hawton K, Spyridi S, Cowen PJ, Hollingsworth S, Marquardt T, Barnes A, Smith R, McShane R, Turner EH, Cipriani A. Ketamine and other glu-



tamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 9. Art. No.: CD011612. DOI: 10.1002/14651858.CD011612.pub3. Accessed 28/01/2022.

6. Ficha Técnica Spravato 28mg solución pulverización nasal. Madrid: Centro de información Online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. [Accessed 20/01/2022]. Disponible: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT_1191410



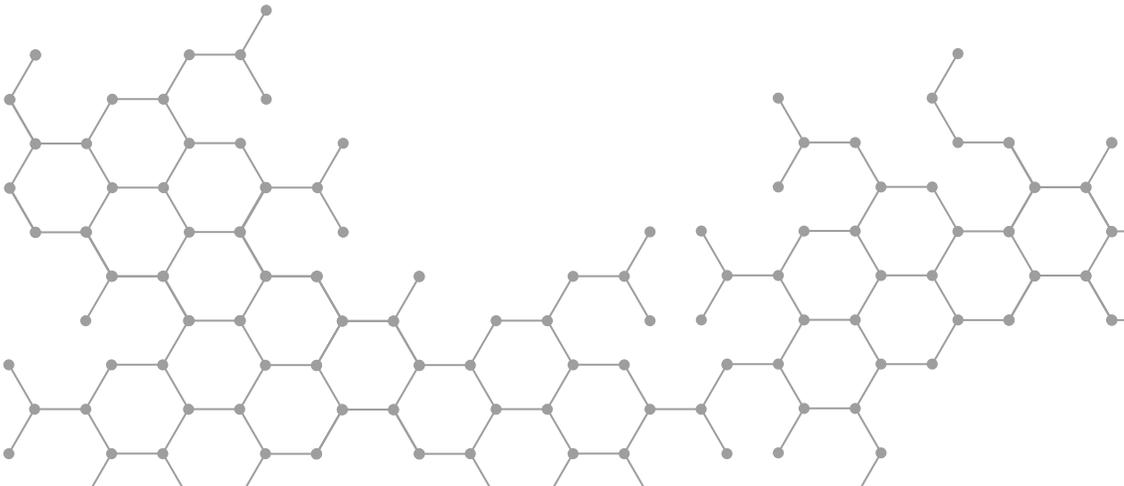
32 CASO
CLÍNICO

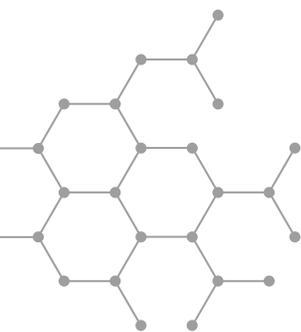
GUSELKUMAB FUERA DE INDICACIÓN PARA
EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
CROHN

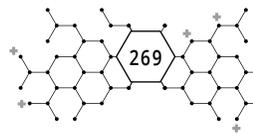
Autores: Ramón Pérez, M; Villa Carpes, J.

Revisor/a: De la Cruz Murie, P.

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







32 CASO CLÍNICO

GUSELKUMAB FUERA DE INDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

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

Revisor/a: De la Cruz Murie, P.

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

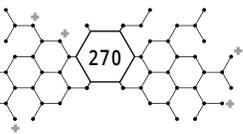
PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Crohn, guselkumab, infliximab.

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 trata de una paciente de 49 años diagnosticada de enfermedad de Crohn colónica de larga evolución, refractaria a múltiples líneas de tratamiento con inmunosupresores y agentes biológicos. La paciente tuvo una respuesta parcial con las diferentes líneas de tratamiento, siendo infliximab (IFX) la más efectiva. Sin embargo, debido a la aparición de crisis epilépticas como efecto adverso descrito en ficha técnica, se decidió suspender IFX. Ante la ausencia



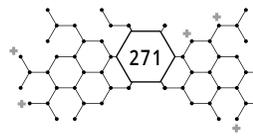
de mejoría se decide iniciar tratamiento alternativo con guselkumab como indicación fuera de ficha técnica, con el que se logró una notable disminución de los síntomas por lo que se decide continuar hasta la actualidad.

ANTECEDENTES

Mujer de 49 años de edad sin alergias conocidas, hipertensa, con antecedentes patológicos de enfermedad de chron colónica-ileocolónica diagnóstica en 2006, que acude a urgencias por dolor no controlado y refractariedad a los tratamientos administrados. La paciente presenta epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas controlada con antiepilépticos, espondiloartropatia asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), psoriasis palmo plantar y osteoporosis secundaria a EII. La paciente requiere ayuda para algunas necesidades y presenta una escala NYHA de grado I.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

- En relación a las pruebas analíticas: Destacan niveles de proteína C reactiva y leucocitos elevados.
- Se midieron niveles de calprotectina como biomarcador de inflamación intestinal (valores normales <50ug/g):
 - Día 0: 3959 ug/g.
 - Día +15 post 1ª dosis de Guselkumab: 108 ug/g.
- En relación al coprocultivo: Negativo
- Respecto a las pruebas de imagen:
 - EnteroRMN: Se aprecia moderado engrosamiento parietal de asas de recto-sigma y colon descendente y transversal en relación a procesos inflamatorios agudos. También se observan segmentos en todo el marco cólico con signos de inflamación crónica.
 - Colonoscopia: Colon transversal con mucosa ulcerada y en algunas áreas supera el 50% de la luz. Proximalmente mucosa atrófica pero sin úlceras.



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

Principal:

- Enfermedad de Crohn ileocólica.

Secundario:

- Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas.
- Psoriasis palmo-plantar.
- Espondiloartropatía secundaria a EII.

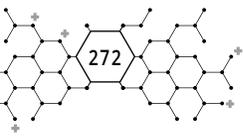
HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Adalimumab subcutáneo (SC): 80 mg inicio, 40 mg cada 2 semanas. Dosis: 7.
 - Infliximab intravenoso (IV): 5mg/kg semana 0-2-6, luego cada 8. Dosis: 6.
 - Certolizumab SC: 400 mg semana 0-2-4, luego cada 4. Dosis: 5.
 - Ustekinumab SC: 90 mg inicio, 45mg cada 4 semanas. Dosis: 10.
 - Vedolizumab IV: 300 mg semana 0-2-6, luego cada 8. Dosis: 3.
 - Golimumab SC: 200 mg semana 0-2. Dosis: 3.
 - Guselkumab IV: 200 mg semana 0-4. Dosis: 2.
- Además, recibió corticoides a dosis altas y analgésicos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente acude a urgencias por dolor abdominal agudo y crónico que no responde a tratamiento. Ingresa en el centro para control del dolor con analgésicos y dosis elevadas de corticoides. Además, la paciente se muestra refractaria a tratamiento con distintos agentes biológicos, siendo el más efectivo IFX, que tuvo que abandonar ante ataques tónico-clónicos como reacción adversa.

Desde el servicio de cirugía se valoró el riesgo-beneficio de realizar cirugía y se decidió comenzar tratamiento con guselkumab intravenoso (IV) como indicación fuera de ficha técnica. A los cinco días posteriores a la administración del fármaco la paciente refirió menor dolor abdominal, menos deposiciones dia-



rréicas y mayor apetito por lo que se decide continuar con este tratamiento y comenzar desescalada corticoidea.

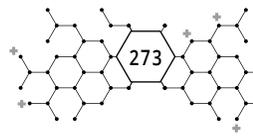
En la actualidad, y ante los buenos resultados, la paciente continua con guselkumab a dosis de 200 mg a espera de la 3ª dosis.

DISCUSIÓN

La enfermedad de crohn es una EII que se caracteriza por inflamación transmural y puede afectar cualquier porción del tracto gastrointestinal luminal, desde la cavidad oral hasta el área perianal. Las terapias de primera línea incluyen corticosteroides, tiopurinas y metotrexato. Sin embargo estos agentes son a menudo ineficaces para mantener la remisión clínica y tienen una toxicidad considerable. Aquellos pacientes con enfermedad refractaria o más grave suelen necesitar tratamiento con medicamentos biológicos antagonistas del TNF-alfa. Estos agentes biológicos se dirigen selectivamente a las vías inflamatorias centrales disminuyendo los síntomas de la enfermedad. Pero a pesar de la mayor eficacia de los agentes biológicos muchos pacientes presentan ineficacia o intolerancia al tratamiento por lo que es necesario recurrir a terapias alternativas que actúen por otras vías (1).

La utilización de guselkumab en crohn es un uso fuera de ficha técnica. Este medicamento es un antagonista selectivo de la interleucina 23 p19, y está indicado por vía subcutánea para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos y en artritis psoriásica activa con respuesta inadecuada o intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (2).

La utilización de este medicamento se basó en un ensayo en fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de guselkumab IV en pacientes con enfermedad de crohn activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional o biológica. Los resultados del estudio concluyeron que en la semana 12, tres dosis de 200 mg guselkumab IV indujeron una mayor eficacia clínica y mejoras endoscópicas frente a placebo, con un perfil de seguridad favorable (3).



CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

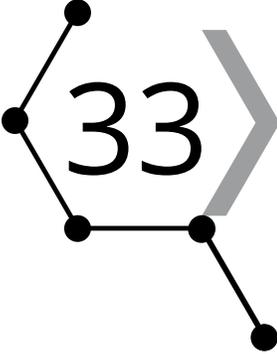
Actualmente sigue existiendo la necesidad de nuevas terapias biológicas que se dirijan a nuevas vías que puedan ofrecer una mayor eficacia y un control duradero de la enfermedad a largo plazo para los pacientes con enfermedad de Crohn. La administración de guselkumab IV en este paciente ha disminuido notablemente la aparición de síntomas digestivos secundarios a EII, no mostrando hasta este momento reacciones adversas.

La aportación farmacéutica en este caso ha destacado por:

- Búsqueda bibliográfica de alternativa a tratamiento biológico seguro y eficaz.
- Elaboración de un PNT de trabajo y la valoración, mediante la matriz de riesgos, de la estabilidad de la mezcla.
- Búsqueda bibliográfica que respalde la utilización de guselkumab por vía intravenosa como vía de administración no recogida en ficha técnica.
- Elaboración de la mezcla intravenosa, control de calidad y dispensación por parte del servicio de farmacia hospitalaria.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en términos de seguridad y efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

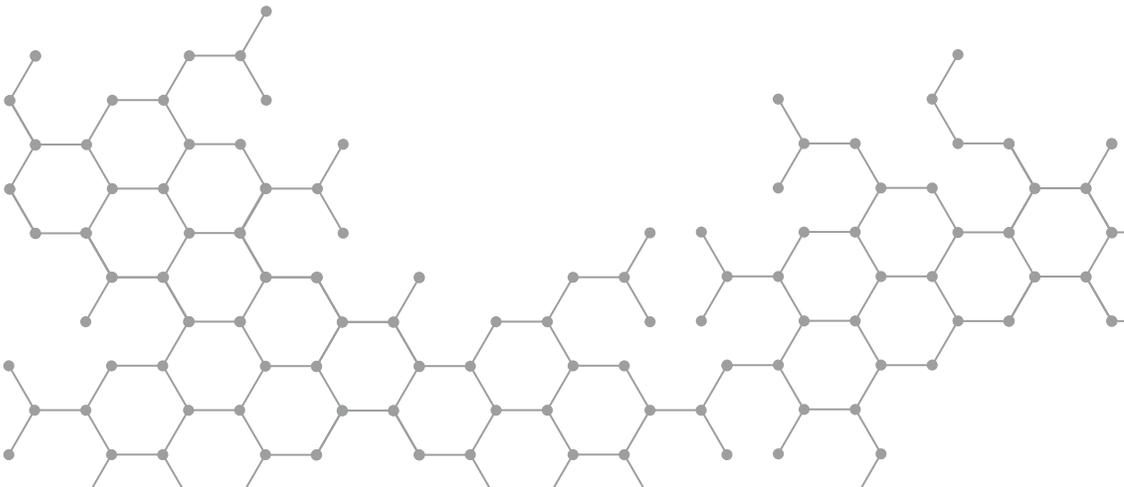
1. Baumgart DC, Le Berre C. Newer Biologic and Small-Molecule Therapies for Inflammatory Bowel Disease. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 30 de septiembre de 2021;385(14):1302-15.
2. Ficha Técnica. Tremfya 100 mg. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [internet]. [Consultado el 15 de febrero de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171234001/FT_1171234001.html
3. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panés J, Chan D, Gonzalez S, et al. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: Induction results from the Phase 2 GALAXI-1 study. *Gastroenterology*. febrero de 2022;S0016508522001020.

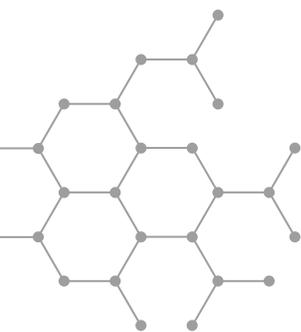


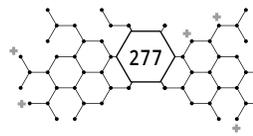
CASO
CLÍNICO

FORMULACIÓN DE CIDOFOVIR TÓPICO
PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA
ACUMINADO

Autores: Ramón Pérez, M; Villa Carpes, J.
Revisores: Bosó Ribelles, A; Lova Navarro, M.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.







FORMULACIÓN DE CIDOFOVIR TÓPICO PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA ACUMINADO

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

Revisores: Bosó Ribelles, A; Lova Navarro, M.

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

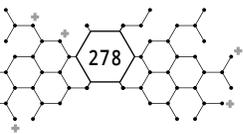
PALABRAS CLAVE: Fórmula magistral, cidofovir, virus del papiloma humano.

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 un paciente diagnosticado de condiloma acuminado anogetinal (CA) por infección de virus del papiloma humano (VPH), que tras sucesivos tratamientos continua con lesiones. Por tanto, se solicita la autorización de uso fuera de ficha técnica de una fórmula magistral (FM) de cidofovir tópico al 1% en base a los resultados publicados en diversos estudios.



ANTECEDENTES

Varón de 42 años de edad inmunocompetente, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes medicoquirúrgicos de interés, que acude a consulta del servicio de dermatología por reaparición de lesiones rugosas en la zona perianal y molestias a nivel del escroto. El paciente fue diagnosticado en 2013 de condiloma acuminado por infección de VPH en la zona perianal, escroto y pene; recibiendo desde entonces varias líneas de tratamiento.

El paciente se mostró refractario al tratamiento por lo que en 2021 acude a consulta para valorar lesiones y buscar alternativa eficaz.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

En relación a la exploración física: se identificaron pápulas planas marronáceas en base y cuerpo de pene y escroto, y pápulas planas verrucosas rosadas en la región perianal. La observación al dermatoscopio era características del virus del papiloma.

En relación a la exploración analítica: los resultados del hemograma y de la bioquímica automatizada no mostraron valores alterados.

En relación con la serología:

- Hepatitis B: negativo.
- Hepatitis C: negativo.
- Retrovirus (VIH): negativo.
- LUES (*treponema pallidum*): negativo.

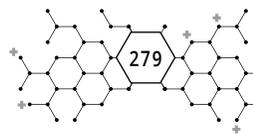
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

— Diagnóstico principal: CA por VPH resistente a tratamiento convencional.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El paciente fue tratado consecutivamente con:

- Podofilotoxina en solución al 0,5%: cada 12h durante 8 semanas.



- Imiquimod crema al 5%: una sola aplicación en días alternos durante 12 semanas.
- Pomada de extracto de té 100mg/g cada 12h durante 12 semanas.
- Electrocoagulación.
- Crioterapia: 3 ciclos aislados y 3 alternados con podofilotoxina e imiquimod con un descanso de 7 días después de cada ciclo.
- Cidofovir crema al 1%: aplicación cada 24h, 5 días a la semana durante 6 semanas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante los dos últimos años el paciente no mostraba respuesta al tratamiento. Se decidió realizar crioterapia siendo el único tratamiento efectivo capaz de reducir casi por completo la aparición de verrugas anogenitales (VAG). Durante el último ciclo el paciente refería dolor insoportable por lo que se decide no continuar.

Por parte de dermatología se solicitó la utilización de una FM de cidofovir crema al 1% como indicación fuera de ficha técnica, y tras autorización por parte de la comisión regional de farmacia y terapéutica (CRFyT) se inicia tratamiento.

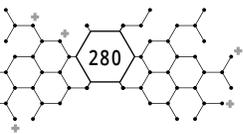
Tras 6 semanas con cidofovir el paciente acude a consulta para revisión mostrando ausencia completa de VAG y pústulas pero con síntomas de inflamación en glande y escroto que controla con crema corticoidea y antibiótica.

El paciente es tratado dos veces más con cidofovir tópico por reaparición de VAG ya que es la única terapia que consigue su eliminación sin la aparición de reacciones adversas relevantes.

DISCUSIÓN

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente. El VPH se transmite a través del contacto con piel o mucosas infectadas. El virus invade las células de la capa basal epidérmica a través de microabrasiones.

Las verrugas no son necesarias para la transmisión, pero son altamente infecciosas debido a su alta carga viral. Una vez adquirido, el virus puede mantenerse latente hasta 8 semanas no mostrando signos ni síntomas en el paciente (1).



Respecto al tratamiento de las VAG existen diferentes modalidades terapéuticas de primera línea, tratamientos ablativos: crioterapia, láser, electrocoagulación o ácido tricloroacético; otros que actúan interrumpiendo la división celular: podofilotoxina tópica, interferón y 5-fluorouracilo intralesionales; o bien modificando la respuesta inmune: imiquimod tópico (2); siendo frecuentes las recaídas a pesar del tratamiento.

Muchos pacientes no responden a estos tratamientos, por lo que se ha recurrido a otras terapias que no eliminan el VPH pero reducen la carga viral y los síntomas que produce. Cidofovir es un nucleósido acíclico fosfonado con actividad antiviral agonista de DNA de diferentes virus, incluido el VPH (3).

Este medicamento está indicado por vía intravenosa para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin alteración renal, y solo debe utilizarse cuando otros medicamentos se consideren inadecuados (4).

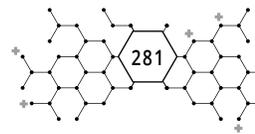
En este caso, se solicitó y autorizó la utilización de cidofovir crema como indicación fuera de ficha técnica por la CRFyT. La autorización se basó en un estudio retrospectivo descriptivo que incluyó a 9 pacientes inmunocompetentes adultos y niños con VAG que no respondieron a tratamiento, donde todos los pacientes obtuvieron respuesta favorable con cidofovir crema al 1%, mostrando 6 de ellos desaparición total de las verrugas y 3 desaparición parcial e irritación leve de la piel como efecto adverso (2).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

La aplicación de cidofovir crema al 1% en este paciente ha disminuido notablemente la aparición de VAG, no mostrando afecciones importantes en la piel como reacción adversa.

La aportación farmacéutica en este caso ha destacado por:

- Elaboración de informe de cidofovir en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica y tramitación de su autorización por parte de CRFyT.
- Búsqueda bibliográfica que respalde la elaboración de una FM de cidofovir vía tópica y elaboración del procedimiento normalizado de trabajo (PNT).
- Elaboración de la FM de cidofovir crema al 1% en la Sala Blanca del Servicio de Farmacia. Al tratarse de un medicamento peligroso (Grupo 2 clasificación



NIOSH), se debe de manipular en cabina de flujo laminar vertical (CFLV) con el equipo de protección adecuado

- Proporcionar al paciente información oral y escrita sobre la correcta administración de la FM, conservación, y los principales efectos adversos.
- Dispensación de la FM
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en terminos de seguridad y efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

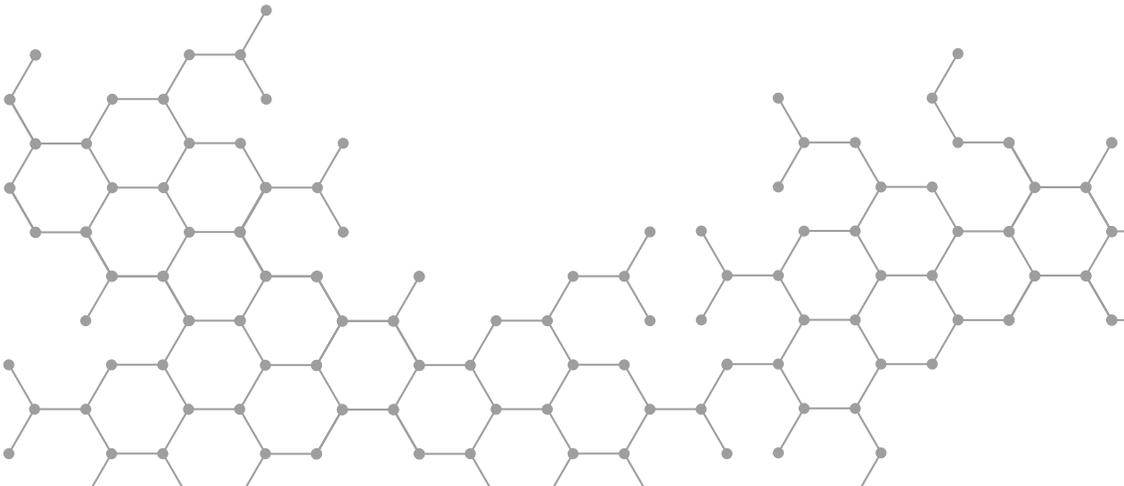
1. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S, Kuypers JM, et al. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection. *J INFECT DIS*. marzo de 2005;191(5):731-8.
2. Fernández-Morano T, del Boz J, Frieyro-Elichegui M, Repiso JB, Padilla-España L, de Troya-Martín M. Tratamiento de verrugas anogenitales con cidofovir tópico. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. abril de 2013;31(4):222-6.
3. Coremans G, Margaritis V, Snoeck R, Wyndaele J, De Clercq E, Geboes K. Topical Cidofovir (HPMPC) Is an Effective Adjuvant to Surgical Treatment of Anogenital Condylomata Acuminata. *Diseases of the Colon & Rectum*. agosto de 2003;46(8):1103-9.
4. Ficha Técnica CIDOFOVIR. CIMA AEMyPS: Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/81303/FT_81303.html

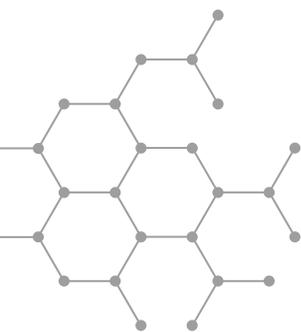


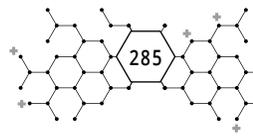
34 CASO CLÍNICO

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA DE TIPO II EN PACIENTE HEMODIALIZADO: ¿QUÉ PAPEL OCUPA EL ARGATROBAN?

Autores: Ortiz Fernández, P; Fernández-Villacañas Fernández, P.
Revisores: Caballero Requejo, C; Onteniente Candela, M.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.







34 CASO CLÍNICO

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA DE TIPO II EN PACIENTE HEMODIALIZADO: ¿QUÉ PAPEL OCUPA EL ARGATROBAN?

Autores: Ortiz Fernández, P; Fernández-Villacañas Fernández, P.

Revisores: Caballero Requejo, C; Onteniente Candela, M.

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

PALABRAS CLAVE: Argatroban, anticoagulante, insuficiencia renal

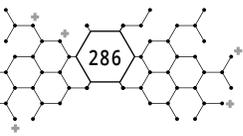
ASPECTOS ÉTICOS

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

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación autoinmune potencialmente peligrosa derivada del tratamiento con cualquier tipo de heparina. El principal síntoma es la disminución de hasta el 50% en el recuento plaquetario respecto a los valores basales y/o complicaciones trombóticas tras 5-14 días el inicio.

Nuestro paciente es tratado profilácticamente con HBPM por el ingreso y por someterse a hemodiálisis. Tras 5 días presenta una marcada trombocitopenia que hace sospechar de TIH, se realiza la técnica diagnóstica de detección de anticuerpos anti-complejo heparina-factor plaquetario (Ac anti PF4) resultando positiva, por ello se suspende el tratamiento con HBPM y se inicia



argatroban, adecuado en pacientes con IR. Argatroban debe ser monitorizado mediante el TTPA.

Antecedentes: Varón de 73 años, NAMC, exfumador y exbebedor, HTA, DLP, DM2 insulinizado, ictus isquémico en 2012, enfermedad renal crónica (ERC) G4A3, síndrome de Lynch, hiperplasia prostática benigna, hipotiroidismo postquirúrgico e hipoacusia neurosensorial bilateral.

Último ingreso en diciembre de 2019 por agudización de la ERC.

Motivo de consulta: En junio de 2021 acude a Servicio de Urgencias por fiebre durante 2 días, oliguria sin disuria, disnea, anorexia y náuseas. No tos ni odinofagia. Refiere pérdida de fuerza generalizada que dificulta la bipedestación y caminar.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

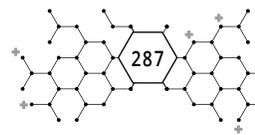
Exploración física al ingreso: consciente y orientado. Sin deterioro cognitivo. Hidratado y perfundido. TA 124/89, FC 96, Tª 36,5, sat. O2 94%. AC: Rítmico. AP: Hipoventilación generalizada con sibilantes. MMII con signos de insuficiencia venosa crónica con fóvea en tobillos.

Datos analíticos: Anexo 1

Bioquímica: Tabla 1

BIOQUÍMICA															
Día	0	+1	+4	+6	+9	+12	+13	+17	+19	+20	+25	+30	+34	+37	+41
Glucemia (mg/dl)	153	232	60	102	166	188	230	205	239	166	259	313	93	113	135
Urea (mg/dl)	179	160	114	87	76	60	74	78	71	56	123	140	122	140	104
Creatinina (mg/dl)	5,9	5,4	5,0	4,3	4,0	2,8	3,0	2,7	2,8	2,4	3,8	4,3	3,3	3,8	3,4
Albúmina (g/dl)		3,9	2,8		2,9			2,9	3,0		2,0	3,0	3,5	3,1	3,2
Na+ (mEq/l)	122	124	131	130	137	136	134	137	140	140	138		135	134	135
K+ (mEq/l)	5,3	5,4	4,4	4,9	4,2	4,7	5,3	3,9	3,6	3,7	3,5		4,5	4,4	4,1
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m²)	8,6	9,6	10,4	12,6	13,7	21,3	19,0	22,1	21,2	24,6	14,3	12,7	17,1	14,5	17,6
PCR (mg/dl)	15,4	12,0		11,0	18,5	25,4	27,4	16,8	9,9	13,0	6,0	6,2	5,6	7,4	
Procalcitonina (ng/ml)	0,9	1,3	1,3	1,1	0,4	1,1	1,4	1,0	0,7	0,6		0,6	0,5	0,6	

Tabla 1.



Hemograma: Tabla 2

HEMOGRAMA														
Día	0	+1	+4	+6	+9	+12	+13	+17	+19	+20	+25	+34	+37	+41
Hematíes (x10 ⁶ /μl)	3,0	3,3	2,8	2,8	3,0	2,9	3,0	2,9	2,7	2,8	2,9	3,2	2,8	2,9
Hemoglobina (g/dl)	8,6	9,2	8,1	8,3	8,6	8,4	7,8	8,1	8,0	8,2	8,5	9,4	8,4	8,9
Hematocrito (%)	27,2	29,3	24,8	25,5	26,9	26,8	23,8	25,5	24,6	25,6	26,2	28,7	25,7	27,0
Leucocitos (x10 ³ /μl)	10,0	12,1	15,4	15,8	15,3	12,7	15,4	11,4	11,5	10,5	12,9	12,3	14,3	13,0
Neutrófilos (%)	95,2	91,0	83,2	81,9	82,7	81,7	83,9	78,3	80,5	78,1	86,4	83,2	84,8	87,0
Plaquetas (x10 ³ /μl)	306	356	324	309	257	91	85	134	177	205	393	235	209	259

Tabla 2.

Hemostasia: Tabla 3

HEMOSTASIA (coagulación)										
Día	0	+8	+16	+18 (10:00h)	+18 (12:00h)	+18 (14:00h)	+19	+20 (10:00h)	+20 (12:00h)	+20 (14:00h)
Tiempo de protrombina (seg.)	14,2	12,8	13,7	20,2	19,4	29,7	23,6	23,7	43,3	21,9
INR	1,3	1,2	1,3	1,91	1,84	2,8	2,23	2,24	4,0	2,0
TTPA ratio	0,75	1,0	0,9	1,9	2,0	2,5	2,2	1,6	3,4	2,2
Dímero D (ng/ml)		47459	107594	83780			71064	62654		

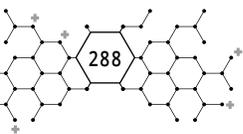
HEMOSTASIA (coagulación)										
Día	+21	+22	+23	+24	+26	+26	+27	+32	+34	+41
Tiempo de protrombina (seg.)	23,6	37,5	25,4	24,2	70,1	27,1	22,9	15,6	40,0	21,5
INR	2,2	3,5	2,4	2,2	6,5	2,5	2,1	1,4	3,7	2,0
TTPA ratio	2,1	2,9	2,3	2,1	4,1	1,7	1,2	1,0	1,2	0,9
Dímero D (ng/ml)			58580		40847		37095	35206	37731	

Tabla 3.

Exploraciones radiológicas:

- AngioTC: Sin signos de TEP. Con derrame pericárdico. Derrame pleural izquierdo y derecho con atelectasia
- Ecocardiografía: derrame pericárdico severo, sin compromiso de VD ni signos de taponamiento cardiaco
- Eco pulmonar (día +6): resolución del derrame pleural
- Eco doppler MMSS y MMII (día +14): sin signos de TVP
- Rayos X de tórax (día +18): atelectasia en LII

Día +9: cultivo de líquido pericárdico y pleural negativo



Día +14: Test HIPA positivo para AC antiPF4

Día +33: IgE frente a látex positivo y estudio de HBPM: prick e intradermorreacción negativo

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

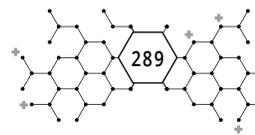
- Derrame pericárdico
- Derrame pleural moderado izquierdo y leve derecho
- Enfermedad renal crónica estadio G5 agudizada

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tratamiento crónico: Tabla 4

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía administración
Omeprazol	20 mg	24 h	oral
Ácido acetilsalicílico	100 mg	24 h	oral
Insulina glargina	20-0-0 UI		subcutáneo
Insulina glulisina	0-15-10 UI		subcutáneo
Linagliptina	5 mg	24 h	oral
Bromazepam	1,5 mg	24 h	oral
Doxazosina	4 mg	12 h	oral
Manidipino	20 mg	24 h	oral
Olmesartan	20 mg	24 h	oral
Ácido fólico	5 mg	24 h	oral
Levotiroxina	150 mcg	24 h	oral
Simvastatina	20 mg	48 h	oral
Sevelamero	2,4 g	12 h	oral
Calcio carbonato	500 mg	48 h	oral
Furosemida	40 mg	24 h	oral
Calcifediol	0,266 mg	2 meses	oral
Darbepoetina alfa	40 mcg	21 días	subcutáneo
Paricalcitol	1 mcg	lunes y viernes	oral
Poliestireno de calcio	15 g	24 h	oral
Hierro sucrosomado (complemento alimenticio)	1 sobre	24 h	oral

Tabla 4. Tratamiento crónico.



Al ingreso:

Profilaxis tromboembólica:

- Bemiparina: día +5 a día +14
- Fondaparinux: día+15 a día +17
- Argatrobán: día +18 a día +26
- Acenocumarol: día +25 hasta alta hospitalaria

Antibioterapia:

- PIP/TZ 2/0,5g c/8h: día +4 a día +9
- Reinicia PIP/TZ 2/0,5g c/8h junto con vancomicina 500mg/48h: día +13 a día +27

Reinicia PIP/TZ/0,5g c/8h y vancomicina: día +34 a día +37

Premedicación en HD:

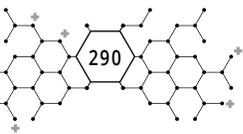
Dexclorfeniramina 5mg/ml, paracetamol 1000mg, hidrocortisona 100mg.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Inicia HD presentando cuadro de hipersensibilidad y MEG en varias sesiones, así como trombocitopenia. Se pauta premedicación por parte de alergología, y hematología cursa el estudio de activación plaquetaria para confirmar TIH tipo II, resultando positivo para Ac-antiPF4. Se contraindica HBPM y heparina sódica sin volver a aparecer RA durante la HD. Debido al riesgo de eventos tromboticos, la elevación del dímero D y la hospitalización prolongada se comienza anticoagulación con fondaparinux 2,5mg c/48h, que se suspende por contraindicación con FG<20ml/min y se solicita a farmacia argatroban. El día +18 inicia argatroban 1mcg/kg/min en PC, que es monitorizado diariamente mediante el valor de TTPA, ajustando la dosis y velocidad de perfusión según el ratio TTPA alcanzado. El día +25 remite la trombocitopenia e inicia acenocumarol 1mg. El día +26 suspende argatroban al alcanzar INR=6,5 y mantiene acenocumarol que se suspende el día del alta hospitalaria con un INR=2.

DISCUSIÓN

La TIH es un estado protrombótico asociado a la presencia de AC contra el complejo formado entre la heparina y el factor 4 plaquetario, que activan pla-



quetas, células endoteliales vasculares y monocitos provocando aumento de formación de trombina. Se distinguen 2 tipos. Tipo I es un fenómeno farmacológico observado las primeras 24-48h del inicio del tratamiento, se manifiesta con descenso moderado y transitorio de plaquetas periféricas, nunca da lugar a fenómenos trombóticos, ni precisa suspender la heparina (1). El tipo II, el más intenso (plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}$ o descenso $>50\%$ del basal), retardada (5-10 días después del inicio de la heparinización) y progresiva, que puede acompañarse de fenómenos trombóticos tanto venosos como arteriales, localizándose por lo general en venas profundas de extremidades inferiores. La trombocitopenia es el síntoma más característico, pero el efecto más peligroso es la trombosis (4)(5).

En la población sin IR se ha observado que la incidencia del tipo II es menor con HBPM que con HNF, que también ha sido descrito en HD (3)(6).

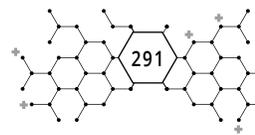
Cuando aparece TIH tipo II, suele existir reacción cruzada entre HNF y HBPM, estando ambos contraindicados y como alternativa: argatrobán, bivalirudina, danaparoides, fondaparinux o ACOD.

En nuestro paciente, aparece sospecha de TIH tras 5 días de exposición a HBPM, sin apariencia de otras causas que se asocien a trombocitopenia. Se cambia de anticoagulante (fondaparinux) que después se descarta por su contraindicación en $\text{FG} < 20 \text{ml/min}$. Por ello, se solicitó al SF argatrobán, derivado sintético de la L-arginina que inhibe directamente la trombina. Tiene aclaramiento hepático y no precisa ajuste en IR. Se monitoriza con el TTPA y se administra vía IV en PC.

Los AVK no deben usarse en fase aguda de TIH, sin embargo, cuando el recuento de plaquetas es $\geq 150.000/\mu\text{l}$ pueden iniciarse de forma simultánea con el anticoagulante no heparínico durante al menos 5 días, hasta alcanzar y mantener un INR (2-3).

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

- Adquisición de argatroban: no incluido en GFT.
- Ajuste de dosis y de velocidad de administración según indicaciones de FT y evolución clínica, en consenso con el hematólogo.
- Preparación y adecuación de la mezcla iv de argatroban:
- Realización de matriz de riesgo de la preparación según la guía de buenas



prácticas de preparación en FH: asignación a la preparación de un nivel de riesgo bajo y un periodo de validez microbiológica y condiciones de conservación de 48h a t^a ambiente o 14 días a 2-8°C.

La solución diluida ha demostrado estabilidad FQ de hasta 14 días a t^a de 25°C y de 2-8°C. Desde el punto de vista microbiológico el producto debe usarse inmediatamente. En cambio si se prepara bajo condiciones asépticas controladas le podemos asignar la validez recomendada por la matriz de riesgo proporcionando así una administración en perfusión continua segura.

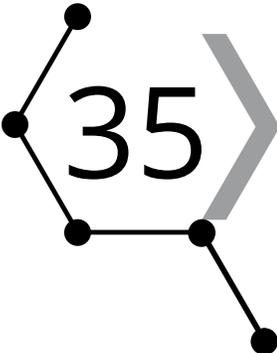
— Monitorización farmacocinética de vancomicina (tabla 5) con recomendaciones de pautas posológicas según situación clínica del paciente.

	Día+17	Día +19	Día +23	Día +24	Día +25	Día +26	Día +29	Día +37	Día +41
Nivel plasmático (mcg/ml)	9,3	9,8	11,8	17,3 (determinación no indicada)	13,2	7,9	14,9	12,3	11,8
Pauta previa	500mg/ 48h	500mg/ 24h	750mg/ 24h		750mg/ 24h	500mg/ 24h	Tratamiento suspendido	1000mg/ 48h	750mg/ 48h
Pauta recomendada	500mg/ 24h	750mg/ 24h	750mg/ 24h		500mg/ 24h	900mg/ 24h		750mg/ 48h	850mg/ 72h

Tabla 5. Monitorización farmacocinética vancomicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1374-6.
2. Benítez M, González Gómez I, González Carmelo I, et al. Trombopenia Inmune inducida por heparina en hemodiálisis a propósito de un caso. Revisión de la literatura. *Nefrología*. 2007; 27: 756-60.
3. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 82-5.
4. Scully M., Gates C., Neave L., How we manage patients with heparin induced thrombo-cytopenia, *Br. J. Haematol.*, 2016; 174: 9-15
5. Warkentin T.E., Anderson J.A.M., How I treat patients with a history of heparin induced thrombocytopenia, *Blood*, 2016; 128: 348-359
6. Davenport A. Low-molecular-weight heparin for routine hemodialysis. *Hemodial Int* 2008; 12:S34-S37.



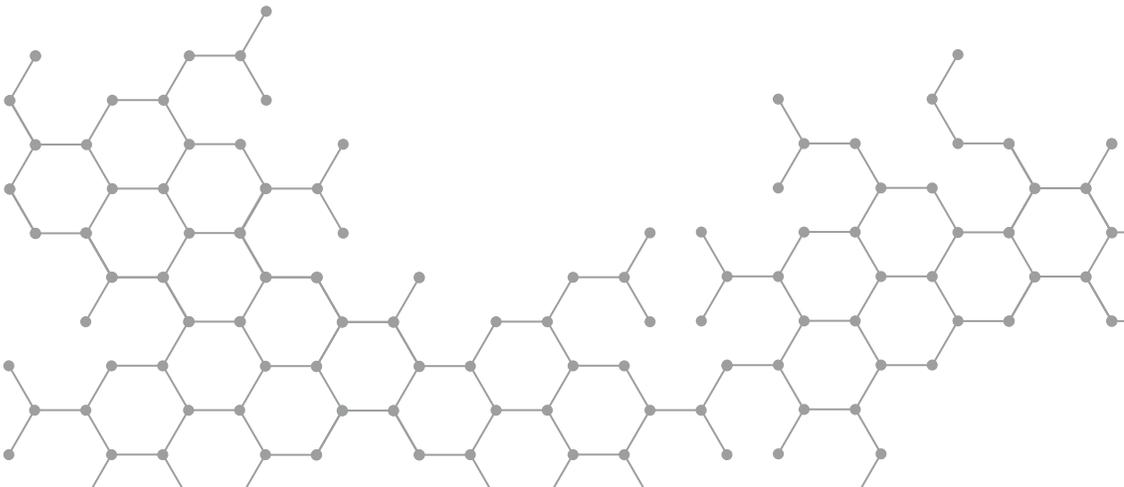
35 CASO
CLÍNICO

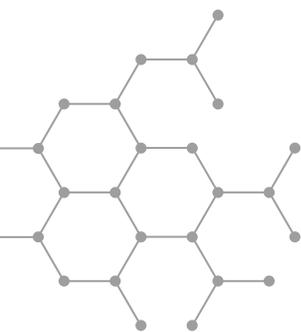
TRATAMIENTO CON HORMONA DEL
CRECIMIENTO FUERA DE INDICACIÓN
EN UN PACIENTE CON DISPLASIA
ESPONDILOEPIFISARIA TIPO KIMBERLEY

Autores: Martínez Ibáñez, M.A; Golnabi Dowlatshahi, F.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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





TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO FUERA DE INDICACIÓN EN UN PACIENTE CON DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA TIPO KIMBERLEY

Autores: Martínez Ibáñez, M.A; Golnabi Dowlatshahi, F.

Revisor/a: González Ponce, C.M.

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

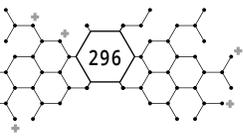
PALABRAS CLAVE: Somatropina, agregán, displasia

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 5 años (cumplidos en 2022) diagnosticado de displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley, un tipo de enfermedad genética encuadrada dentro de las agreganpatías. El paciente presenta retraso en el crecimiento debido a la inactividad de la hormona somatropina, por lo que se solicitó tratamiento fuera de indicación con hormona del crecimiento.



ANTECEDENTES

- Ecografías prenatales: crecimiento intrauterino retardado (CIR) severo precoz con acortamiento de huesos largos.
- En seguimiento por neuropediatría al nacer por síndrome dismórfico con talla baja megacefalia y acortamiento rizomiélico. Presentaba retraso global del desarrollo.
- Como consecuencia de esto se le realizó un análisis genético, siendo portador heterocigoto del cambio patogénico c.1180 c>T (p.R394*) en el gen ACAN, siendo diagnosticado de displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley. Hipoacusia leve en oído izquierdo. valoración cardiológica normal.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS

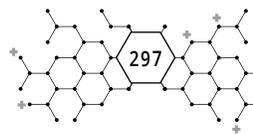
- Estudio genético: heterocigoto del cambio c.684 C>T (p.N228N) en el gen GHRHR de significado incierto; con ampliación del estudio: Portador heterocigoto del cambio patogénico c.1180 c>T (p.R394*) en el gen ACAN. Portador heterocigoto del cambio c.6450C>T (p.S2150S) en el mismo gen ACAN de significado incierto.
 - Análítica hormonal mayo de 2020 (antes del tratamiento): Somatomedina C = 110 ng/ml, Proteína enlazante de IGF-1 (BP3) = 2760 ng/ml
 - Análítica hormonal abril de 2021 (después del tratamiento): Somatomedina C = 98,2 ng/ml, Proteína enlazante de IGF-1 (BP3) = 2780 ng/ml
- Valores de referencia: Somatomedina C = 36 - 216 ng/ml / Proteína enlazante de IGF-1 (BP3) = 1511 - 4013 ng/ml.

Los hallazgos analíticos dentro de rango antes y después de iniciar el tratamiento, ayudaron a la confirmación de la enfermedad, ya que la misma no cursa con defectos en la liberación de IGF-1 como consecuencia de la producción de somatropina.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO/S

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

- Displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley.



DIAGNÓSTICO SECUNDARIO:

- GH bioinactiva.
- Diagnóstico secundario: Hidrocefalia externa comunicante.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

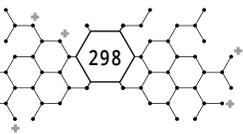
- Tratamiento con somatropina (Saizen®) a dosis de 0,55 mg al día vía subcutánea, 6 días a la semana. El tratamiento se dispensa en el servicio de farmacia del hospital, comenzando el mismo en marzo de 2021 (a la edad de 4 años y 4 meses) con revisión del mismo en 2022.
- Pautas de estimulación temprana neurosensorial.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Se realiza el seguimiento del paciente durante 12 meses (hasta marzo de 2022) presentando una evolución favorable, con mejoría en el desarrollo psicomotor y ligera en el crecimiento en altura y peso. En la revisión de los 46 meses, la edad equivalente para la habilidad motora gruesa fue de 43 meses, aunque fue de 35 meses en la motora fina. Retraso en la capacidad de lenguaje expresivo (equivalente a 29 meses). con 4 años y 4 meses (al inicio del tratamiento), talla de 85 cm ($p < 1$, -5,11 DE), mientras que con 5 años y 2 meses la talla alcanzó los 92 cm ($p < 1$, -4,43 DE), por lo que se evidencia una leve mejora en cuanto a percentil de talla. Con respecto al peso para los mismos períodos, también encontramos mejoría significativa: 12 kg (p_2 , -2,24 DE) frente a 13,7 kg (p_4 , -1,86 DE). Mantiene acortamiento rizomélico de extremidades, con braquidactilia asociada. Se preve que el paciente continúe con el tratamiento hasta marzo de 2023 en un pimer período.

DISCUSIÓN

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional suponen un grupo heterogéneo con un amplio espectro de características clínicas. Aproximadamente el 10% de estos niños son tratados con hormona del crecimiento para incre-



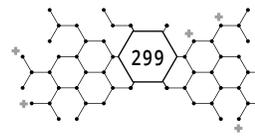
mentar su estatura en la edad adulta. Solamente un pequeño número de mutaciones, inferior al 1%, explicaría la talla de los niños al nacimiento. Mutaciones heterocigotas en el gen ACAN se ha identificado en niños con estaturas bajas y edad osea madura (1). Existe poca evidencia del tratamiento de estos síndromes con somatropina, debido a la baja prevalencia de los mismos, entre la que destacamos un estudio (1) poblacional con 29 niños con baja estatura y edad osea madura ($\geq 0,5$ años comparado con la edad del calendario). 4 de los 29 presentaban mutación en el gen ACAN, esta mutación se relacionaba con hipoplasia facial, problemas en articulaciones y dedos anchos. Todos los pacientes con la mutación ACAN recibieron durante 2 años hormona del crecimiento. En la edad adulta una niña alcanzó una talla 5 cm superior a su madre y un chico una talla 8 cm superior a su padre, que presentaba también la mutación del gen ACAN.

Debido al buen perfil de seguridad del fármaco, con reacciones adversas transitorias y dosis-dependientes como edemas, inflamación articular, artralgias, mialgias y parestesias (2), su consideración para el tratamiento de la displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley es adecuada.

El agregán es la proteína no colágena más abundante en el cartílago y es esencial para su estructura y función. Las mutaciones en el gen que lo codifica (ACAN) dan como resultado un amplio espectro fenotípico de displasias esqueléticas no letales, entre las que encontramos la displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley (3). En nuestro caso, se puede evidenciar una leve mejoría tanto en peso como en talla tras 10 meses de tratamiento, por lo que la somatropina parece constituir una alternativa para el tratamiento esta displasia espondiloepifisaria.

CONCLUSIÓN (CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO AL CASO)

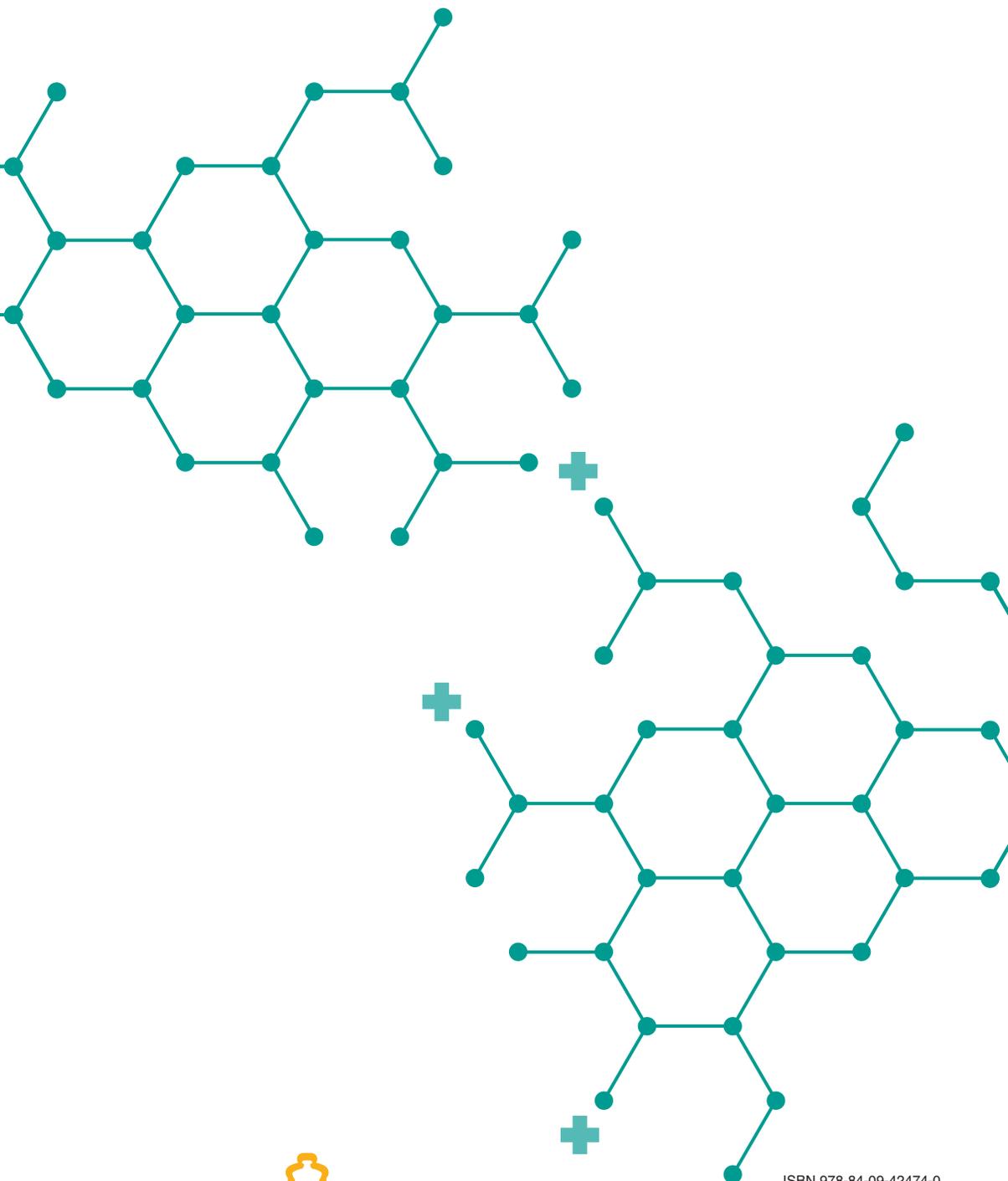
- Búsqueda y estudio de la evidencia disponible del uso de hormona del crecimiento en la patología en cuestión.
- Elaboración de un informe de posicionamiento en cuanto a la utilización del medicamento fuera de su indicación en la ficha técnica.
- Validación de la dosis, posología y posibles interacciones del medicamento en la prescripción electrónica de pacientes ambulatorios.
- Dispensación ambulatoria del medicamento, explicando tanto el modo de administración del mismo como posibles reacciones adversas, interacciones y forma de conservación, entre otras cuestiones.



BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Steen M, Pfundt R, Mass S et al. ACAN Gene Mutations in short children born SGA and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1458-1467.
2. Ficha técnica. HORMONA DEL CRECIMIENTO. CIMA AEMPS. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73843/FT_73843.html
3. Gibson BG, Briggs MD. The aggrecanopathies; an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11, 86: 1-8.





SOMUFARH
SOCIEDAD MURCIANA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ISBN 978-84-09-42474-0



9 788409 424740