

Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2021-2022
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores:

Míriam Casellas Gibert
Alejandro Sanjuán Belda
Laura Cardona Roca
Laura Borràs Trias



Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA

HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2021-2022
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores

Míriam Casellas Gibert

Vocal de Residentes de la SCFC (2020-2022)

Alejandro Sanjuán Belda

Vocal de Residentes de la SCFC (2021-2023)

Laura Cardona Roca

Vocal de Residentes de la SCFC (2022-2024)

Laura Borràs Trias

Vocal de la SCFC



El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Los productos farmacéuticos mencionados deberán ser estrictamente prescritos y utilizados de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2023 Ergon®
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).
Berruete, 50. 08035 Barcelona.

ISBN: 978-84-19230-99-7
Depósito Legal: M-22478-2023

INTRODUCCIÓN

Nos alegra poder presentar esta edición del libro, este año estamos de celebración, es la décima edición del libro de Casos Clínicos de los Residentes de la especialidad de Farmacia Hospitalaria durante el curso 2021-2022. Esta iniciativa se ha ido consolidando año a año, con gran calidad y rigurosidad en los casos publicados.

Este curso se corresponde con el programa de formación continuada de nuestra sociedad, celebrado en la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, y que desde 2018 está acreditado por la Fundació Institut Interuniversitari InterAc Salut.

Con los años la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC) ha querido mantener los mismos principios y vela por garantizar, fomentar y facilitar la formación continuada y la difusión de conocimiento a todos los socios. La publicación de este libro pone de manifiesto este compromiso.

En este libro podréis ver el reflejo de las sesiones presentadas por los residentes de Farmacia Hospitalaria en el Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia 2021-2022. Los residentes, junto con los tutores, relatan los casos clínicos, que reflejan la intervención, seguimiento y abordaje de los problemas farmacoterapéuticos en distintas áreas asistenciales. La resolución de los casos clínicos sirve de aprendizaje para poder actuar en situaciones similares que se pueden presentar con pacientes reales.

Me gustaría poner en valor el esfuerzo y agradecer a todos los autores, revisores y coordinadores del proyecto del curso, en especial a los vocales de residentes de la Junta y a Laura Borràs por su dedicación.

Me gustaría agradecer el compromiso y la dedicación de los tutores de cada caso en la revisión de los textos y la colaboración de todos los compañeros que han participado como profesores en las sesiones de casos clínicos del Curs Teòric-Pràctic d'Actualització en Farmacoteràpia 2021-2022.

Finalmente, desde la Junta de la SCFC, quiero agradecer a AstraZeneca su colaboración, sin la cual no hubiera sido posible.

Esta publicación de casos es una lectura recomendada e interesante que contribuirá a mejorar la formación continuada de todos nosotros.

Marta Munné Garcia

*Vocal de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica
Coordinadora Farmàcia Institut Català d'Oncologia de Badalona
Abril 2023*

SUMARIO

Caso clínico 1

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO Y TERAPIA DIRIGIDA:
EN BUSCA DE LA MUTACIÓN PERDIDA 1
Marc Bitlloch Obiols, Begonya García Javier

Caso clínico 2

NO DEJES PARA MAÑANA LO QUE PUEDES NUTRIR HOY:
PANCREATITIS Y COMPLICACIONES HEPATOBILIARES 11
Clara Sebastián Carrasco, Mireia Iglesias Rodrigo

Caso clínico 3

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: TRATAMIENTO
DE MANTENIMIENTO CON USTEKINUMAB ENDOVENOSO 21
Laura Comella Anaya, Laura Río No

Caso clínico 4

MANEJO DE LAS INFECCIONES VIRALES EN EL PACIENTE
POST-TPH PEDIÁTRICO 33
Adrián Plaza Díaz, Adrià Riera Magallón

Caso clínico 5

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SÍNDROME CORONARIO
AGUDO 45
Pablo Sánchez Sancho, José Manuel del Río Gutiérrez

Caso clínico 6

UN PARKINSON MALIGNO 59
Nuria Almendros Abad, Laura Cardona Roca

Caso clínico 7

UN EQUILIBRIO INESTABLE 71
Virginia Charques Trallero, Paula Castro Salinas

Caso clínico 8

ICTUS ISQUÉMICO. CUANDO LLEGAR ANTES ES CRUCIAL 81
Alejandro Sanjuán Belda, Ignasi Sacanella Anglès

Caso clínico 9

ARTRITIS REUMATOIDE: DE LA MANO DEL PACIENTE 93

Arturo Morales Portillo, Marta Mir Cros

Caso clínico 10

¿ALÉRGICA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS? 103

Anna Dordà Benito, Xabier Larrea Urtaran

Caso clínico 11

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DERIVADAS
DE LA INFUSIÓN DE CÉLULAS CAR-T EN EL PACIENTE
CRÍTICO HEMATOLÓGICO 113

Joan Ramon Roma Mora, Natàlia Arranz Pasqual

Caso clínico 12

PACIENTE CRÍTICO CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2:
MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA
Y VORICONAZOL 125

Queralt López Noguera, Carmen Ortí Juan

Caso clínico 13

MANEJO DEL ASMA GRAVE NO CONTROLADA 135

Teresa Rovira Medina, Maria Oliver Cervelló

Caso clínico 14

ASMA GRAVE NO CONTROLADA: UN NUEVO RETO
TERAPÉUTICO 145

Eva Terricabras Mas, Lidia Estrada Nieto

Caso clínico 15

MANEJO DE VIRUS BK E INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTE
PEDIÁTRICO TRASPLANTADO RENAL 155

Carlota Varón Galcera, M^a Blanca Guembe Zabaleta

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO Y TERAPIA DIRIGIDA: EN BUSCA DE LA MUTACIÓN PERDIDA

Marc Bitlloch Obiols, Begonya Garcia Javier
Hospital de Mataró. Barcelona

Revisora

Teresa Gurrera Roig
Hospital de Mataró. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el cáncer con más mortalidad y el segundo más prevalente en el mundo, siendo el primero con más incidencia en hombres y el tercero en mujeres⁽¹⁾. Durante 2021 en España, fue el cuarto más diagnosticado pero fue la primera causa de muerte por cáncer⁽²⁾.

Existen diferentes factores de riesgo predisponentes. El más frecuente es el tabaco (80%), seguido de ser fumador pasivo, la exposición a radón o arsénico, la contaminación ambiental o la dieta.

Los síntomas clínicos pueden variar en función del estadiaje en el que se encuentre. En las primeras etapas suele ser asintomático y es, en estadios avanzados, cuando los pacientes presentan tos persistente, dolor torácico, hemoptisis, bronquitis recurrentes o pérdida de peso. En estadios metastásicos podemos encontrar alteraciones extrapulmonares como dolor óseo, alteraciones del sistema nervioso o hepáticas, e ictericia⁽³⁾.

En cuanto a la morfología e histología, existen dos tipos de cáncer de pulmón⁽⁴⁾:

- Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM): representa un 15% del total. Se asocia predominantemente

al consumo de tabaco, es de crecimiento rápido y de mal pronóstico. El 70% de pacientes suelen presentar enfermedad diseminada al diagnóstico.

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM): representa un 85% del total. El 70% de pacientes también presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica al diagnóstico. A su vez, el CPNM se clasifica en tres tipos en función de la localización de la lesión:
 - Adenocarcinoma o no escamoso: el subtipo más frecuente (78%). Su localización es la parte externa de los pulmones.
 - Escamoso o epidermoide: menos frecuente (18%). La lesión suele estar en la parte central.
 - Otros: de células grandes... (4%).

Actualmente, en el diagnóstico del CPNM localmente avanzado o metastásico, está indicado el estudio mutacional por técnicas de biopsia líquida y secuenciación génica (NGS) con el fin de individualizar el tratamiento en función de la mutación encontrada y las terapias disponibles. Los biomarcadores para los que se dispone actualmente de tratamiento dirigido financiado son los EGFR, ALK y ROS1. Estos son más frecuentes en los pacientes con CPNM con histología de adenocarcinoma, no fumadores o fumadores ocasionales con poca exposición al tabaco (< 15 paquetes-año) y, normalmente, no se suelen encontrar de forma concomitante⁽⁵⁾.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un varón de 51 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas, exfumador hace más de 20 años y sin antecedentes patológicos de interés.

Acude a Urgencias derivado del centro de Atención Primaria por un resfriado que no mejoraba y tos seca constante. En ese contexto, se iniciaron broncodilatadores y mucolíticos. Durante la estancia en Urgencias presenta disnea moderada al esfuerzo, opresión en la cara anterior del hemitórax que responde a antiinflamatorios, un esputo hemoptoico y ninguna alteración analítica a destacar.

Se realiza un TAC toraco-abdominal como prueba complementaria que muestra una masa hiliar derecha de 10 x 3,6 mm que

engloba arteria pulmonar, bronquio principal y ramificaciones, junto con adenopatías de tamaño significativo a nivel supraclavicular izquierdo. Se realiza una biopsia con aspiración de aguja fina (ECO-PAAF) que resulta positiva para células malignas, con lo que se le diagnostica de carcinoma escamoso de pulmón con metástasis óseas. Posteriormente se realiza un estudio mutacional que muestra una alteración en el biomarcador EGFR, y se inicia primera línea de tratamiento oral dirigido con un inhibidor de la tirosin-kinasa (TKI) de segunda generación como afatinib.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS SEGÚN MÉTODO SOAP

1. DIARREAS Y RASH CUTÁNEO POR AFATINIB

Subjetivo

El paciente acude a Urgencias por presentar fiebre, rash acneiforme grado 2 y diarreas líquidas grado 2 (según criterios CTCAE) (Tabla I).

Objetivo

- Constantes: temperatura corporal 37,8°C.
- Analítica: filtrado glomerular 54 mL/min (previos normales), fórmula leucocitaria normal.

Análisis

El paciente presenta un rash acneiforme junto con diarreas coincidiendo con la instauración del tratamiento con afatinib. En ficha técnica se han notificado casos de toxicidad cutánea en forma de rash y toxicidad gastrointestinal como diarreas y se han clasificado como muy frecuentes con una incidencia mayor al 10%, según los datos provenientes de los estudios LUX-Lung 3⁽⁷⁾ y LUX-Lung 7⁽⁸⁾.

También según ficha técnica, en todo paciente que presente alguna toxicidad clasificada como grado 2 o más, se debe interrumpir el tratamiento hasta normalización y reanudar entonces con disminuciones de la dosis en fracciones de 10 mg. En caso de

Tabla I.

TOXICIDAD	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Diarrea	Aumento de < 4 deposiciones por día sobre el valor inicial	Aumento de 4 a 6 deposiciones por día sobre el valor inicial; AVD (actividades vida diaria) instrumental limitante	Aumento de ≥ 7 deposiciones por día sobre el valor inicial; hospitalización indicada; limitar el autocuidado AVD	Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada
Rash acroiforme	Pápulas y/o pústulas que cubren < 10% de la superficie corporal, que pueden o no estar asociadas con síntomas de prurito o sensibilidad	Pápulas y/o pústulas que cubren del 10% al 30% de la superficie corporal, que pueden o no estar asociadas con síntomas de prurito o sensibilidad; pápulas y/o pústulas que cubren > 30% de la superficie corporal con o sin síntomas leves	Pápulas y/o pústulas que cubren > 30% de la superficie corporal con síntomas moderados o severos; asociado con sobreinfección local con antibióticos orales indicados	Consecuencias que amenazan la vida; pápulas y/o pústulas que cubren cualquier % de la superficie corporal, que pueden o no estar asociadas con síntomas de prurito o sensibilidad y están asociadas con una sobreinfección extensa con antibióticos endovenosos indicados

Adaptado de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0[®].

diarrea, se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento con antidiarreicos que se continuará en caso de diarrea persistente hasta la desaparición de las deposiciones frecuentes y blandas⁽⁹⁾.

Plan

Desde Urgencias se decide suspender el tratamiento con afa-tinib, se le prescribe loperamida y se dan normas higiénico-die-téticas. Se cita al paciente en Consultas Externas una semana después para decidir manejo terapéutico. En Consultas Externas, puesto que se ha recuperado en su totalidad de la toxicidad y ha mejorado la función renal, se decide reintroducir el tratamiento conafatinib a dosis de 30 mg con buena tolerancia posterior.

2. CAMBIO DE TRATAMIENTO POR DETECCIÓN DE MUTACIÓN

Subjetivo

Sin cambios sustanciales en el estado del paciente. Acude a consulta externa para evaluación de la respuesta al tratamiento.

Objetivo

Se realizan pruebas complementarias:

- PET-TAC: confirma estabilidad de la enfermedad.
- Gammagrafía ósea: describe progresión a nivel de M1 óseas con nuevos focos.
- RMN craneal: certifica crecimiento en tamaño y número de lesiones intraparenquimatosas cerebrales.
- ECO-PAAF del nódulo supraclavicular para estudio de delección del exón 19 y NGS. Dando positiva para la mutación EGFR y T790M.

Análisis

A pesar de la alta tasa de respuesta a TKI en primera línea, la enfermedad progresa en la mayoría de los pacientes después de 9-13 meses de tratamiento. En el momento de la progresión, aproximadamente el 60% de los pacientes (sin importar la raza o el origen étnico) tienen una mutación puntual (pThr790Met o T790M) en el gen que codifica para EGFR. La presencia de la

variante T790M reduce la unión de los TKI de primera (gefitinib) o segunda generación (afatinib) al sitio de unión de ATP de EGFR, lo que reduce la inhibición mediada por EGFR de la señalización y que potencialmente lleva a la progresión de la enfermedad.

Debido al hallazgo de la mutación T790M en una adenopatía se plantea el cambio de tratamiento a un ITK dirigido para dicha mutación, osimertinib 80 mg, según el estudio de aprobación AURA 3⁽¹⁰⁾.

Plan

Se procede a citar al paciente en Consulta Externa, explicarle los resultados y plantearle el cambio de tratamiento y se contacta con el Servicio de Farmacia para agendar visita de inicio del nuevo tratamiento oral.

Previamente a la visita, desde el Servicio de Farmacia se revisa tanto que la indicación como la posología sean adecuados y se comprueban interacciones con la medicación habitual. En este caso, el paciente estaba en tratamiento con citalopram 10 mg que junto con osimertinib 80 mg puede ocasionar un alargamiento del QT, por lo que se recomienda al equipo médico una monitorización cardíaca más frecuente.

Durante la visita, se explica al paciente los objetivos del tratamiento y la nueva posología, cómo deben tomarse los comprimidos, los posibles efectos adversos y cómo manejarlos. Se entrega la información por escrito y teléfonos de contacto para resolver dudas.

3. AUTORIZACIÓN DE GEFITINIB COMO USO COMPASIVO

Subjetivo

Mal estado general, sensación disneica y dolor pleurítico. Mal control del dolor.

Objetivo

Se realizan pruebas complementarias:

- Radiografía de tórax: confirma derrame pleural derecho.
- TAC toraco-abdominal: constata respuesta cerebral, pero progresión ósea y pleuropericárdica.

Análisis

Teniendo en cuenta la progresión a la terapia dirigida con ITK frente a la mutación T790M y siguiendo las directrices del Programa de armonización terapéutica del CatSalut⁽⁵⁾ referente al tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, se plantea el uso de quimioterapia basada en platino como tercera línea de tratamiento tras progresión a osimertinib. Debido al buen estado funcional del paciente, la edad y la función renal, se inicia tratamiento con cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² cada 21 días. Después del primer ciclo, se interrumpe el tratamiento ya que el paciente no tolera la quimioterapia, presentando efectos adversos gastrointestinales (diarrea y vómitos) y toxicidad hematológica (anemia).

Ante la falta de alternativas terapéuticas, el equipo médico contacta con el Servicio de Farmacia para valorar la utilización de otro ITK oral no recibido previamente (gefitinib) como cuarta línea de tratamiento.

Plan

Ante la petición del Servicio de Oncología, el Servicio de Farmacia realiza también una búsqueda bibliográfica de casos reportados⁽¹¹⁾. Se analiza conjuntamente dicha bibliografía, se decide realizar una solicitud para uso compasivo a dirección médica del hospital y se acepta el inicio de tratamiento. Se realiza también una visita de atención farmacéutica para explicar las características del fármaco.

DISCUSIÓN

Estamos delante de un caso cotidiano dentro del Área de Oncohematología del Servicio de Farmacia en el que el paciente durante el desarrollo de su enfermedad necesita varios tratamientos para poder hacer frente a la progresión del cáncer. Muchos de estos tratamientos son orales y de dispensación ambulatoria y es aquí donde el farmacéutico clínico toma relevancia, revisando la medicación concomitante en búsqueda de interacciones y participando así en el plan terapéutico del paciente.

También es cada día más habitual encontrarnos ante situaciones y necesidades terapéuticas no descritas en ficha técnica

ni autorizadas por el sistema público de salud. Aquí es de vital importancia que el farmacéutico junto con el equipo médico evalúe las alternativas posibles desde un punto de vista de la eficacia y la eficiencia.

CONCLUSIONES

El farmacéutico de hospital dedicado a la oncohematología es esencial en muchos aspectos dentro del plan terapéutico del paciente. En este caso clínico hemos podido intervenir en:

- Trabajar conjuntamente con el equipo médico.
- Tramitar y autorizar el uso compasivo y realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva.
- Dar consejos de administración de la quimioterapia endovenosa basada en platino.
- Ajustar medicación concomitante por interacciones con los nuevos citostáticos orales iniciados.
- Conciliar la medicación durante el ingreso y el alta.
- Realizar las visitas de atención farmacéutica cuando el paciente iniciaba un medicamento de dispensación ambulatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Today [Internet]. [Citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Cifras del cáncer en España | SEOM - Día Mundial del Cáncer 2020 [Internet]. [Citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
3. Lung Cancer Guide | What You Need to Know [Internet]. [Citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer.html>
4. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. 2021; 398 (10299): 535-54.
5. Cáncer de pulmón no microcítico metastásico. CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [Citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/pautes-cancer-pulmo-no-microcitic-metastatic-00001>
6. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017 [Citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.meddra.org/>
7. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013; 31(27): 3327-34.
8. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(5): 577-89.

9. Ficha tecnica Giotrif 20 mg comprimidos recubiertos con pelicula [Internet]. [Citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113879003/FT_113879003.html
10. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 629-40.
11. Chic N, Mayo-de-las-Casas C, Reguart N. Successful treatment with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer after acquired resistance to osimertinib. *J Thorac.* 2017; 12(6): e78-80.

NO DEJES PARA MAÑANA LO QUE PUEDES NUTRIR HOY: PANCREATITIS Y COMPLICACIONES HEPATOBILIARES

Clara Sebastián Carrasco, Mireia Iglesias Rodrigo
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona

Revisora

Cristina Sangrador Pelluz
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una patología inflamatoria del páncreas que supone una de las causas más frecuentes de hospitalización dentro de los trastornos gastrointestinales. La mortalidad por PA puede estar entre el 3%, en pancreatitis leves, y el 30%, en el caso de pacientes que desarrollan pancreatitis graves que cursan con síndrome inflamatorio sistémico y fallo multiorgánico. Su complejidad y las posibles complicaciones sistémicas y locales que pueden aparecer (necrosis pancreática o infección de tejidos circundantes) implica un manejo multidisciplinar, poniendo especial atención a un soporte nutricional adecuado, ya que los pacientes con PA tienen un alto riesgo de desnutrición. Un manejo apropiado desde el inicio del estado nutricional ha demostrado un alto impacto en la reducción de mortalidad y complicaciones asociadas a esta patología^(1,2).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Nuestra paciente es una mujer de 73 años (75 kg, 150 cm), que como antecedentes de interés presenta hipertensión arterial controlada y colelitiasis evidenciada en una tomografía axial computarizada (TAC) en agosto de 2020, sin hábitos tóxicos ni

alergias medicamentosas conocidas. Acude a Urgencias por dolor epigástrico de seis horas de evolución y vómitos postprandiales desde ese mismo día.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1. MANEJO NUTRICIONAL INICIAL EN PANCREATITIS GRAVE. MÉTODO SOAP

Subjetivo

Dolor epigástrico de seis horas de evolución y vómitos postprandiales desde ese mismo día, que no asocia a otros síntomas como fiebre o anorexia, ni a consumo de sustancias tóxicas.

Objetivo

Se le realiza una exploración física en la que presenta abdomen blando, depresible y no doloroso a la palpación, y otras pruebas complementarias: análisis de sangre, donde aparecen alterados los valores de amilasa (2.500 U/L, rango 13,2-52,8 U/L), glucemia (234,1 mg/dL, rango 80-115 mg/dL), AST (248,6 U/L, rango 0-31,8 U/L), GGT (159,6 U/L, rango 6-42 U/L) y ALT (361,2 U/L, rango 0-33 U/L); ecografía abdominal, que muestra una vesícula biliar distendida con litiasis y un TAC abdominal en el que se evidencia el páncreas aumentado de tamaño y necrosis en la cabeza del mismo.

Análisis

Con todo esto, se orienta como pancreatitis aguda (PA). La PA es un proceso inflamatorio del páncreas que cursa con dolor abdominal intenso de inicio súbito en epigastrio y a menudo irradiado a espalda. También aparecen náuseas y/o vómitos, distensión abdominal y dolor a la palpación, aunque depende de la gravedad y del tiempo de evolución de la enfermedad. La etiología es diversa, siendo la más común (hasta el 40% de los casos) la litiasis biliar. Otras causas pueden ser de origen alcohólico, metabólico, infeccioso u otros⁽⁴⁾. En el caso de nuestra paciente, se evidenció una PA de origen biliar.

Es de suma importancia la valoración de la gravedad y tipología de la PA, ya que nos permite identificar a los pacientes con mayor

morbimortalidad. Para ello, se disponen de marcadores clínicos, bioquímicos y radiológicos, así como sistemas de puntuación: Ranson, APACHE II (el más exacto) y BISAP⁽⁵⁾. Nuestra paciente presentaba una PA moderadamente grave y necrosante con puntuación de Ranson 2 y APACHE II 7.

En la PA se produce una activación de las enzimas digestivas y proteolíticas que liberan mediadores inflamatorios, responsables del dolor y de una respuesta inflamatoria sistémica, llevando a un estado hipercatabólico. Así, se produce un aumento del gasto energético basal (GEB) y del estrés oxidativo, así como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, catabolismo proteico (con pérdidas de nitrógeno de hasta 20-40 gramos/día), y alteraciones hidroelectrolíticas (disminución de volemia, hipocalcemia, déficit de tiamina y folato)^(3,6). Todo ello desencadena un deterioro rápido del estado nutricional.

El soporte nutricional tiene un alto impacto en el desarrollo de la pancreatitis. Estos pacientes presentan riesgo de desnutrición moderado-alto, debido sobre todo al estado hipercatabólico propio de la patología. Además, en pancreatitis graves aparece una disfunción de la barrera mucosa, que altera la respuesta inmune^(3,6). Por ello, es importante mantener la integridad de la mucosa intestinal con una adecuada nutrición.

Para identificar a los pacientes desnutridos se debe realizar un cribaje nutricional. El cuestionario de elección es el NRS-2002 (*Nutritional Risk Screening 2002*), no está validado en pancreatitis, pero es el recomendado actualmente por la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN)⁽¹⁾. Nuestra paciente tuvo una puntuación de 3, indicando riesgo de malnutrición.

Así pues, se realizó una valoración nutricional, teniendo en cuenta valores analíticos y antropométricos, cálculo de necesidades energéticas, hídricas y requerimientos nutricionales (lípidos, proteínas, hidratos de carbono). Se calcularon las necesidades energéticas con la fórmula de Harris-Benedict (GEB), que, utilizando un factor de estrés de 1,12 (empleado en pancreatitis), permitió obtener un gasto energético total (GET) aproximado de 1.500 kcal. Para las necesidades hídricas, se empleó la fórmula de Holliday-Segar, obteniendo un volumen requerido de 2.625 mL.

En lo referido a requerimientos nutricionales, de acuerdo con lo propuesto por la ESPEN, el aporte de proteína se aproximó a 1-1,8 g/kg/día, para minimizar la pérdida debida al catabolismo proteico, un balance negativo se asocia a mal pronóstico⁽⁷⁾. El aporte de lípidos debe estar en torno a 0,8-1,5 g/kg/día, y los hidratos de carbono representar el 50% del aporte (es recomendable que se administren a una velocidad de < 4 mg/kg/min, la velocidad de oxidación de la glucosa). El aporte de glúcidos favorece la reducción de la gluconeogénesis, reduciendo la síntesis endógena de glucosa^(1,6).

Actualmente se recomienda el inicio de la dieta oral tan pronto como sea posible, independientemente de los niveles de lipasa sérica, ya que ha demostrado ser más eficaz que un inicio retardado. Además, hay evidencia de que una restricción en la dieta puede exacerbar la malnutrición (atrofia intestinal, mayor catabolismo, translocación y mortalidad)^(1,3,6).

Sin embargo, a las pocas horas de iniciar la dieta, la paciente presentó mala tolerancia, por lo que se inició nutrición enteral (NE). Previamente no había consenso, pero actualmente existe evidencia que sitúa la NE como primera opción frente a la nutrición parenteral (NP), ya que ha demostrado menor mortalidad, estancia hospitalaria, infecciones, complicaciones y fallo multiorgánico. La NP debería reservarse en otras situaciones (contraindicaciones, intolerancia a la NE). Además, la NE preserva la integridad de la mucosa y favorece el efecto barrera, estimula la motilidad intestinal y evita el sobrecrecimiento bacteriano, aumenta el flujo sanguíneo esplácnico, ayuda a regular la respuesta inmune y es más fisiológica^(1-6,8-10).

La NE debe iniciarse también de forma temprana (24-72 horas de ingreso en caso de intolerancia a dieta oral) y a dosis tróficas, con una dieta polimérica^(1,7). La vía de administración, en el caso de las pancreatitis moderadas o graves, es preferible que sea por sonda. No existe consenso claro sobre la selección de sonda, pero es preferible iniciar NE con sonda nasogástrica (SNG), ya que es de fácil colocación, menos invasiva y más barata que la nasoyeyunal, reservada para intolerancias a la SNG o en pancreatitis con hipertensión abdominal (> 15 mmHg)^(1,3,6).

Tabla I. Composición de la nutrición parenteral individualizada

<i>COMPONENTE</i>	<i>CANTIDAD (G)</i>	<i>G/KG</i>
Proteínas (aminoácidos)	75	1
Lípidos	67,5	0,9
Glúcidos	220	2,9

Plan

En cuanto al soporte nutricional, se inició al ingreso dieta oral, adecuada a los requerimientos y necesidades calculados. Tras ello, la paciente presentó intolerancia, por lo que se inició NE por SNG con una dieta polimérica estándar normocalórica y normoproteica, aportando un total de 1.500 kcal, 56 g de proteína, 226 g de hidratos de carbono y 52 g de lípidos al día. El volumen de la NE, añadido al de fármacos intravenosos que en ese momento recibía la paciente, estaba en consonancia con los requerimientos calculados.

Sin embargo, se inició NP total una vez la paciente presentó de nuevo intolerancia a la dieta, con reflujo gastroesofágico, náuseas y vómitos a las 24 horas del inicio de la NE. Así pues, desde el Servicio de Farmacia se solicitó una analítica completa para individualizar la NP. La composición de la NP individualizada se diseñó de acuerdo a las guías ESPEN (Tabla I).

Es importante destacar que los ácidos grasos de cadena media (MCT) se recomiendan como fuente principal de lípidos frente a los de cadena larga (LCT), y una relación MCT/LCT 50/50. Además, se debe aportar un equilibrio adecuado entre omega 3 ($\omega 3$) y omega 6 ($\omega 6$)^(6,11,12).

En cuanto al resto de componentes de la NP, se aportaron requerimientos estándar de electrolitos, vigilando estrechamente el calcio y sin añadir glutamina, dado que actualmente las guías europeas no lo recomiendan por diversos sesgos en los estudios que respaldan su beneficio⁽⁹⁾.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2. COMPLICACIONES HEPATOBILIARES EN NUTRICIÓN PARENTERAL. MÉTODO SOAP

Subjetivo

No procede.

Objetivo

Tras ocho días del inicio de la NP individualizada, se objetiva en una analítica un patrón colestásico dado el aumento de los valores de GGT (x10), FA (x2), AST (x3) y ALT (x4).

Análisis

Ante esta alteración, se contempló la posibilidad de que estuviéramos ante una complicación hepatobiliar. Existen diversas formas de presentación de estas complicaciones, cada una asociada a un patrón aumentado de ciertas enzimas, siendo las más comunes: esteatosis, colestasis y colelitiasis. Los factores de riesgo que pueden precipitar la aparición de una complicación hepatobiliar pueden estar relacionados con el paciente (algunos grupos de fármacos y tóxicos, complementos herbales, síndrome de intestino corto, otras afectaciones hepáticas, obstrucción biliar, sepsis, entre otros), o con la propia NP⁽¹³⁾.

Por todo esto, por parte de Farmacia llevamos a cabo una revisión de los fármacos potencialmente hepatotóxicos que podrían ser la causa, utilizando las bases de datos de UptoDate®, Livertox® y Micromedex®.

También valoramos que la alteración fuera debida a la propia NP, ya que existen numerosos factores que pueden provocarla: duración prolongada de la NP (la administración continua de dextrosa puede causar hiperinsulinemia y acumulación de grasa en el hígado); déficit de estímulo con NE; sobrecarga calórica, que puede llevar al depósito hepático de grasa; sobrecarga o deficiencia de aminoácidos (debido a su relación con los ácidos biliares); sobrecarga de lípidos (el exceso de ácidos grasos esenciales puede ocasionar daño hepático, se recomienda < 1 g/kg/día) o bien la composición lipídica (emulsiones lipídicas con alto contenido

de $\omega 6$, estimulan la respuesta inflamatoria produciendo mayor daño hepático, especialmente cuando la duración de la NP es prolongada)^(2,7,11-16).

Plan

Así pues, se discontinuó la prescripción de paracetamol, ya que el resto de medicación prescrita no alteraba el perfil hepático, y se confirmó con la paciente que no estaba consumiendo ningún complemento herbal. Además, se descartó obstrucción biliar, hepatitis y/o sepsis.

Una vez descartados los factores externos a la NP, procedimos a modificar la composición de la NP, inicialmente reduciendo el aporte calórico. Para ello, redujimos la cantidad de carbohidratos y modificamos la fuente de lípidos a otra con menor cantidad de ácidos grasos $\omega 6$, pero que continuara siendo equilibrada con los $\omega 3$, escogiéndose la presentación SmofLipid®.

Tras la implementación de estos cambios, la paciente presentó al cabo de diez días mejoría clínica y de los valores analíticos de GGT, FA, AST y ALT, que se normalizaron, y se fomentó la reintroducción de la NE, que como se ha comentado previamente, es de elección frente a la parenteral, y además evitaría prolongar la duración de la NP, factor que puede contribuir a estas complicaciones. Posteriormente, se pudo reiniciar dieta oral y finalmente, la paciente fue dada de alta con sesiones programadas de necrostomía.

DISCUSIÓN

La PA es una inflamación del páncreas que puede cursar con complicaciones a nivel local (como necrosis) y sistémico. Es por ello que una identificación y actuación tempranas, así como un abordaje multidisciplinar, pueden frenar su evolución y prevenir la aparición de estas complicaciones.

La fisiopatología de la PA acaba desencadenando un rápido deterioro del estado nutricional, por lo que es de suma importancia que desde el Servicio de Farmacia se realice un cribado nutricional, preferiblemente con el cuestionario NRS-2002, para identificar a los pacientes de mayor riesgo, y una valoración nutri-

cional, para evaluar el grado de malnutrición y poder actuar en consecuencia.

Es fundamental el inicio de la dieta oral lo antes posible, ya que si se retrasa puede agravar la malnutrición propia de estos pacientes. Como hemos comentado, aunque sea de elección, no siempre es posible una dieta oral. Si es así, el siguiente paso es la NE, ya que ha demostrado ser más fisiológica y desarrollar menos complicaciones y mortalidad que la NP. La NE de elección es la polimérica normocalórica y normoproteica siendo, concretamente, Osmolite® la empleada en nuestro centro. La administración de la NE es preferible por sonda nasogástrica por sus ventajas frente a la nasoyeyunal: de fácil colocación, menos invasiva y más barata. No obstante, la vía enteral no siempre es posible, por lo que, en último lugar, la NP es una opción que puede frenar el deterioro nutricional.

Debemos destacar que, desde el Servicio de Farmacia, es importante conocer los requerimientos nutricionales de cada paciente en función de la patología para poder realizar un diseño adecuado e individualizado de la nutrición. En la PA los requerimientos están aumentados, por lo que, de acuerdo a las recomendaciones de la ESPEN, el aporte de proteína debería estar en torno a 1-1,8 g/kg/día, el de lípidos a 0,8-1,5 g/kg/día, y los hidratos de carbono representar el 50% del aporte.

Por último, es importante la coordinación del equipo médico con el Servicio de Farmacia para la identificación temprana de las complicaciones hepatobiliares, así como la de aquellos pacientes susceptibles a desarrollarlas, ya que estas pueden complicar y enlentecer la recuperación. Por ello, debemos conocer qué factores propios del paciente pueden precipitar estas complicaciones, así como los propios de la NP, para poder desarrollar herramientas de identificación rápida y adecuar el manejo desde el inicio de este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

Los pacientes con PA se consideran de riesgo moderado a alto de desnutrición, debido al estado hipercatabólico que produce un deterioro rápido del estado nutricional. Es por ello que es muy

importante un inicio de dieta temprano. Siempre hay que realizar una valoración nutricional de los pacientes antes del inicio de la nutrición, haciendo un cálculo de las necesidades energéticas, hídricas y requerimientos nutricionales. La primera opción siempre debe ser la dieta oral. En caso de presentar intolerancia, la siguiente opción que se recomienda es la NE, por sus características fisiológicas y su menor tasa de complicaciones y mortalidad. Queda reservada entonces la NP para aquellos pacientes en los que la vía oral y enteral no sea posible. La NP puede conllevar la aparición de complicaciones hepatobiliares (por excesiva duración de la misma o sobrecarga calórica, entre otras), aunque es cierto que también pueden aparecer por otros motivos (como fármacos, complementos herbales u obstrucción biliar). Es importante tener en cuenta todos los factores que pueden llevar a su desarrollo para poder evitarlos y, en caso de que aparezcan las complicaciones hepatobiliares, resolverlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN Guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020; 39: 612-31.
2. García Alonso FJ, Garrido Gómez E, Botella-Carretero JI, Pérez-Lasala J, Cano Ruiz A, Moreira Vicente V. Nutrición en pancreatitis aguda. *Nutr Hosp.* 2012; 27(2): 333-40.
3. Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional aspects of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018; 47(1): 77-94.
4. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013; 13(4): 1-15.
5. Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-B A, Darnell A, García-Borobia F, et al. Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38(2): 82-96.
6. Gento Peña E, Martín de la Torre E, Miján de la Torre A. Nutrición artificial y pancreatitis aguda: revisión y actualización. *Nutr Hosp.* 2007; 22(1): 25-37.
7. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional support in patients with severe acute pancreatitis-current standards. *Nutrients.* 2021; 13(5): 1498.
8. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, Zhu Y, Xia B. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med.* 2012; 51: 523-30.
9. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004; 328(7453): 1407.
10. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care.* 2013; 17(3): R118.

11. Patel KS, Noel P, Singh VP. Potential influence of intravenous lipids on the outcomes of acute pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014; 29(3): 291-4.
12. Zugasti Murillo A, Petrina Jáuregui E, Elizondo Armendáriz J. Parenteral nutrition-associated liver disease and lipid emulsions. *Endocrinol Nutr*. 2015; 62(6): 285-9.
13. Lal S, Pironi L, Wanten G, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Joly F, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). 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 Pt A): 1794-7.
14. Martínez Faedo C, Laborda González L, Virgili Casas N, Gómez Enterría P; Grupo de Trabajo NADYA-SENPE. Complicaciones hepatobiliares asociadas a la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD). *Nutr Hosp*. 2011; 26(3): 579-88.
15. Servia L, Schoenenberger JA, Trujillano J, Badia M, Rodríguez-Pozo A. Risk factors of the hepatic dysfunction associated with parenteral nutrition. *Med Clín*. 2009; 132(4): 123-7.
16. Beath SV, Kelly DA. Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis: prevention and Management. *Clin Liver Dis*. 2016; 20(1): 159-76.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON USTEKINUMAB ENDOVENOSO

Laura Comella Anaya, Laura Río No
Hospital del Mar. Barcelona

Revisora

Nuria Carballo Martínez
Hospital del Mar. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye un grupo de enfermedades crónicas que se caracterizan por alternar periodos de actividad inflamatoria y remisión, afectando principalmente al intestino. Los dos trastornos más representativos son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), que se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos⁽¹⁾.

La EII se observa predominantemente en países desarrollados, presentando mayor incidencia y prevalencia en Europa Occidental y América del Norte. Afecta a más de cinco millones de personas en todo el mundo, mayoritariamente a pacientes de edad joven, entre los 15 y 40 años. Es una enfermedad que afecta a la calidad de vida del paciente, cuyo manejo puede llegar a requerir múltiples intervenciones quirúrgicas⁽²⁾.

Se desconoce con exactitud su etiología. La hipótesis más aceptada es que es consecuencia de una respuesta inmunológica aberrante a bacterias no necesariamente patógenas, en un huésped genéticamente susceptible. Como agentes contribuyentes al desarrollo de la enfermedad, factores ambientales (estrés, tabaco, antibióticos), el microbioma (disbiosis intestinal) y la alte-

ración inmune (alteraciones de permeabilidad intestinal, sobre-reacciones de autofagia, fallo de mecanismos reguladores)^(1,3).

Ambas son patologías crónicas y la gravedad de cada una de ellas dependerá de la extensión, localización, grado de actividad inflamatoria y manifestaciones extra-intestinales.

La CU afecta únicamente al colon con extensión variable, de forma continua y comenzando por el recto. La sintomatología que aparece en la mayoría de los pacientes es la rectorragia. La EC afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero la zona más frecuentemente dañada es el íleon terminal y el colon. El dolor abdominal es un síntoma más predominante de EC. La inflamación es típicamente segmentaria, asimétrica y transmural. La mayor parte de los pacientes presentan un fenotipo inflamatorio, pero a lo largo del tiempo aparecen complicaciones en forma de estenosis, fístulas o abscesos que pueden requerir tratamiento quirúrgico⁽⁴⁾. Otras posibles complicaciones asociadas a ambas patologías son la perforación intestinal y megacolon tóxico. En cuanto a las manifestaciones extraintestinales, los pacientes con EI pueden presentar artropatías, afectaciones a nivel ocular, hepatobiliar, ósea, renal, anemia y trastornos del estado de ánimo^(5,6).

El abordaje terapéutico de la CU depende de la zona afectada y de la intensidad del brote. En los brotes leve-moderados están indicados los salicilatos (mesalazina) seguidos de los corticoides tópicos u orales. Los salicilatos son la terapia de mantenimiento estándar. En brotes graves, si no se consigue control con corticoides orales o endovenosos, el siguiente abordaje consiste en el empleo de ciclosporina o anticuerpos monoclonales anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Estos últimos permanecerían como terapia de mantenimiento. En caso de fallo de tratamiento con anti-TNF, vedolizumab, tofacitinib y ustekinumab serían las alternativas terapéuticas indicadas⁽⁷⁾.

En el caso de la EC, en los estadios leves se parte del uso de corticoides vía oral de acción tópica. En los brotes moderados, los corticoides, tiopurinas o el metotrexato de acción sistémica serían los indicados si no se consigue la remisión. Si la actividad del brote es grave y no hay respuesta a la terapia convencional

previamente mencionada, se recomienda iniciar el tratamiento con terapias biológicas anti-TNF (infliximab, adalimumab). Como alternativa, otros anticuerpos monoclonales a usar serían vedolizumab y ustekinumab⁽⁸⁾. Tanto las tiopurinas en monoterapia, como el metotrexato y las terapias biológicas están indicadas tanto en los brotes como en el mantenimiento.

El objetivo de este trabajo consiste en la presentación de un caso clínico en el que se revisa el manejo farmacoterapéutico de la EI en una paciente con enfermedad compleja de larga evolución que además presenta desnutrición y otras manifestaciones extraintestinales.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer, de 44 años y peso al ingreso de 54 kg (peso habitual 65 kg), IMC 17,8 kg/m². Independiente para las actividades básicas de la vida diaria, fumadora activa de cinco cigarrillos al día, sin otros hábitos tóxicos.

Se diagnostica de EI en 2002, orientándose inicialmente como CU mediante criterios clínicos, endoscópicos y anatomopatológicos. Como manifestaciones extraintestinales derivadas, la paciente presenta un síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) caracterizado por la aparición de manifestaciones cutáneas, óseas y articulares, de tipo espondiloartropatía HLA B27+, diagnosticado en 2008. Adicionalmente también presenta pioderma gangrenoso de repetición diagnosticado en 2010. Otros antecedentes de interés son trastorno adaptativo con síntomas ansioso-depresivos y anemia de trastornos crónicos.

Desde su diagnóstico, ha sido sometida a múltiples intervenciones quirúrgicas, varias resecciones intestinales (colectomía subtotal, proctectomía) acompañadas de ileostomías derivativas e intervenciones por complicaciones derivadas de su patología (megacolon tóxico, perforación intestinal, colecciones y abscesos, fístulas, etc.).

En el curso de su enfermedad recibe diferentes tratamientos sin lograr un buen control terapéutico: ciclosporina, tandas de corticoides; metotrexato de 2016 a 2018 suspendido por ineficacia

y adalimumab de 2008 a 2011, retirado por abscesos de repetición, pero reiniciado en 2018 hasta mayo de 2019.

En abril de 2019 es derivada a nuestro centro para llevar a cabo el manejo de las fístulas. Al ingreso presenta fístulas enteroatmosféricas, enterocutáneas y perianales de difícil manejo. Destaca a nivel analítico la presencia de leucocitosis (11.700 μL), hemoglobina 6,1 g/dL, procalcitonina 0,98 ng/mL y proteína C reactiva (PCR) 16,8 mg/mL. Además, presenta una albúmina de 2,1 g/dL.

Durante el ingreso en nuestro centro, desde abril de 2019 hasta octubre de 2020, requiere tratamiento antibiótico frente gérmenes multirresistentes por infecciones urinarias de repetición y dos episodios de bacteriemia. Difícil manejo del dolor, siendo necesario el uso de opioides mayores (morfina subcutánea, fentanilo en parches) junto con otros analgésicos (gabapentina). Se encuentra en un estado de desnutrición severa con escaso tejido subcutáneo y adiposo, que requiere nutrición por vía parenteral prácticamente hasta que es dada de alta.

Problemas clínicos y farmacoterapéuticos que se presentan en el caso:

1. Replantear y establecer un diagnóstico correcto de la enfermedad.
2. Selección del tratamiento biológico más adecuado.
3. Uso fuera de ficha técnica de ustekinumab por vía endovenosa.

1. REPLANTEAR Y ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO CORRECTO DE LA ENFERMEDAD

Datos subjetivos

- Mal estado general y calidad de vida deteriorada.

Datos objetivos

- Mal control de la enfermedad a pesar de tratamiento.
- Fístulas complejas de difícil manejo.
- PCR 16,8 mg/mL.

- Última exploración endoscópica de 2018, se exploran los primeros 45 cm de ileon distal. Endoscópicamente normales y sin clara evidencia de signos inflamatorios que sugieran EC.

Análisis

El diagnóstico de la EII, tanto de la EC como de la CU, se basa en criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos⁽³⁾.

En ocasiones, es complicado llevar a cabo un diagnóstico diferencial de ambas entidades. La afectación parcheada típica de la EC y la presencia de granulomas pueden aparecer en algunos casos de CU. En el 5-15% de los pacientes, el análisis endoscópico e histológico no permite distinguir entre CU y EC, siendo estos pacientes etiquetados como EII sin clasificar o colitis indeterminada. Un 3% de los pacientes clasificados como CU son reorientados como EC⁽⁴⁾.

En el caso clínico que se describe, el diagnóstico inicial parece indicar que se trata de una CU y la aparición de enfermedad fistulosa (asociada en la mayoría de los casos a EC) se asocia a una complicación por las numerosas intervenciones realizadas a la paciente.

Una fístula se define como una comunicación anormal entre dos superficies epitelizadas, siendo una fístula enterocutánea aquella en la que existe una comunicación entre la luz intestinal y la piel, y una fístula enteroatmosférica aquella en la que el contenido intestinal drena por el abdomen abierto en donde no hay piel ni tejidos blandos que la recubran⁽⁹⁾.

La tórpida evolución clínica lleva a reorientar el diagnóstico modificándolo a EC. Se plantea el inicio de tratamiento biológico, sin embargo, previamente se ha de descartar cualquier proceso infeccioso concomitante, ya que analíticamente presenta leucocitosis, PCR y procalcitonina aumentadas.

Según las guías se recomienda descartar procesos infecciosos intercurrentes al diagnóstico y en cada brote, especialmente si los pacientes llevan tratamiento inmunosupresor. Se debe hacer *screening* de virus (VHB, VHC, VIH, citomegalovirus) y *Clostridioides difficile*, principalmente⁽¹⁰⁾.

Plan

- Descartar procesos infecciosos intercurrentes.
- Reiniciar tratamiento teniendo en cuenta el nuevo diagnóstico y el empeoramiento clínico progresivo.

2. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO MÁS ADECUADO

Datos subjetivos

- No procede.

Datos objetivos

- Paciente que ya ha realizado varias líneas de tratamiento sin un buen control de la enfermedad.
- Diagnóstico confirmado de EC.

Análisis

En el tratamiento de mantenimiento de la EC moderada-grave, refractaria a corticoides sistémicos o tópicos y otros tratamientos inmunomoduladores como metotrexato, ciclosporina o tiopurinas, las guías recomiendan el uso de terapias biológicas.

Las guías recomiendan el uso de anti-TNF en pacientes en los que no se consigue respuesta con la terapia convencional (corticoides e inmunomoduladores). Entre los anti-TNF indicados se encuentran adalimumab, infliximab y certolizumab⁽⁸⁾. Este último no tiene indicación aprobada en España para la EI, por lo que no sería una alternativa posible en nuestro país. Según las guías de la *British Society of Gastroenterology* (BSG), no hay diferencia en cuanto a eficacia entre adalimumab e infliximab. La elección entre ambos debe tener en cuenta consideraciones prácticas, como el modo de administración, la frecuencia y la necesidad de administrar infliximab junto con otro inmunomodulador (generalmente tiopurinas) para reducir la inmunogenicidad y mejorar su eficacia⁽⁴⁾.

Tanto las guías de la BSG como las *European Crohn's and Colitis Organisation* recomiendan el uso de ustekinumab o vedolizumab para aquellos pacientes que no responden al tra-

tamiento convencional o con anti-TNF. En ninguna de ellas hay un posicionamiento sobre el uso preferente de ustekinumab o vedolizumab debido a que no se han realizado ensayos clínicos que comparen ambos tratamientos. Por lo tanto, recomiendan realizar la elección individualizando en cada paciente (preferencias del paciente, coste del tratamiento, posible adherencia, etc.)⁽⁴⁾.

Nuestra paciente ya había recibido previamente adalimumab. En su momento dicha terapia se eligió con intención de tratar la EII y la clínica articular consecuencia del síndrome SAPHO que presentaba como manifestación extraintestinal. En ese momento, otra posible alternativa terapéutica podría haber sido el infliximab. Dado que fue un tratamiento iniciado antes de derivar a la paciente a nuestro centro desconocemos el motivo de la elección de adalimumab. Con este fármaco se consiguió controlar la clínica articular, pero no se consiguió remisión de la patología digestiva y esto, junto con la aparición de abscesos de repetición, motivó la retirada del tratamiento. Dado el fracaso previo a adalimumab y siendo infliximab un fármaco con el mismo mecanismo de acción anti-TNF, se propuso modificar el tratamiento a ustekinumab, teniendo en cuenta además la evidencia disponible en el tratamiento de pioderma gangrenoso, que como hemos descrito anteriormente también presentaba la paciente⁽¹⁾. No se han descrito casos de inmunogenicidad durante el tratamiento con ustekinumab (a diferencia de infliximab o adalimumab), por lo que se propone iniciar en monoterapia.

Plan

- Iniciar tratamiento con ustekinumab endovenoso en monoterapia para EC.

3. USO FUERA DE FICHA TÉCNICA DE USTEKINUMAB POR VÍA ENDOVENOSA

Datos subjetivos

- No procede.

Datos objetivos

- Paciente con bajo peso (IMC 18 kg/m²), desnutrición y escaso tejido subcutáneo.
- Albúmina de 1,4 g/dL (inferior a la albúmina al ingreso).

Análisis

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano dirigido frente las interleucinas 12 y 23. La posología habitual, según ficha técnica, consiste en una dosis de inducción por vía endovenosa ajustada en función del peso, seguido de 90 mg cada 12 semanas por vía subcutánea a partir de la semana 8 tras la inducción endovenosa⁽¹²⁾.

Dado el estado de desnutrición severa y teniendo en cuenta que la paciente presenta escaso panículo adiposo, se plantea la hipótesis de que pueda haber un problema de absorción. Por ese motivo, se solicita a la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) del centro el uso de ustekinumab por vía endovenosa en lugar de subcutánea para el tratamiento de mantenimiento, para intentar asegurar una correcta absorción.

Existe poca evidencia en cuanto a eficacia y seguridad del uso de ustekinumab endovenoso en el tratamiento de EC. La escasa evidencia disponible se recoge en cuatro comunicaciones a congresos. En tres de ellas se evalúa la eficacia de ustekinumab endovenoso tras pérdida de respuesta al tratamiento por vía subcutánea⁽¹³⁻¹⁵⁾. En una de las comunicaciones se evalúa directamente el tratamiento con ustekinumab endovenoso en mantenimiento en un paciente con EC y desnutrición severa (IMC < 12 kg/m²) tras fallo primario a infliximab⁽¹⁶⁾. En las cuatro comunicaciones el tratamiento endovenoso con ustekinumab se demuestra eficaz para el control de EC refractaria al tratamiento subcutáneo. Teniendo en cuenta la evidencia disponible, la complejidad del caso, así como la ausencia de alternativas, la CFT del centro aprueba el uso endovenoso del tratamiento.

Finalmente, no hay diferencias entre la presentación subcutánea y la endovenosa en términos de costes. En cuanto a su financiación por parte del CatSalut, no se especifica la vía de administración en las condiciones de registro de pacientes y tra-

tamientos, siendo el tratamiento de mantenimiento financiado independientemente de la vía de administración utilizada.

Plan

- Administración endovenosa de ustekinumab en mantenimiento para control de EC.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este caso clínico describe la evolución de una paciente con EI de muy difícil manejo. A lo largo de su enfermedad presenta múltiples complicaciones derivadas de un mal control (megacolon tóxico, fístulas, abscesos), que requieren de numerosas intervenciones quirúrgicas. La presencia de otras manifestaciones extraintestinales (SAPHO, pioderma gangrenoso, trastorno ansioso-depresivo) suponen una complejidad superior.

La paciente recibe la inducción con ustekinumab endovenoso en agosto de 2020 y la primera dosis de mantenimiento, también por vía endovenosa, en octubre de 2020, logrando mejoría de las fístulas y siendo alta a domicilio a finales de ese mismo mes. El inicio del tratamiento con ustekinumab se debe retrasar hasta ese momento en varias ocasiones debido a otras infecciones concomitantes.

Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial entre EC y CU, sin embargo, como se ha expuesto en este caso, no siempre es posible y, en un pequeño porcentaje de pacientes, la presentación de la EI puede cambiar con el curso de la enfermedad.

Para conseguir un buen control de la enfermedad es necesario instaurar de manera precoz un tratamiento eficaz en función de la actividad de la enfermedad que permita controlar los síntomas y cuyo objetivo es la remisión clínica, bioquímica y, si es posible, endoscópica. En la EI el instaurar un tratamiento eficaz de forma rápida es crucial ya que, a diferencia de otras patologías inmuno-mediadas como la psoriasis o distintas artropatías, se dispone de escasas opciones terapéuticas. Es necesario también reevaluar el tratamiento en caso de fallo, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y sus preferencias, los tratamientos previos que ha recibido o sus comorbilidades.

Por último, debido a una malabsorción de los nutrientes, es habitual que los pacientes con EI presenten desnutrición. En pacientes con pesos extremos, la optimización del tratamiento modificando la vía de administración con el objetivo de alcanzar las concentraciones plasmáticas adecuadas puede ser determinante. En ese aspecto, el farmacéutico juega un papel fundamental por sus conocimientos en farmacocinética y su participación como miembro de la CFT valorando una vía de administración no recogida en ficha técnica. Además, cabe destacar el posible papel del Servicio de Farmacia en la monitorización plasmática de niveles de ustekinumab si se hubieran llegado a determinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, et al. LA Inflammatory Bowel Disease World Gastroenterology Organisation Guidelines; 2015.
2. Abarca RM. Guía de Práctica Farmacéutica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Soc Española Farm Hosp. 2021; 1-98.
3. Okobi OE, Udoete IO, Fasehun OO, Okobi T, Evbayekha EO, Ekabua JJ, et al. A Review of Four Practice Guidelines of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021; 13(8): 1-8.
4. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdj JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68: s1-106.
5. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In *treasure island (FL)*; 2022.
6. Kuznicki P, Kempinski R, Neubauer K. The emerging role of mood disorders in inflammatory bowel diseases Gut microbiota. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29(12): 1505-10.
7. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020; 43: 1-57.
8. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020; 14(1): 4-22.
9. Majercik S, Kinikini M, White T. Enteroatmospheric fistula: from soup to nuts. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27(4): 507-12.
10. Kucharzik T, Karmiris K, Kopylov U, Kirchgerner J, Macmahon E, Magro F. ECCO Guideline. Consensus Paper. Ecco guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2021; 879-913.
11. Piqueras-García J, Sahuquillo-Torralba AJ, Torres-Navarro I, Botella-Estrada R. Pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa con buena respuesta a ustekinumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2019; 110(9): 776-8.
12. Stelara Ficha Técnica. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Agencia Eur Medicam. 2020; 1-33.
13. Centelles-Oria M, Ballesta-López O, Fernández-Mejía MJ, Márques-Miñara R, Iglesias-Gómez R, López-Briz E, Font-Noguera I. P-AJ. Readministración de ustekinumab intra-

venoso en pacientes con Enfermedad de Crohn y pérdida secundaria de respuesta al tratamiento subcutáneo. 65 Congr Nac SEFH. 2020.

14. Muñoz Núñez JF, Sánchez Hernández JG, Piñero Pérez MC, Prieto Vicente V, Fernández Pordomingo A, Núñez Alonso A, GAM. Eficacia del tratamiento de rescate con ustekinumab iv de mantenimiento en la Enfermedad de Crohn con pérdida de respuesta o respuesta parcial a la intensificación subcutánea. *Gastroenterol Hepatol*. 2020; 43: 6-7.
15. Valle IP, Trastoy PV, Mata AM. Preliminary experience of maintenance treatment with intravenous ustekinumab as a rescue treatment for loss of response to subcutaneous doses. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021; 113(3): 186-8.
16. Martínez Iturriaga S. Ustekinumab intravenoso de mantenimiento en la Enfermedad de Crohn tras fallo primario a infliximab en paciente con riesgo nutricional. *Rev Atalaya Medica*. 2021; 20: 44-7.

MANEJO DE LAS INFECCIONES VIRALES EN EL PACIENTE POST-TPH PEDIÁTRICO

Adrián Plaza Díaz, Adrià Riera Magallón
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Revisora

Eduarne Fernández de Gamarra Martínez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Uno de los retos que plantea el tratamiento de los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es encontrar el equilibrio entre el grado de inmunosupresión y las posibles complicaciones que pueden aparecer. Es imprescindible que los pacientes reciban tratamiento inmunosupresor para evitar o tratar la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR), pero por otro lado se debe minimizar el riesgo de infecciones, según la situación y características de cada paciente.

Debemos tener en cuenta que el efecto mielosupresor de los fármacos usados en el acondicionamiento, el daño tisular que estos pueden infligir y los fármacos inmunosupresores, aumentan el riesgo de que estos pacientes sufran infecciones.

Dado que los distintos elementos celulares implicados en la respuesta inmunitaria (celular y humoral) no tienen el mismo tiempo de recuperación tras un TPH, existe una cronología para el riesgo de infecciones que está detallada en la tabla I.

Muchas de estas infecciones se asocian a una elevada morbimortalidad, por lo que se hace necesario establecer estrategias para prevenirlas o manejarlas. En el siguiente caso clínico, nos centraremos en el manejo de las infecciones víricas en este tipo de pacientes.

Por lo que respecta al CMV (o herpesvirus tipo 5), se transmite por contacto directo a través de fluidos corporales, estimándose

Tabla I. Características de las fases del riesgo de infecciones después de un TPH^(18,19)

FASE	DÍAS	FACTOR	PATÓGENOS		
			BACTERIAS	HONGOS	VIRUS
Neutropénica o pre-injerto	0-30	Neutropenia (grave y larga) Alteración de las barreras mucocutáneas	Grampositivos BGN <i>Streptococcus</i> spp.	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. (inmunodeficiencias previas)	VHS
Intermedia o post-implante	30-100	EICR agudo Inmunosupresión	BGN	<i>P. jiroveci</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. (neutropenia larga)	CMV ADV BK virus
Tardía	> 100	EICR crónico Gravedad del EICR de las fases previas Inmunosupresión	Encapsulados <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>P. jiroveci</i> <i>Aspergillus</i> spp.	CMV VVZ

ADV: adenovirus; BGN: bacilos gramnegativos; CMV: citomegalovirus; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

una prevalencia de seropositividad alrededor del 60% en países desarrollados y de hasta el 90% en países en vías de desarrollo. En la población inmunocompetente, normalmente el virus se mantiene en estado de latencia, mientras que en la población inmunodeprimida, al no poder controlar la replicación viral, puede producir infecciones que pueden llegar a ser graves (compromiso de diferentes órganos, pirexia y mielosupresión, que a su vez incrementa el riesgo de padecer otras infecciones).

En pacientes sometidos a un TPH, el riesgo de reactivación de CMV es del 60-80%, por lo que existen distintas estrategias de prevención secundaria para evitarla: la profilaxis (administración precoz de antivirales efectivos durante un periodo concreto aunque no haya evidencia de sospecha clínica ni datos microbiológicos que sugieran infección) y la terapia anticipada (monitorización periódica de la carga viral que guía el inicio y duración de la administración de antivirales efectivos en cuanto se evidencia un incremento suficiente de esta, antes de que se evidencie clínica infecciosa).

Por otro lado, el ADV es un virus ampliamente extendido que se transmite de persona a persona y puede persistir en estado de latencia en las células epiteliales y el tejido linfoide. Después de someterse a un TPH, puede reactivarse localmente (autolimitado) o sistémicamente (asociándose a una elevada morbimortalidad, especialmente en edades pediátricas). Existen diferentes factores de riesgo que pueden favorecer la reactivación de este virus: acondicionamientos con depleción de linfocitos T, EICR aguda, donantes no emparentados o el uso de fármacos como alemtuzumab o timoglobulina. La guía *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del 2020 recomienda terapia anticipada monitorizando semanalmente la carga viral cuando se cumpla algún factor de riesgo o se sospeche de infección, tratando con cidofovir en primera línea y considerando otras opciones como linfocitos ADV-específicos o brincidofovir.

EXPOSICIÓN DEL CASO

El caso que se describe es el de un niño de cinco años de edad y 15 kg de peso, afectado de disqueratosis congénita, un síndrome

multisistémico heredable caracterizado por una elevada heterogeneidad clínica y genética. Es una de las causas más frecuentes de aplasia medular congénita en los niños. Las complicaciones y mortalidad de la disqueratosis se asocian principalmente a esta aplasia medular. Actualmente el único tratamiento curativo a largo término es el TPH alogénico. Dado que este procedimiento se asocia a una mortalidad significativa, solo se indica en casos graves.

El paciente ingresó para someterse a un TPH alogénico de médula ósea de donante no emparentado (DnE) con una histocompatibilidad HLA de 10/10. Se inició el tratamiento de acondicionamiento del trasplante según el protocolo de intensidad reducida *Clinical Trial Hematopoietic Stem Cell Transplant for Dyskeratosis Congenita or Sever Aplastic Anemia (NCT02162420)*. Los acondicionamientos en este tipo de pacientes deben ser lo menos mieloablativos posible debido a la aplasia medular de base. El acondicionamiento se compuso por alemtuzumab 0,2 mg/kg/d EV durante cinco días (días -10 a -6 respecto al TPH), ciclofosfamida 50 mg/kg/d EV una dosis (día -7) y fludarabina 40 mg/m²/d EV durante cinco días (días -6 a -2).

Se inició tratamiento inmunosupresor con ciclosporina desde el día -7 (dosis inicial 1,5 mg/kg/12 h EV y posterior ajuste de dosis según estudios farmacocinéticos) y micofenolato desde el día del TPH (15 mg/kg/12 h EV). Las profilaxis antiinfecciosas se empezaron el día -1, recibiendo amoxicilina 250 mg/d y metronidazol 150 mg/12 h como antibacterianos, micafungina 1 mg/kg/d como antifúngico y letermovir 60 mg/d como profilaxis secundaria para el CMV. El protocolo vigente en el centro en ese momento planteaba el uso de aciclovir como profilaxis, pero en este caso se decidió plantear el tratamiento profiláctico antivírico con letermovir debido a las múltiples reactivaciones previas de CMV y por la aplasia medular de base que presentaba el paciente, aspecto que complicaba el tratamiento con ganciclovir en el caso de que se produjera una reactivación de copias de CMV.

Es importante destacar que, en la fecha del caso clínico, letermovir no estaba comercializado en España y tenía una resolución de no financiación por parte del Sistema Nacional de Salud, por lo

Tabla II. Dosis de letermovir en función de la edad y peso corporal según el protocolo del ensayo clínico EudraCT: 2018-001326-25⁽²⁰⁾

<i>EDAD</i>	<i>LÍMITES PESO CORPORAL</i>	<i>DOSIS ORAL</i>	<i>DOSIS ORAL (CICLOSPORINA)</i>
Neonatos a < 2 años	Dosis según los resultados obtenidos de los datos acumulados de los grupos de edad de 2 a < 18 años		
2 a < 12 años	≥ 30 kg	480 mg	240 mg
	18 a < 30 kg	240 mg	120 mg
	11 a < 18 kg	120 mg	60 mg
12 a < 18 años	Cualquier peso	480 mg	240 mg

que se tuvo que tramitar como Medicación en Situaciones Especiales. Actualmente, desde agosto del 2021, letermovir está ya comercializado y financiado en España para la indicación de profilaxis de la reactivación del CMV en adultos receptores de un TPH.

Letermovir es un inhibidor de la ADN terminasa viral que evita la escisión de la macromolécula de ADN viral. Es altamente selectivo frente CMV, siendo activo tanto en cepas salvajes como las resistentes a fármacos. Para establecer la dosis en este caso se revisó la información disponible en el protocolo del ensayo clínico fase II en curso en aquel momento N° EudraCT: 2018-001326-25, determinando la dosis según la edad, el peso y el uso concomitante de ciclosporina, tal y como se refleja en la tabla II.

Es importante considerar la interacción con ciclosporina, inhibidor de OATP1B1/3, transportador mayoritariamente usado por letermovir para ser captado por los hepatocitos y ser glucuronidado por la UGT1A1/3 y excretado por vía biliar. En este caso la dosis recomendada fue de 60 mg/24 h VO, y dado que las presentaciones disponibles (comprimidos de 240 mg y 480 mg) no permiten administrar esta dosis, se optó por la elaboración de cápsulas mediante formulación magistral, con la dosis exacta de 60 mg.

Tal y como se ha explicado el paciente comenzó profilaxis con letermovir (60 mg/24 h VO). En el día +14 del TPH se detectó una reactivación del CMV con 8.012 copias de CMV en sangre, por lo que se decidió finalizar la profilaxis e iniciar tratamiento con foscarnet 60 mg/kg/12 h EV. Se mantuvo el tratamiento con foscarnet durante cuatro días, tras la detección de 463.645 copias de ADV en sangre. Ante este hallazgo se inició cobertura frente a ambas infecciones con cidofovir 5 mg/kg/semana. A pesar del tratamiento el día +21 las copias de CMV seguían subiendo (13.023 copias) y se decidió añadir de nuevo foscarnet. En los siguientes días la carga viral de CMV llegó hasta un pico de 25.893 copias y posteriormente se redujo a 619 copias. Se consiguió por lo tanto controlar la infección y se desescaló la dosis de foscarnet a una pauta de mantenimiento. Posteriormente se decidió volver a la profilaxis secundaria con letermovir y se consiguió mantener las copias de CMV en cifras inferiores a las 1.000 copias.

Respecto a la evolución por ADV, con el tratamiento con cidofovir se redujeron las copias pero aún se mantenían elevadas. Además, se instauró una insuficiencia renal secundaria al fármaco por lo que se decidió finalizar el tratamiento, solicitando el día +49 la autorización para realizar una infusión de linfocitos T anti-ADV específicos. Se obtuvieron los linfocitos del padre, infundiéndose el día +60.

Después de la infusión, las copias de ADV ascendieron bruscamente hasta llegar a 1.672.526 el día +77, reanudando cidofovir ajustado a la función renal y reduciendo la ciclosporina progresivamente para manejar la infección. En ese momento se planteó poder iniciar tratamiento con brincidofovir (profármaco lipófilo de cidofovir con mejor perfil de biodisponibilidad y seguridad), opción que se descartó al comprobar que no estaba disponible para importar.

Finalmente, el paciente obtuvo una respuesta tardía posiblemente debida a la administración de los linfocitos T anti-ADV específicos controlándose la carga viral del ADV. Por lo que hace al CMV, con el tratamiento con cidofovir se consiguió controlar la carga viral, decidiendo reiniciar la profilaxis secundaria con letermovir monitorizando frecuentemente la carga viral con buena respuesta. Con las cargas virales controladas, el paciente se pudo ir de alta.

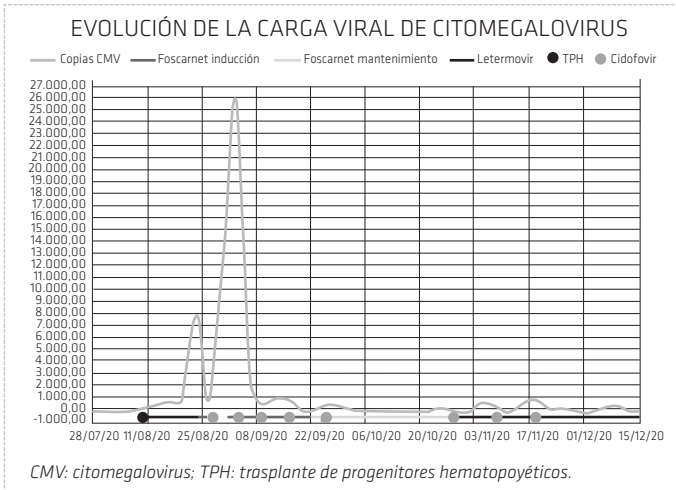


Figura 1. Evolución de las copias virales de CMV y manejo antiviral realizado.

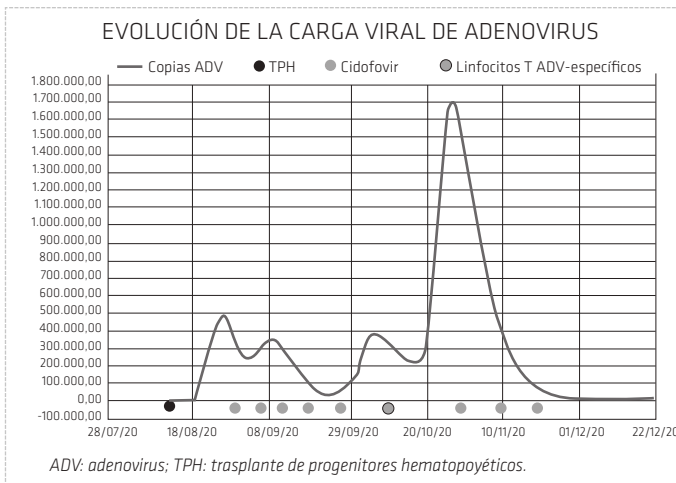


Figura 2. Evolución de las copias virales de ADV y manejo antiviral realizado.

En las figuras 1 y 2 se resume la evolución de copias de CMV y los tratamientos utilizados a lo largo del seguimiento realizado.

DISCUSIÓN

Este caso permite repasar las distintas opciones de tratamiento antivírico en un paciente trasplantado y la importancia de optimizar el abordaje farmacoterapéutico teniendo en cuenta las características del paciente, la evolución de la infección y el perfil de seguridad de cada fármaco. En este caso, una de las claves era el manejo del riesgo de mielosupresión asociado con el uso de los fármacos antivíricos.

La guía NCCN del 2020 recomienda terapia anticipada con ganciclovir o valganciclovir en primera línea, foscarnet como segunda y cidofovir como segunda-tercera línea, monitorizando dos veces a la semana la carga viral. Además, considera letermovir como profilaxis.

Foscarnet actúa como análogo del priofosfato uniéndose de forma reversible y selectiva de la ADN polimerasa viral inhibiendo así la elongación del ADN. Es activo frente diferentes virus de la familia *Herpesviridae* (VHS1, VHS2, VVZ, VHH-6, VEB y CMV). Se suele utilizar en tratamiento de segunda línea debido a su peor perfil de seguridad, siendo sus efectos adversos más frecuentes la nefrotoxicidad directa sobre los túbulos renales (efecto dosis-dependiente) y las alteraciones electrolíticas por quelación de cationes bivalentes (Ca, Mg). Esta alteración es proporcional a la velocidad de infusión, por lo que su aparición es inmediata. Para reducir estas complicaciones se recomienda una hidratación adecuada, no sobrepasar la velocidad de administración de 1 mg/kg/min y corrección hidroelectrolítica en caso necesario. La dosificación en el paciente pediátrico se establece partir de las recomendaciones para adultos y debe ajustarse en caso de alteración de la función renal.

Cidofovir actúa como análogo de nucleótidos trifosfato, compitiendo con la desoxicitidina trifosfato en la incorporación a la cadena de ADN por la ADN polimerasa viral, interrumpiendo la elongación del ADN viral. A nivel clínico se ha demostrado efecto sobre el CMV, mientras que a nivel *in vitro* tiene actividad frente ADV entre otros virus. Destaca su nefrotoxicidad por acumulación a nivel tubular mediante el transportador OAT1, siendo un efecto dosis-dependiente y limitante de dosis. Se debe asegurar una

correcta hidratación (20 mL/kg de suero fisiológico 1 hora antes y durante la infusión) junto con la administración de probenecid, un inhibidor de los transportadores OAT1 y OAT3 (medicación extranjera). Al igual que con foscarnet, la dosificación pediátrica se establece a partir de las recomendaciones para adultos y debe ajustarse por función renal.

Por otro lado, los linfocitos T virus-específico se consideran una de las terapias para manejar las infecciones producidas por virus. De momento hay poca evidencia de su efectividad, pero existen ensayos clínicos en marcha para su evaluación. Se trata de medicación no comercial ya que se procesan en centros especializados, y se tramitan a través del aplicativo de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS.

El abordaje multidisciplinar del paciente trasplantado es esencial. La quimioterapia de acondicionamiento previa, la profilaxis inmunosupresora y la antiinfecciosa son tres puntos clave que pueden condicionar el óptimo resultado del trasplante y minimizar las complicaciones como las infecciones y la EICR.

En esta línea, la optimización, seguimiento e individualización de las profilaxis y/o terapias anticipadas es un elemento clave en la atención a estos pacientes. Debe evaluarse la eficacia y seguridad de cada opción terapéutica y realizar un seguimiento estrecho, adecuando las dosis, revisando las interacciones, asegurando la correcta administración y adherencia al tratamiento, valorando opciones de formulación magistral que faciliten la administración y realizando los trámites necesarios en el caso de medicamentos en situaciones especiales.

CONCLUSIÓN

- La disqueratosis congénita es una enfermedad poco frecuente caracterizada por aplasia medular. El único tratamiento curativo es el TPH alogénico, con las complicaciones que esto puede conllevar (incremento del riesgo de infecciones).
- La infección por CMV es frecuente después de la realización de un TPH debido a su elevada seroprevalencia en la población global. Es importante realizar un tratamiento anticipado.

- Letermovir está indicado para la profilaxis secundaria de CMV. Su uso es limitado en Pediatría. La dosis requiere ajuste si se administra concomitantemente con ciclosporina.
- Foscarnet es activo frente a CMV, requiere ajuste de dosis según la función renal y sus efectos adversos más relevantes son las alteraciones electrolíticas y la nefrotoxicidad.
- Cidofovir es activo frente a CMV y ADV. La nefrotoxicidad es su efecto adverso limitante por lo que requiere de una hidratación adecuada y la administración de probenecid, que se debe importar como medicamento extranjero.
- Brincidofovir es un profármaco de cidofovir más seguro, pero a día de hoy no se puede adquirir en España por medicamentos extranjeros.
- Los linfocitos T específicos de virus se están ensayando como una posible opción terapéutica para el control de estas infecciones víricas en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Dokal I. Dyskeratosis congenita. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 480-6.
- Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. Secretaría Científica de GETH. Madrid; 2019.
- Sanbonmatsu Gámez S, Pérez Ruiz M, Navarro Marí JM. Infección por citomegalovirus humano. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32(1): 15-22.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Comunidad, Comunidad Autónoma de Andalucía, Bermúdez Rodríguez MA. Informe de Posicionamiento Terapéutico de letermovir reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R +] receptores de un TCMH; 2019. p. 1-7.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections; 2020. INF-5.
- Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: Current status and future immunotherapy. Int J Mol Sci. 2019; 20(11): 2666.
- Rodríguez M, Zachary KC. Foscarnet: An overview [Internet]. UpToDate. 2019 [Citado 2 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/foscarnet-an-overview>
- Ljungman P, Styczynski J, Einsele H. Viral Infections. En: The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies; 2018. p. 281-90.
- Cesaro S, Berger M, Tridello G, Mikulska M, Ward KN, Ljungman P, et al. A survey on incidence and management of adenovirus infection after allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplant. 2019; 54(8): 1275-80.

- Rodríguez M, Zachary KC. Cidofovir: An overview [Internet]. UpToDate. 2019 [Citado 8 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cidofovir-an-overview>
- Kaeuferle T, Krauss R, Blaeschke F, Willier S, Feuchtinger T. Strategies of adoptive T-cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1): 1-10.
- Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019; 19(8): e260-72.
- Clinical Trials. Multivirus-specific T-cell Transfer Post SCT vs AdV, CMV and EBV Infections (TRACE) [Internet]. 2021 [Citado 11 de enero de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04832607?term=2018-000853-29&draw=2&rank=1>
- Prasad VK, Papanicolaou GA, Marón GM, Vainorius E, Brundage TM, Chittick G, et al. Treatment of Adenovirus (AdV) Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (allo HCT) Patients (pts) with Brincidofovir: final 36 Week Results from the Advise Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(3): S57-8.
- Alvarez-Cardona JJ, Whited LK, Chemaly RF. Brincidofovir: Understanding its unique profile and potential role against adenovirus and other viral infections. *Future Microbiol*. 2020; 15(6): 389-400.
- Hiwarkar P, Amroliya P, Sivaprakasam P, Lum SH, Doss H, O'Rafferty C, et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood*. 2017; 129(14): 2033-7.
- Tippin TK, Morrison ME, Brundage TM, Momméja-Marín H. Brincidofovir is not a substrate for the human organic anion transporter 1: A mechanistic explanation for the lack of nephrotoxicity observed in clinical studies. *Ther Drug Monit*. 2016; 38(6): 777-86.
- Rovira M, Ruiz Camps I. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(7): 477-86.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(10): 1143-238.
- Pérez Marín M, Decosterd LA, Andre P, Buclin T, Mercier T, Murray K, et al. Compassionate Use of Letermovir in a 2-Year-Old Immunocompromised Child with Resistant Cytomegalovirus Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 9(1): 96-9.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Pablo Sánchez Sancho, José Manuel del Río Gutiérrez
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Revisor

Bruno Montoro Ronsano
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo (SCA) es una entidad clínica que abarca desde la angina inestable hasta el infarto agudo de miocardio (IAM) con y sin elevación del segmento ST (IAMCEST y IAMSEST). Es una patología de alta prevalencia, siendo una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo, con una tasa de mortalidad del 10% en los primeros 30 días tras el evento en pacientes con IAM y del 4% en pacientes con angina inestable⁽¹⁾.

El SCA es una urgencia médica que requiere una atención rápida y eficaz. El diagnóstico precoz y la identificación de los pacientes de alto riesgo son fundamentales para la toma de decisiones en el manejo clínico de la enfermedad⁽²⁾. Además, el manejo farmacológico de estos pacientes es complejo, ya que involucra el uso de múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción, dosis y efectos adversos potenciales⁽³⁾.

Se presenta el caso clínico de un paciente con SCA, donde se discuten los problemas farmacoterapéuticos relacionados con su manejo. La finalidad de este caso es ilustrar la complejidad del manejo farmacológico del SCA y proporcionar una guía para la identificación, prevención y resolución de problemas farmacoterapéuticos en pacientes con SCA.

EXPOSICIÓN DEL CASO

El paciente en cuestión es un varón de 59 años sin alergias medicamentosas conocidas. Presenta como antecedentes patológicos de interés hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo II y neuralgia del trigémino. Como antecedentes cardiológicos, ha sufrido dos síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (**SCASEST**); en 2004 fue sometido a un procedimiento de angioplastia coronaria con implantación de *stent* debido a enfermedad de tres vasos y en 2019 se le realizó una angioplastia coronaria con *stent* farmacoactivo. Como consecuencia a los SCA padecidos, el paciente presenta una insuficiencia cardíaca secundaria.

En este momento, el paciente recibe tratamiento con diferentes fármacos: ácido acetilsalicílico 100 mg/24 h, pitavastatina 4 mg/24 h, bisoprolol 10 mg/24 h, enalapril 10 mg/12 h, furosemida 40 mg/24 h, omeprazol 20 mg/24 h, carbamazepina 200 mg/12 h y diazepam 5 mg/12 h.

A los 9 meses del último **SCASEST**, se le realiza una resonancia cardíaca de control, donde se detecta una ligera dilatación del ventrículo izquierdo (VI) y una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al 40%. Esta alteración en la FEVI es un importante indicador pronóstico en pacientes con antecedentes de eventos coronarios y podría estar relacionada con una mala adherencia al tratamiento o una inadecuada optimización del mismo.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Subjetivo

El paciente presenta fatiga y debilidad al realizar esfuerzos moderados (**NYHA II**). La clasificación **NYHA** es una clasificación funcional de la *New York Heart Association*⁽⁴⁾ utilizada para medir la gravedad de la insuficiencia cardíaca, basada en la presencia de síntomas y limitaciones físicas (Tabla I). Un **NYHA II** indica que el paciente presenta ligeras limitaciones de la actividad física.

Tabla I. Clasificación de la NYHA para la insuficiencia cardíaca.

<i>CLASE</i>	<i>SÍNTOMAS</i>
I	Enfermedad cardíaca, pero sin síntomas ni limitación de actividad física normal
II	Limitación leve de actividad física. La actividad física normal resulta en fatiga, palpitaciones o disnea
III	Limitación marcada de actividad física, incluso la actividad física menor que la ordinaria le provoca fatiga, palpitaciones o disnea. Cómodos solo en reposo
IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin incomodidad. Presentan síntomas como palpitaciones, disnea y fatiga en reposo

Objetivo

La resonancia cardíaca de control muestra un ventrículo izquierdo ligeramente dilatado con una fracción de eyección del 40%.

Análisis

En el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha demostrado que el uso de antagonistas de la aldosterona reduce significativamente la mortalidad y la hospitalización. Los dos antagonistas de la aldosterona más utilizados son la espironolactona y la eplerenona. En el ensayo clínico **EPHESUS**⁽⁵⁾ se demostró que la eplerenona es eficaz en la reducción de la mortalidad y hospitalización en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda (**FEVI**) < 40% y un **NYHA** de I-II. En cambio, en el ensayo clínico **RALES**⁽⁶⁾, la espironolactona demostró ser eficaz en la reducción de la mortalidad en pacientes con una **FEVI** < 40% y un **NYHA** de III-IV. A continuación, se adjunta tabla comparativa de eplerenona y espironolactona (Tabla II).

Por lo tanto, se decidió utilizar la eplerenona en el paciente debido a su **FEVI** del 40% y su clasificación de **NYHA** de I-II. Además, la eplerenona tiene menos efectos secundarios de tipo antiandrógeno que la espironolactona, como son la ginecomastia o la disfunción sexual. No obstante, la eplerenona presenta un mayor número de potenciales interacciones farmacológicas

Tabla II. Características principales de eplerenona⁽⁷⁾ y espironolactona⁽⁸⁾.

	<i>ESPIRONOLACTONA</i>	<i>EPLERENONA</i>
Indicación	IC NYHA III-IV y con FEVI \leq 40%	IC NYHA I-II y con FEVI \leq 40%
Dosis	Inicial: 12,5-25 mg/día Mantenimiento: 50 mg/día	Inicial: 12,5-25 mg/día Mantenimiento: 25-100 mg/día
Contraindicaciones	Hiperpotasemia, IRA	Hiperpotasemia, IRA, IH grave
Efectos adversos	Hiperpotasemia, ginecomastia	Hiperpotasemia
Interacciones	No relevantes	Sustrato de CYP3A4. Precaución con inhibidores e inductores de esta enzima
Precauciones	Requiere de monitorización en la escalada de dosis <i>por riesgo de hiperpotasemia severa</i>	Requiere de monitorización en la escalada de dosis <i>por riesgo de hiperpotasemia severa</i>

potenciales debido a que es un sustrato de la enzima CYP3A4. Este hecho se debe tener en cuenta sobre todo en pacientes polimedicados.

Es importante destacar que tanto con la espironolactona como con la eplerenona se realiza una escalada de dosis progresiva para evitar hiperpotasemias, que pueden ser un efecto secundario de la terapia con antagonistas de la aldosterona.

Plan

Se inició la terapia con eplerenona a una dosis de 12,5 mg/día, con una subida de dosis progresiva hasta alcanzar los 50 mg/día,

siempre bajo control médico. Se realizaron controles periódicos de los niveles de potasio y función renal del paciente para garantizar la seguridad de la terapia con eplerenona.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2. MANEJO Y FARMACOTERAPIA AGUDA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Subjetivo

El paciente acude a Urgencias del hospital a los seis meses de la realización de la resonancia cardíaca debido a que lleva 3 días padeciendo de dolor torácico.

Objetivo

Se realiza una analítica sanguínea de control, en la que se observan unas concentraciones de lactato elevadas de **5,4 mmol/L** (valores normales: 0,8-2,2), una concentración de péptido natriurético cerebral elevada de **440 pg/mL** (valores normales: < 300) y una concentración de troponinas elevada de **118 ng/mL** (valores normales < 45). El electrocardiograma es normal.

Análisis

En base a los hallazgos descritos, el paciente está sufriendo de un **SCASEST**, que incluye el infarto agudo de miocardio sin presencia de onda Q y la angina inestable. El síndrome coronario agudo con elevación del ST (**SCACEST**) se diferencia del **SCASEST** en que presenta una isquemia transmural y requiere de una intervención cardiológica inmediata mediante cateterismo. En el **SCASEST**, en cambio, la arteria coronaria puede no estar del todo ocluida, el **ECG** puede ser normal y el cateterismo no es tan urgente (se debe realizar en torno a las 24-48 horas)⁽⁹⁾.

El tratamiento sintomático inicial consiste en la administración de nitratos sublinguales para controlar el dolor torácico⁽⁹⁾.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se discute la elección de la antiagregación aguda. Las guías europeas de práctica clínica para el manejo del síndrome coronario agudo recomiendan el uso de ácido acetilsalicílico como tratamiento inicial en todos los

pacientes, independientemente del tipo de **SCASEST**. Además, sugieren que la elección del inhibidor del **PY12** debe basarse en el estado clínico de cada paciente y en la necesidad de intervención coronaria percutánea (**ICP**)⁽⁹⁾.

En el caso del paciente, se discutió la posibilidad de iniciar tratamiento con ticagrelor o prasugrel como inhibidor del **PY12**. El ticagrelor se puede utilizar tanto para el manejo conservador como intervencionista del **SCASEST**, mientras que el prasugrel estaría más indicado para aquellos pacientes que van a ser sometidos a **ICP**. Ambos inhibidores están contraindicados en pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o riesgo hemorrágico alto. Si hay contraindicación para el uso de ticagrelor o prasugrel, se recomienda el uso de clopidogrel⁽⁹⁾.

Sin embargo, en el caso del paciente, no se inició tratamiento con ningún inhibidor del **PY12** porque estaba planeado intervenir quirúrgicamente de manera precoz. En este caso, no estaría indicado iniciar ningún inhibidor del **PY12** por aumentar el riesgo de hemorragias⁽⁹⁾.

Se discute también la necesidad de realizar un manejo quirúrgico invasivo o un manejo médico conservador farmacológico. Las guías europeas de práctica clínica⁽⁹⁾ para el manejo del **SCA** sugieren que, en general, los pacientes con **SCASEST** y evidencia de isquemia significativa deberían ser sometidos a una estrategia invasiva temprana. Esta estrategia consiste en una angiografía coronaria temprana seguida de una posible revascularización con angioplastia coronaria y colocación de *stent*.

En comparación con el manejo médico conservador, la estrategia invasiva temprana ha demostrado que reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, como el infarto de miocardio y la mortalidad. Además, también ha demostrado que reduce la necesidad de hospitalización por angina recurrente y mejora la calidad de vida del paciente⁽⁹⁾.

Plan

Se decidió iniciar antiagregación aguda con ácido acetilsalicílico 100 mg y se sometió al paciente a una angioplastia coronaria y colocación de *stent*.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 3. MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO CRÓNICO DE LA ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA TRAS UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Subjetivo

No aplica.

Objetivo

La antiagregación como prevención secundaria reduce el número de eventos coronarios tras un SCA, por lo que su optimización es importante.

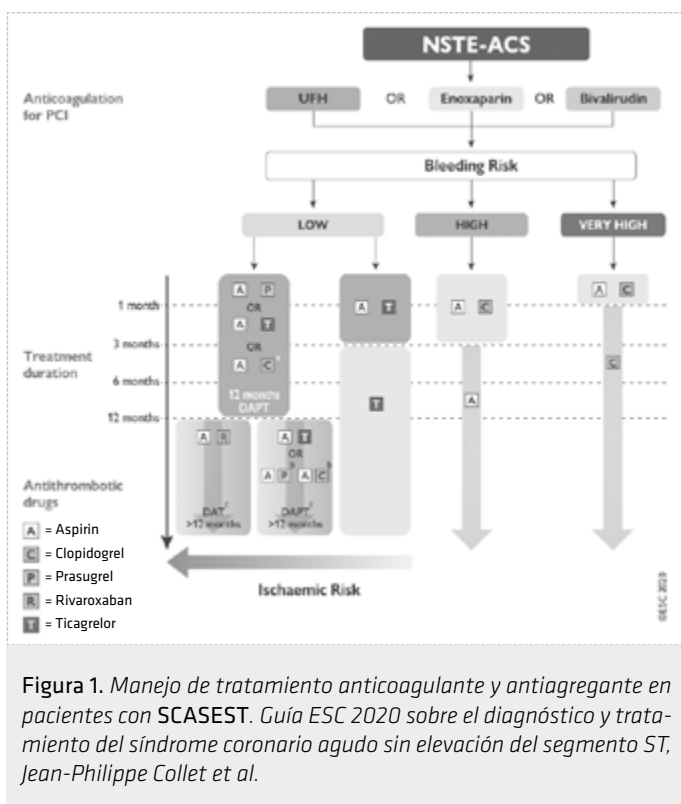
Análisis

La antiagregación de elección depende del riesgo isquémico del paciente frente al riesgo hemorrágico (Fig. 1)⁽⁹⁾, y tenemos cuatro antiagregantes a combinar que, dependiendo de este riesgo, su combinación o duración varían. Estos son el ácido acetilsalicílico más un inhibidor de la PY12 que son clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. Existe controversia sobre qué inhibidores de la PY12 son más eficaces.

Para el fármaco clopidogrel, el estudio **PLATO**⁽¹⁰⁾ comparó este fármaco con ticagrelor y demostró que los pacientes que fueron **antiagregados con ticagrelor tenían un menor riesgo de muerte por causa cardiovascular y de padecer otros eventos cardiovasculares**. En el ensayo clínico **TRITON-TIMI 38**⁽¹¹⁾ se comparó prasugrel frente a clopidogrel y se demostró que los pacientes que fueron antiagregados con prasugrel tenían un menor riesgo de muerte por causa cardiovascular y de padecer otros eventos cardiovasculares.

En el estudio *Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes*, Stefanie Schüpke *et al.*⁽¹²⁾ se demostró que en los pacientes tratados con prasugrel la incidencia de muerte por causa cardiovascular y de padecer otros eventos cardiovasculares era menor en los pacientes antiagregados con ticagrelor, lo que sugiere que prasugrel es un antiagregante más potente.

Debido a que prasugrel y ticagrelor producen una mayor inhibición plaquetaria, estarían contraindicados en pacientes con antecedente de ictus hemorrágico u otras patologías que aumenten



el riesgo de sangrado. En este caso, la elección sería emplear clopidogrel⁽⁹⁾.

Además de diferencias en su eficacia, los inhibidores de la PY12 también difieren en su dosis, posología o el inicio de su acción, además de su metabolismo.

Hay que hacer mención especial también a los pacientes que padecen un SCASEST y presentan fibrilación auricular; en este caso el manejo es también diferente. El ensayo clínico AUGUSTUS, demostró que el uso de apixaban en combinación con clopidogrel o ticagrelor sin emplear ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de sangrado sin aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares⁽¹³⁾, por lo que en este caso la doble antiagregación nunca

estaría indicada salvo en el caso de que el paciente presente un riesgo isquémico muy alto.

En el caso de nuestro paciente, por no tener un riesgo hemorrágico en particular se discutió la prescripción de ticagrelor o prasugrel. Prasugrel, además de haber demostrado ser más potente, tiene la ventaja de no presentar interacción con el resto de fármacos del paciente, ya que el empleo de ticagrelor estaría contraindicado porque el paciente está en tratamiento con carbamazepina que es un inductor del **CYP3A4**, enzima principalmente implicada en el metabolismo del ticagrelor y que reduciría su eficacia antiagregante debido a que se trata de un profármaco⁽¹⁴⁾.

Plan

Se decide pautar antiagregación con ácido acetilsalicílico 100 mg crónico más prasugrel 10 mg/24 h (con una dosis de carga de 60 mg) durante un año.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 4. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

Subjetivo

No aplica.

Objetivo

En la analítica realizada durante el ingreso se observa una concentración de colesterol total de **280 mg/dL** (valor normal: < 200 mg/dL), HDL 53 mg/dL (valor normal: > 40 mg/dL), no HDL 227 mg/dL (valor normal: < 160 mg/dL) y triglicéridos 726 mg/dL (valor normal: < 150 mg/dL). El colesterol LDL no puede ser calculado al presentar el paciente unos valores > 300 mg/dL.

Análisis

Según las guías de práctica clínica actuales, en pacientes con enfermedad cardiovascular documentada se recomienda un objetivo de colesterol LDL < 55 mg/dL y una reducción del 50% si el colesterol LDL basal se encuentra entre 70 y 135 mg/dL. (Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modi-

ficación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular). En este sentido, se recomienda la administración de una estatina de alta intensidad hasta alcanzar la dosis máxima tolerada en pacientes de alto riesgo cardiovascular. En caso de intolerancia, se debe considerar el uso de ezetimiba. Sin embargo, en el caso del paciente, quien estaba en tratamiento con pitavastatina de 4 mg, considerada de dosis/tipo moderada, se recomienda un cambio a atorvastatina de 80 mg. No obstante, el paciente informa que en el pasado tuvo que suspender el tratamiento con atorvastatina debido a efectos adversos, como mialgias, artralgias, insomnio, pesadillas, dolor de cabeza y pérdida de memoria. La atorvastatina es una estatina con un perfil variado de reacciones adversas, siendo las mialgias y artralgias un efecto adverso común en hasta el 10% de los pacientes. Respecto al resto de efectos adversos que comenta nuestro paciente, de tipo neuronal, se hipotetiza que podrían estar relacionados con la lipofilia de la atorvastatina, ya que esto permitiría su entrada en el sistema nervioso central, produciendo este tipo de efecto adverso.

Con el objetivo de optimizar la terapia hipolipemiante, se realiza una búsqueda de las diferencias entre los efectos adversos de las distintas estatinas. En este sentido, las estatinas lipofílicas parecen estar más asociadas con efectos adversos que las hidrófilas. Además, las diferencias en los efectos adversos podrían estar relacionadas con la vía de eliminación del fármaco y su metabolismo⁽¹⁵⁾ (Tabla III).

Respecto a los triglicéridos, las guías no establecen un objetivo, sin embargo, un valor inferior a 150 mg/dL indica menor riesgo. Las estatinas son el tratamiento de primera opción para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes que presentan alto riesgo de hipertrigliceridemia (> 200 mg/dL)⁽¹⁶⁾. En aquellos pacientes de alto riesgo que presenten unos niveles de triglicéridos entre 135-499 mg/dL se recomienda añadir al tratamiento n-3 PUFAs (ácidos grasos poliinsaturados omega 3).

El estudio **MARINE**⁽¹⁷⁾ incluyó a 229 pacientes, que fueron asignados al azar a recibir 2 g/día de un concentrado de n-3 PUFAs (Epanova) o placebo durante 12 semanas. Se demostró que los n-3 PUFAs son efectivos en la reducción de los niveles de triglicéridos

Tabla III. Propiedades farmacocinéticas de las estatinas

	ABSORPTION			DISTRIBUTION		METABOLISM			ELIMINATION	
	Bio-availability (%)	T _{max} (h)	Protein Binding (%)	Lipophilicity (log p)	CYP Hepatic Enzyme	Pro-drug	Active Metabolite	Renal Excretion (%)	t _{1/2} (h)	
Atorvastatin	14	1-2	≥ 98	4.1	3A4	No	Yes	< 2	14	
Fluvastatin	24	< 1	98	3.2	2C9 (2C8, 3A4 minor)	No	No	5	3	
Lovastatin	< 5	2-4	> 95	4.3	3A4	Yes	Yes	10	2-3	
Pitavastatin	43-51	1	99	1.5	2C9 (2C8 minor)	No	No	15	12	
Pravastatin	17	1-1.5	50	-0.2	None	No	No	20	1.8	
Rosuvastatin	20	3-5	88	-0.3	2C9	No	Minimal	10	19	
Simvastatin	< 5	4	95	4.7	3A4	Yes	Yes	13	2	

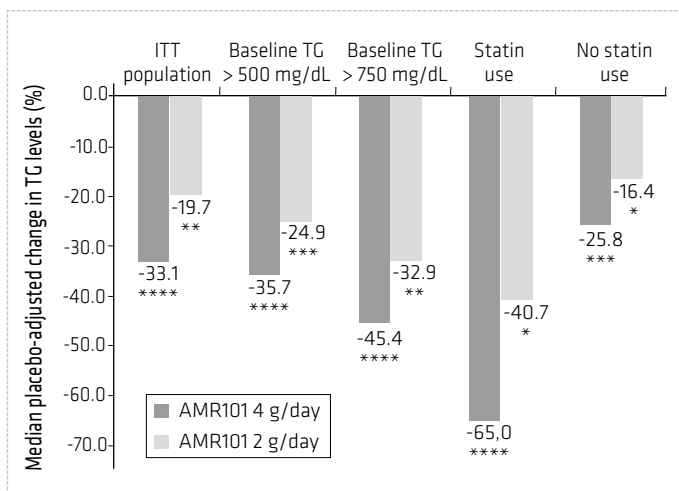


Figura 2. Estudio MARINE: Cambio de niveles de triglicéridos tras el tratamiento con AMR101 (ácido graso omega 3) en pacientes con niveles muy altos de triglicéridos en sangre.

en un 21,5% y otros lípidos, así como la reducción de un 25% en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular alto o muy alto (Fig. 2).

Otra recomendación con menor grado de evidencia es, en aquellos pacientes de alto riesgo con niveles de triglicéridos > 200 mg/dL considerar añadir fenofibrato o bezafibrato a las estatinas.

En nuestro entorno, pese a que los n-3 PUFAs están indicados para la hipertrigliceridemia tipo IV en monoterapia y la tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los triglicéridos es insuficiente⁽¹⁸⁾, su financiación está restringida a aquellos casos en los que los fibratos estén contraindicados⁽¹⁹⁾. Gemfibrozilo, por interacción con algunas estatinas (simvastatina, atorvastatina), estaría contraindicado, ya que puede aumentar el riesgo de rabdomiolisis.

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta son las recomendaciones en cuanto a los hábitos dietéticos, como son una dieta muy baja en grasa, evitar carbohidratos refinados y alcohol.

Plan

Se pauta rosuvastatina 40 mg junto con fenofibrato 145 mg. Además, se entrega al paciente unas recomendaciones trabajadas con enfermería de hábitos saludables.

CONCLUSIONES

La optimización de la farmacoterapia en pacientes con síndrome coronario agudo es fundamental para mejorar su pronóstico y prevenir eventos cardiovasculares a largo plazo. La elección de los fármacos debe ser individualizada según el perfil de riesgo del paciente y las guías de práctica clínica. El farmacéutico, como miembro del equipo de atención médica, desempeña un papel importante en la optimización de la farmacoterapia a través de la revisión y adecuación de las prescripciones, la educación del paciente sobre su tratamiento y la detección y prevención de posibles interacciones o efectos adversos. Es importante que los pacientes reciban una atención integral que incluya la revisión periódica de su tratamiento y la actualización de las pautas terapéuticas en función de su evolución clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chow BJ, et al. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome: A systematic review. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019; 12(8): e008220.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40(3): 237-69.
3. Shah RB, et al. Management of Acute Coronary Syndrome. StatPearls Publishing. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513360/>
4. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung*. 2002; 31(4): 262-70.
5. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348(14): 1309-21
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341(10): 709-17.
7. Ficha técnica AEMPS Eplerenona. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76605/76605_ft.pdf
8. Ficha técnica AEMPS Espironolactona. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/39059/39059_ft.pdf

9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 267-315.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045-57.
11. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9665): 723-31.
12. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al.; ISAR-REACT 5 trial investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019; 381(16): 1524-34.
13. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380(16): 1509-24.
14. FDA. (2013). (Online). www.drugs.com. (Acceso 18 Febrero 2023). Disponible en: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=497-0,3336.
15. Cid-Conde L, López-Castro J. Pharmacokinetic Aspects of Statins. *Cardiovascular Risk Factors in Pathology*. IntechOpen. 2020.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73(5): 403.e1-70.
17. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension (MARINE) trial). *Am J Cardiol*. 2011; 108(5): 682-90.
18. Ficha técnica AEMPS Omacor. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65476/FT_65476.pdf
19. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Disponible en: <https://www.salud.gob.es/profesionales/medicamentos.do>

UN PARKINSON MALIGNO

Nuria Almendros Abad, Laura Cardona Roca
Hospital General de Granollers. Barcelona

Revisora

Laura Borràs Trias
Hospital General de Granollers. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente en mayores de 65 años⁽¹⁾, con una prevalencia aproximada del 0,3% en la población general. Esta aumenta con la edad, aunque cada vez es más común el diagnóstico en personas jóvenes y se estima que la incidencia aumentará en las próximas décadas⁽³⁾.

Se caracteriza por ser un proceso crónico y progresivo causado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y otros núcleos y de neuronas no dopaminérgicas de diferentes áreas del cerebro. La etiología es desconocida y multifactorial, siendo la edad y la genética los factores de riesgo más importantes⁽³⁾. El diagnóstico de la EP es clínico, evaluando fundamentalmente la historia clínica y la exploración física y neurológica del paciente. En la práctica clínica habitual se utilizan los criterios validados del *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*⁽²⁾.

La forma de presentación de la enfermedad se basa principalmente en la aparición de síntomas motores (bradicinesia, rigidez muscular, inestabilidad postural, temblores, etc.) y síntomas no motores (deterioro cognitivo, depresión, apatía, trastornos del sueño, etc.). La escala de Hoehn y Yahr es de referencia para evaluar la gravedad de la enfermedad, diferenciando cinco estadios, siendo el 5.0 el de mayor gravedad. El manejo terapéutico

debe centrarse en el tratamiento de la sintomatología motora y no motora, y de las complicaciones que puedan desarrollarse durante el transcurso de la enfermedad⁽²⁾.

Se expone el caso de un paciente afecto de EP de larga evolución con múltiples tratamientos recibidos y que, por una adherencia subóptima al tratamiento, acabó desarrollando un síndrome neuroléptico maligno-like (SNM-L). Este síndrome puede desarrollarse, con una frecuencia estimada del 0,5-1% y una mortalidad del 4%, con la retirada brusca de la medicación anti-parkinsoniana⁽⁴⁾.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 73 años, sin alergias medicamentosas conocidas y enolismo crónico, diagnosticado de EP en 2007 con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia. Presenta dependencia moderada para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel 85), deterioro cognitivo moderado (test de Pfeiffer 5), identificado como paciente crónico complejo (PCC).

Durante la fase inicial de la enfermedad, se controla en clínica privada y acude por primera vez a nuestro centro en 2012. Con el tiempo, se observa empeoramiento progresivo, desarrollo de complicaciones motoras y aparición de sintomatología no motora. Todo esto, conlleva a modificaciones constantes del tratamiento farmacológico y esquemas terapéuticos de difícil cumplimiento.

En 2017, acude al Servicio de Urgencias del hospital por disminución del nivel de la conciencia, fiebre y debilidad generalizada. Se orienta como SNM-L en contexto de baja adherencia al tratamiento y golpe de calor.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. ADECUACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN LA EP AVANZADA

Subjetivo

El paciente acude a controles de Neurología con el transcurso de los años por: movimientos involuntarios molestos en el cuello

y la cara después de la toma de levodopa (2012), incapacidad para moverse justo antes de la toma de levodopa de la tarde (2013), incapacidad de levantar los pies del suelo al empezar a caminar y lentitud para realizar acciones con la mano derecha (2014), insomnio, ánimo decaído y disminución del olfato (2017), rigidez por las mañanas sin poder moverse de la cama, dejar de realizar natación por síntomas motores que le limitan (2018).

Objetivo

EP rígido-acinética, estadio 3.0 de Hoehn y Yahr (2012), con síntomas motores característicos de EP (hipocinesia derecha, rigidez muscular, bloqueos de la marcha). A partir de los 5 años del tratamiento con levodopa, aparecen complicaciones motoras en forma de discinesias de pico de dosis, fluctuaciones motoras de efecto fin de dosis y acinesia matutina. En la exploración física, impresiona *livedo reticularis* en extremidades inferiores (2015) e interrogando al paciente se detecta trastorno del control de impulsos (TCI) con trastorno por atracción, hipersexualidad y ludopatía (2016). A los 15 años del diagnóstico, aparecen síntomas no motores como alteraciones del sueño, depresión e hiposmia (2017). Evidencia EP muy avanzada con bradicinesia, acinesia matutina y bloqueos de la marcha. Se realiza prueba de apomorfina, con un UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) inicial de 36 puntos y un UPDRS post-prueba de 10 puntos, considerándose positiva por mostrar una mejoría motora del 72% (2018).

Análisis

El tratamiento de la EP engloba diferentes familias de fármacos dirigidos al manejo de la sintomatología motora. La levodopa, profármaco de la dopamina, es la opción más eficaz, más potente y mejor tolerada en todos los estadios. Siempre debe asociarse a inhibidores de la descarboxilasa (carbidopa, benserazida) para evitar su transformación periférica. Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropinirol, rotigotina) son eficaces en la EP avanzada añadidos a levodopa, pero con peor perfil de tolerancia, siendo los efectos secundarios más característicos el TCI y la aparición de edemas^(1,3).

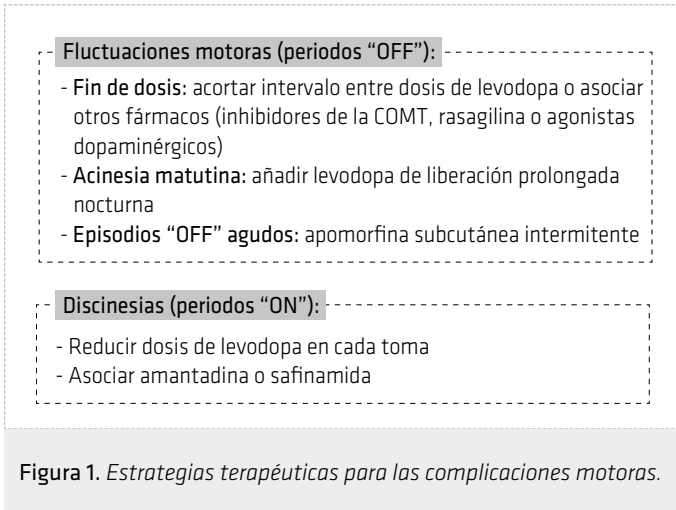
El 40% de los pacientes, tras 4-6 años de tratamiento con levodopa, pueden sufrir complicaciones motoras que se diferencian en: periodos "OFF" y periodos "ON". Los periodos "OFF", conocidos como fluctuaciones motoras, consisten en la reaparición de los síntomas parkinsonianos secundarios a una falta de respuesta terapéutica o poca duración del beneficio. En cambio, los periodos "ON" son fases de mejoría de los síntomas después de la toma de levodopa, donde también aparecen movimientos involuntarios, llamados discinesias, debidos a altas o bajas concentraciones plasmáticas del fármaco^(3,5).

Los inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa-B (MAO-B) (rasagilina, selegilina), asociados a levodopa, reducen la aparición de fluctuaciones motoras. Hay que tener especial precaución con las interacciones farmacológicas y alimentarias, ya que podrían precipitar un síndrome serotoninérgico⁽³⁾. También se pueden asociar los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (tolcapona, entacapona, opicapona), que aumentan los niveles plasmáticos de levodopa incrementando la cantidad de levodopa absorbida, para aquellos pacientes con fluctuaciones de deterioro de fin de dosis predecible (*wearing off*). La apomorfina, agonista dopaminérgico de inicio muy rápido y potencia similar a levodopa, es eficaz en EP avanzada por vía subcutánea para disminuir los episodios "OFF" agudos. Se debe realizar la prueba de apomorfina previamente, siendo necesaria una mejoría de al menos un 30% a nivel motor, habitualmente medida en base a la diferencia entre la sección motora de la escala UPDRS basal y post-prueba. Para el tratamiento de las discinesias, amantadina es el fármaco de elección, aunque safinamida también podría ser útil⁽³⁾.

Se resumen las posibles estrategias para tratar las complicaciones motoras en la figura 1⁽³⁾.

En fases muy avanzadas de la enfermedad, se pueden plantear terapias de segunda línea como la administración de apomorfina en perfusión subcutánea continua, la levodopa/carbidopa en perfusión enteral continua y la estimulación cerebral profunda⁽³⁾.

El tratamiento también debe contemplar el manejo de las complicaciones no motoras como alteraciones del sueño, depresión,



apatía, ansiedad, alucinaciones y psicosis, síntomas disautonómicos, trastornos sensitivos y deterioro cognitivo y demencias ^(1,3).

Plan

Se realiza una revisión de la historia farmacoterapéutica del paciente. El tratamiento habitual es levodopa/carbidopa/entacapona 200/50/200 mg/6 h y rasagilina 1 mg/24 h. Se inicia amantadina 100 mg/24 h para las discinesias de pico de dosis relacionadas con levodopa (2012). Al identificar deterioro de fin de dosis, se acorta el intervalo de la toma de levodopa por la tarde (2013). Por empeoramiento de la sintomatología motora, se aumenta la dosis de levodopa/carbidopa/entacapona asociando un agonista dopaminérgico transdérmico, rotigotina 2 mg/24 h. A los 3 meses, se suspende rotigotina, ineficaz por sudoración excesiva, sustituyéndolo por un agonista vía oral, pramipexol 0,18 mg/8 h (2014).

Impresiona *livedo reticularis* en extremidades inferiores. Revisando bibliografía, se identifica como efecto secundario muy frecuente a amantadina, por lo que se cambia a safinamida 50 mg/24 h (2015). Se identifica la aparición de TCI y se retira paulatinamente pramipexol por ser el causante (2016). Se decide iniciar tratamiento con trazodona para mejorar la calidad del sueño (2017).

Se aumenta dosis y frecuencia de levodopa para mejorar el control motor durante el día y se añade dosis nocturna de levodopa liberación prolongada para la acinesia matutina. Se prescribe apomorfina subcutánea intermitente para los episodios "OFF" agudos. Se proponen terapias de segunda línea, estimulación cerebral profunda y apomorfina en perfusión continua, pero el paciente rechaza (2018).

2. ADHERENCIA SUBÓPTIMA AL TRATAMIENTO DE LA EP

Subjetivo

Acude a Urgencias en agosto de 2017 al ser encontrado por un familiar con disminución del nivel de conciencia. Los familiares explican exposición prolongada al sol, y posterior a ello hiper-cinesia, impulsividad y agresividad. También refieren consumo irregular de la medicación para la EP.

Objetivo

- Exploración física: FC 119 lpm, FR 40 rpm, T 38,4°C, TA 111/82 mmHg, SatO₂ 96%. Respuesta a estímulo táctil, rigidez de extremidades, bradipsiquia, bradilalia. Orientado en persona y tiempo, no en espacio. Sin otras alteraciones neurológicas.
- Analítica sanguínea: Cr 1,17 mg/dL, FG 63 mL/min/1,73 m², urea 52 mg/dL, PCR 0,51 mg/dL, CK 6.907 UI/mL, leucocitos: 14,25 x 10³/μL.
- Pruebas complementarias: radiografía tórax sin condensaciones parenquimatosas ni derrame pleural, sedimento orina no patológico, taquicardia sinusal.

Análisis

El equipo de Neurología visita al paciente y, por la presencia de rigidez, fiebre y rbdomiolisis, sospecha de SNM-L en contexto de cumplimiento errático de la medicación.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un trastorno iatrogénico producido por la exposición a fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos. Tiene una incidencia del 0,2% y la mortalidad varía entre el 5% y el 20%, aunque su gravedad

aumenta en las primeras 24-72 horas y puede durar entre 7 y 14 días. Para diagnosticar el SNM se requiere de la presencia de tres criterios mayores (fiebre, rigidez y elevación de CK) o dos criterios mayores y cuatro menores (taquicardia, alteración de la tensión arterial, taquipnea, alteración del nivel de conciencia, diaforesis y leucocitosis). Las principales causas de aparición son la exposición a fármacos, neurolépticos típicos y atípicos o antieméticos, y la retirada de la medicación frente a la EP. Cuando aparece en contexto de la última, se conoce como SNM-L o síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia (SPH)^(6,7).

La sintomatología inicial de nuestro paciente (rigidez, hiperreflexia, disminución del nivel de conciencia) puede dirigirnos al diagnóstico de SNM-L, sin embargo, debe realizarse el diagnóstico diferencial con el síndrome serotoninérgico y el síndrome de discinesia-hiperpirexia, diferenciando los desencadenantes y los signos musculares (Tabla I)^(4,8).

El SNM-L tiene lugar cuando se retira o reduce abruptamente la medicación dopaminérgica en pacientes con EP, en contexto de cambios terapéuticos agresivos relacionados con cirugía de estimulación cerebral profunda, o por falta de cumplimiento terapéutico⁽⁶⁾. Puede precipitarse por la presencia de factores como deshidratación, infecciones y alteraciones metabólicas, cursando con hipertermia, disautonomía (taquicardia, fluctuación de presión arterial, anhidrosis, íleo paralítico, etc.), alteración del nivel de conciencia, rigidez muscular intensa y aumento de CK, y puede complicarse con los mismos procesos que el SNM (trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, neumonía por aspiración, fallo renal)⁽⁴⁾.

El tratamiento se basa en medidas de soporte (hidratación, disminución de la temperatura corporal, relajantes musculares, etc.) y reintroducción del tratamiento dopaminérgico. Puede administrarse dantroleno en caso de presentar elevación de CK y riesgo de insuficiencia renal, o si la rigidez provoca fallo respiratorio. El dantroleno es un relajante muscular inespecífico que se utiliza con una dosis de carga de 1-2,5 mg/kg por vía intravenosa directa, y se continúa a dosis de 1 mg/kg/6 h a pasar en una hora⁽⁷⁾.

Tabla I. Diagnóstico diferencial SNM-L

	<i>SNM-L O SPH</i>	<i>S. SEROTO- NINÉRGICO</i>	<i>S. DISCINESIA- HIPERPIREXIA</i>
Desenca- denantes	Reducción o discontinuación fármacos dopaminérgicos Exposición temperaturas elevadas, infección, trauma	Elevación fármaco serotoninérgico	Elevación fármaco dopaminérgico Exposición temperaturas elevadas, infección, trauma
Duración	Varios días a 2 semanas	24 horas	Varios días a 2 semanas
Signos neuro- musculares	Rigidez, acinesia, temblor, distonía, opistótonos	Rigidez, acinesia, temblor, hiperreflexia, mioclonía	Discinesia
Disfunciones autonómicas	Taquicardia, taquipnea, hipertensión, hipotensión, diaforesis	Taquicardia, taquipnea, hipertensión, hipotensión, diaforesis, diarrea, midriasis	-
Alteración conciencia	Confusión, somnolencia, estupor, coma	Ansiedad, acatisia, agitación, confusión, coma	Confusión, alucinaciones, estupor, coma

Plan

Tras la orientación diagnóstica de SNM-L se inicia sueroterapia, antibioterapia empírica con amoxicilina/clavulánico y se reintroduce medicación habitual frente a la EP. Se realiza TAC craneal y abdominal sin hallazgos patológicos y punción lumbar con aspecto de agua de roca. El paciente persiste con fluctuación

de la conciencia, picos febriles de hasta 41°C y empeoramiento de la función renal e incremento de CK. A los dos días de ingreso presenta inestabilidad hemodinámica y oligoanuria, precisando tratamiento con noradrenalina, siendo trasladado a UCI. Se inicia dantroleno a dosis de carga de 80 mg (peso 61,9 kg), equivalente a 4 viales, y se mantiene a 60 mg/6 h (12 viales/día). El stock actual es de 35 viales, precisando 28 viales para las siguientes 48 horas. La duración del tratamiento no está claramente establecida y genera controversia, variando desde los 2 hasta los 10 días. Para asegurar el suministro del tratamiento con dantroleno se realiza desde el Servicio de Farmacia un préstamo, a través de la Red de Antídotos, y se solicita el fármaco a través del aplicativo de medicamentos en situación especial de la AEMPS.

A las 24 horas del inicio de dantroleno, presenta mejoría de la somnolencia y rigidez, permanece afebril y mejoran los parámetros analíticos. Se disminuye la noradrenalina y se inicia nutrición enteral por sonda nasogástrica. A las 48 horas, se suspende dantroleno, ya que persiste mejoría clínica, analítica y lleva más de 24 horas afebril. Finalmente, se traslada a Unidad de Hospitalización convencional, siendo dado de alta a domicilio a los quince días.

DISCUSIÓN

Durante la hospitalización de pacientes identificados como PCC, con regímenes de medicación complejos, es fundamental llevar a cabo una correcta conciliación de la medicación para resolver posibles discrepancias y garantizar la adecuación del tratamiento a la situación aguda actual. En el caso presentado, desde el Servicio de Farmacia se realizó la validación de la prescripción durante todo el ingreso hospitalario y se colaboró con el médico responsable y enfermería para asegurar la correcta administración de la medicación frente a la EP. Además, se evitó que recibiese medicación que pudiera empeorar los síntomas extrapiramidales por bloqueo de receptores dopaminérgicos centrales, como algunos antieméticos y antipsicóticos, y se revisaron interacciones farmacológicas y alimentarias. En diversos estudios, se ha observado que hasta el 40% de los pacientes ingresados reciben fármacos contraindicados en la EP^(9,10).

La ingesta irregular de medicación anti-parkinsoniana provoca una liberación dopaminérgica pulsátil, contribuyendo a fluctuaciones motoras en la enfermedad posterior, pudiendo provocar complicaciones como el SNM-L. La adherencia en pacientes con EP puede variar, desde el 33% al 97,7% en función de la metodología del estudio y del tipo de paciente^(11,12). El farmacéutico hospitalario puede contribuir a mejorar la adherencia con recursos de información al paciente y a profesionales sanitarios. Cuando se diagnosticó el SNM-L y se decidió iniciar tratamiento con dantroleno, el Servicio de Farmacia se encargó de asegurar el suministro del fármaco realizando la gestión de préstamo y solicitud de medicamento extranjero, así como de dar soporte a enfermería para la administración correcta del fármaco.

CONCLUSIÓN

La EP es un trastorno neurodegenerativo crónico con un tratamiento muy dinámico durante el transcurso de la enfermedad, con constantes modificaciones en función de la sintomatología y las complicaciones motoras que aparecen después de años de tratamiento. La adherencia al tratamiento anti-parkinsoniano es de vital importancia para evitar complicaciones como el SNM-L. La función del farmacéutico es esencial para la seguridad del paciente con EP, asegurando la correcta adecuación del tratamiento y previniendo complicaciones debidas a problemas relacionados con la medicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Neurología (SEN) y Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG). Guía de buena práctica clínica en Geriátría: enfermedad de Parkinson. Madrid; 2009.
2. Enfermedad de Parkinson: aspectos prácticos. Información farmacoterapéutica de la comarca (INFAC). Intranet Osakidetza; 2010; 18(10).
3. Sociedad Española de Neurología (SEN). Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid; 2019.
4. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003; 9(Suppl 1): S3-9.
5. Rodríguez-Sanz A, Peña-Llamas E, Alonso-Cánovas A, Alonso-Frech FA, Borrue-Fernández C, Catalán MJ, et al. Experiencia clínica en el tratamiento de las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. Consenso Delphi de un grupo de expertos en trastornos del movimiento. *Rev Neurol*. 2020; 71(11): 407-20.

6. Robottom BJ, Weiner WJ, Factor SA. Movement disorders emergencies. Part 1: Hypokinetic disorders. *Arch Neurol*. 2011; 68(5): 567-72.
7. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome*. *Neurocrit Care*. 2009; 10(1): 136-40.
8. Wang M, Wang W, Gao Z, Yin X, Chen T, Jiang Z, Wang Z. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2021; 31(4): 529-42.
9. Hou JG, Wu LJ, Moore S, Ward C, York M, Atassi F, et al. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(4): 377-81.
10. Derry CP, Shah KJ, Caie L, Counsell CE. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J*. 2010; 86(1016): 334-7.
11. Straka I, Minár M, Škorvánek M, Grofik M, Danterová K, Benetin J, et al. Adherence to pharmacotherapy in patients with Parkinson's disease taking three and more daily doses of medication. *Front Neurol*. 2019; 10: 799.
12. Shin JY, Habermann B. Medication adherence in people with Parkinson disease. *J Neurosci Nurs*. 2016; 48(4): 185-94.

UN EQUILIBRIO INESTABLE

Virginia Charques Trallero, Paula Castro Salinas
Hospital Universitari d'Igualada. Barcelona

Revisora

Alexandra Retamero Delgado
Hospital Universitari d'Igualada. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Según los últimos datos, entre los años 2000 y 2050, la población mundial mayor de 60 años se triplicará y pasará de 600 millones a 2.000 millones. En España, y según los datos del Padrón Continuo (Instituto Nacional de Estadística) actualmente viven más de 8,5 millones de personas mayores de 65 años, lo que representa el 18,4% sobre el total de la población. Esta franja de edad soporta una gran carga derivada del peso de las enfermedades crónicas. Los últimos datos apuntan que las personas entre 65 y 74 años conviven con una media de 2,8 problemas o enfermedades crónicas, alcanzando un promedio de 3,23 en personas mayores de 75 años.

Se denomina paciente crónico a la persona que padece una o varias enfermedades crónicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) las define como “afecciones de larga duración” (más de 6 meses) “con una progresión generalmente lenta” y destaca cuatro tipos principales: enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes. El objetivo no es en sí mismo curar estos procesos crónicos, sino cuidar y prevenir sus complicaciones, puesto que se trata de procesos lentos en su progresión, pero mantenidos en el tiempo y sin posibilidad de resolución espontánea, lo que a menudo limita la función, la productividad y la calidad de vida de las personas que viven con ellas.

Durante el envejecimiento existe un aumento de la incidencia y prevalencia de aquellas enfermedades, básicamente degenerativas en las que la edad avanzada es, *per se*, un importante factor de riesgo y que tienden, en su evolución, hacia frecuentes situaciones de incapacidad. La mejor estrategia en la atención es *prevenir* el deterioro de la función: evitar la pérdida de función es más importante que recuperarla una vez perdida.

Respecto al término fragilidad, hay falta de consenso sobre la definición. La OMS lo define como: “estado caracterizado por un declinar progresivo de los sistemas fisiológicos relacionado con el envejecimiento, que resulta en una reducción de la capacidad intrínseca y que confiere una extrema vulnerabilidad a estresores, aumentando el riesgo de presentar diversos eventos adversos de salud”.

De esta forma, el envejecimiento biológico, los malos hábitos de vida y los procesos crónicos llevan a una disminución de la reserva fisiológica y por tanto a un aumento de la fragilidad y del riesgo de caer en discapacidad. Esto, junto con procesos intercurrentes como caídas, infecciones o ingresos hospitalarios, conduce a la dependencia y a la inmovilidad del paciente.

De esta forma distinguimos entre anciano sano (edad avanzada y ausencia de enfermedad objetivable), anciano frágil (edad avanzada y alguna enfermedad u otra condición que se mantiene compensada) y paciente geriátrico (edad avanzada y algunas enfermedades crónicas que provocan dependencia, suele acompañarse de alteración mental y/o de problema social).

El término síndromes geriátricos (SG) es utilizado para el síntoma o conjunto de síntomas complejos con alta prevalencia en los adultos mayores resultantes de múltiples enfermedades y factores de riesgo. Estos SG comparten una elevada frecuencia, un deterioro en la calidad de vida de las personas y pueden generar o incrementar la dependencia de otras personas aumentando las necesidades de asistencia sanitaria y apoyo social. Su aparición es prevenible y su abordaje, diagnóstico y tratamiento requiere valoración integral, abordaje interdisciplinar y correcto uso de los niveles asistenciales. Como principales SG destacan la inmovilidad, la inestabilidad y caídas, la incontinencia urinaria, el deterioro cognitivo y la polifarmacia, entre otros.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 84 años, con un peso de 56 kg, no alergias medicamentosas conocidas, viuda, tiene 6 hijos y vive con uno de ellos. Sin elementos de soporte. Autónoma para las actividades básicas de la vida diaria. Tratamiento habitual (Tabla I).

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. Caída por hipotensión ortostática causada por medicación.
2. Extensa hemorragia subaracnoidea y hematoma subdural agravados por medicación.

1. CAÍDA POR HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA CAUSADA POR MEDICACIÓN

Subjetivo

- Dolor general → EVA: 6.
- Dolor cervical.

Objetivo

- Peso: 56 kg.
- Hemodinámicamente estable: (TA 151/57 mmHg, FC 46/min T 36°C, SatO₂ 98%).
- Electrocardiograma: ritmo sinusal.
- Analítica de urgencias: leucocitos 6,76 x10⁹/L, hemoglobina 117 g/L, plaquetas 155 x10⁹/L, INR 2,81, glucosa 236,1 mg/dL, creatinina 2,7 mg/dL (previo ingreso 2,6 mg/dL), FG 15,38 mL/min (previo ingreso 16,44 mL/min), sodio 140 mmol/L, potasio 4,8 mmol/L.
- Traumatismo craneoencefálico por caída de su propia altura y herida frontal derecha con pérdida de conocimiento y amnesia anterógrada.
- IF-VIG de nuestra paciente: 0,24 (fragilidad inicial).

Análisis

La caída es la precipitación repentina al suelo, que se produce de forma involuntaria, y puede acompañarse o no de pérdida de conciencia. El origen es multifactorial. Por un lado, hay causas intrínsecas (enfermedad osteoarticular, cardiovascular, neuropsiquiátrica,

Tabla I. Perfil farmacoterapéutico previo al ingreso

<i>MEDICACIÓN</i>	<i>PATOLOGÍA</i>
Omeprazol 20 mg 1 c/24 h	Prevención úlcera péptica
Insulina glargina 14 UI 1 c/24 h	Diabetes Mellitus II
Colecalciferol 25.000 UI/2,5 mg 1 c/mensual	Prevención osteoporosis
Acenocumarol 4 mg 1 c/24 h	Fibrilación auricular
Ácido fólico 5 mg 1 c/24 h	Déficit por anemia
Amiodarona 200 mg 1 c/24 h	Fibrilación auricular
Mononitrato de isosorbida 50 mg 1 c/24 h	Cardiopatía isquémica
Nitroglicerina/citrato de cafeína 1 c/24 h	Cardiopatía isquémica
Furosemida 40 mg 1,5 c/24 h	Hipertensión arterial/ insuficiencia cardíaca
Bisoprolol 2,5 mg 1 c/24 h	Hipertensión arterial/ fibrilación auricular
Atorvastatina 80 mg 1 c/24 h	Dislipemia
Paricalcitol 1 µg 3 caps/7 días	Hiperparatiroidismo
Paracetamol 1 g 1 c/8 h	Dolor
Lorazepam 1 mg 1 c/24 h	Insomnio
Sitagliptina 25 mg 1 c según pauta	Diabetes Mellitus II
Darbepoetina 60 µg/semanal	Anemia secundaria a insuficiencia renal
Ácido acetilsalicílico 100 mg 1 c/24 h	Cardiopatía isquémica

fármacos, alteraciones oculares...) y también puede haber causas extrínsecas (calzado, domicilio, escaleras, suelos). Como factores de riesgo destacamos debilidad muscular, alteraciones de la marcha y equilibrio, deterioro de funciones mentales, deterioro de las actividades de la vida diaria y polimedicación. Además, entre las complicaciones destacamos lesiones menores en partes blandas y fracturas, si no se pueden levantar del suelo puede provocar deshidratación, infecciones y trastornos psicológicos.

La polifarmacia supone un riesgo significativo de causar un evento adverso en el anciano. Las necesidades clínicas del paciente y sus expectativas deben ser el principal determinante de las decisiones de prescripción. Un factor que contribuye a la prescripción inadecuada es la insuficiente formación en farmacoterapia geriátrica. Por ello es necesario que la tarea de revisión periódica de la medicación de las personas mayores se lleve a cabo de una manera ordenada y sistemática. Se deben utilizar herramientas para facilitar la revisión de la medicación en personas mayores.

Este tipo de pacientes tienen un riesgo incrementado de interacciones farmacológicas debido a la polifarmacia principalmente, pero también se tiene que tener en cuenta las múltiples comorbilidades del paciente, el inadecuado estado nutricional en el que se encuentre, la fragilidad y la alteración de la homeostasis.

Plan

La paciente presenta fibrilación auricular y está en tratamiento con amiodarona, bisoprolol y acenocumarol, también presenta hipertensión arterial en tratamiento con bisoprolol y furosemida y una cardiopatía isquémica en tratamiento con ácido acetilsalicílico, mononitrato de isosorbida y nitroglicerina/cafeína en caso de dolor torácico. En este caso, la paciente, al estar en tratamiento con furosemida, bisoprolol y mononitrato de isosorbida tiene elevado riesgo de presentar hipotensión ortostática. La caída que sufre la paciente se orienta como debida a hipotensión ortostática causada por medicación y se realiza ajuste de la medicación. Como presenta valores de tensión arterial y frecuencia cardíaca adecuados y está en ritmo sinusal se retira el bisoprolol y el mononitrato de isosorbida y se disminuye la dosis de furosemida.

2. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y HEMATOMA SUBDURAL AGRAVADOS POR MEDICACIÓN

Subjetivo

- Hemodinámicamente estable, buen estado general, orientada en 3 esferas.
- SNC: no déficit neurológico aparente, Glasgow 15/15.

Objetivo

- TAC craneal: extensa hemorragia subaracnoidea y hematoma subdural.
- Signos de atrofia cerebral.

Análisis

La polifarmacia, como ya hemos comentado antes, en los adultos mayores, especialmente en aquellos frágiles, está asociada de forma proporcional al deterioro funcional tanto físico como social, a la disminución de la adherencia a fármacos esenciales, a elevados costos tanto para los pacientes como para los propios servicios de salud y al incremento del riesgo de eventos adversos a medicamentos, interacciones medicamentosas, delirio, caídas, hospitalización y muerte. Para poder evitar este incremento de riesgos, se utilizan unas herramientas para facilitar la revisión de la medicación en este tipo de pacientes, como la medicación inapropiada, los fármacos que deberían ser evitados en ancianos por su ineficacia o por el riesgo de desencadenar respuestas inadecuadas.

Los criterios STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*)/START (*Screening Tool to Alert to Right Treatment*) recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción en las personas mayores, son fáciles de relacionar con el diagnóstico (ya que están agrupados por sistemas fisiológicos) y pueden integrarse en los sistemas informáticos de prescripción. Gracias al empleo de los criterios STOPP/START, se han identificado las causas más frecuentes que señalan la conveniencia de la retirada de un fármaco (criterio STOPP) o de iniciar un tratamiento en situaciones en la que está indicado (criterio START).

Por otro lado, los criterios de Beers tienen como propósito mejorar la selección de fármacos, reducir sus efectos adversos y proporcionar una herramienta para evaluar costos, patrones y calidad de la atención de fármacos utilizados en personas de 65 años de edad o mayores.

Plan

Inicialmente se valida la medicación administrada en Urgencias para tratar la hemorragia. De esta forma, en Urgencias se le prescribe el complejo de protrombina 1.400 UI y desmopresina 16 µg. El complejo de protrombina está indicado para la reversión de antagonistas de la vitamina K en pacientes con hemorragia mayor aguda o necesidad de una cirugía urgente o procedimiento invasivo. Este fármaco se dosifica según INR y peso corporal. En este caso la paciente pesa 56 kg y presenta un INR de 2,81. De acuerdo con la bibliografía consultada, con valores de INR de 2 a < 4 se debe administrar por vía intravenosa 25 unidades/kg siendo la dosis máxima: 2.500 unidades. De este modo se comprueba que la dosis prescrita 1.400 UI es adecuada ($25 \times 56 = 1.400$ UI).

Por otro lado, la desmopresina está indicada en caso de hemorragia intracraneal asociada con agentes antiplaquetarios (uso *off-label*) para lo que se recomienda una dosis intravenosa de 0,4 µg/kg una vez durante 30 minutos. En el caso de nuestra paciente se deberían administrar $0,4 \times 56 = 22,4$ µg. Se consulta con médico pues se le ha administrado a dosis de 0,3 µg/kg según la indicación de hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand. Sin embargo, el médico decide mantener la pauta.

Posteriormente se realiza la conciliación farmacéutica y se comprueba que la paciente presenta fibrilación auricular y está en tratamiento con acenocumarol y por su cardiopatía isquémica también tiene activo el ácido acetilsalicílico. En este caso, con la caída, la paciente sufre una hemorragia subaracnoidea y un hematoma subdural agravado por ambos fármacos por lo que se ajusta la medicación en la conciliación al alta, retirando ambos fármacos y dando el alta a la paciente con enoxaparina 20 mg/24 horas (Tabla II).

Tabla II. Perfil farmacoterapéutico al alta

<i>MEDICACIÓN RE AL INGRESO</i>	<i>MEDICACIÓN RE AL ALTA</i>
Omeprazol 20 mg 1 c/24 h	Omeprazol 20 mg 1 c/24 h
Insulina glargina 14 UI 1 c/24 h	Insulina glargina 14 UI 1 c/24 h
Colecalciferol 25.000 UI/2,5 mg 1 c/mensual	Colecalciferol 25.000 UI/2,5 mg 1 c/mensual
Acenocumarol 4 mg 1 c/24 h	
Ácido fólico 5 mg 1 c/24 h	Ácido fólico 5 mg 1 c/24 h
Amiodarona 200 mg 1 c/24 h	Amiodarona 200 mg 1 c/24 h
Mononitrato de isosorbida 50 mg 1 c/24 h	
Nitroglicerina/citrato de cafeína 1 c/24 h	
Furosemida 40 mg 1,5 c/24 h	Furosemida 40 mg 1 c/24 h
Bisoprolol 2,5 mg 1 c/24 h	
Atorvastatina 80 mg 1 c/24 h	Atorvastatina 80 mg 1 c/24 h
Paricalcitol 1 µg 3 caps/7 días	Paricalcitol 1 µg 3 caps/7 días
Paracetamol 1 g 1 c/8 h	Paracetamol 1 g 1 c/8 h
Lorazepam 1 mg 1 c/24 h	Lorazepam 1 mg 1 c/24 h
Sitagliptina 25 mg 1 c según pauta	Sitagliptina 25 mg 1 c según pauta
Darbepoetina 60 µg/semanal	Darbepoetina 60 µg/semanal
Ácido acetilsalicílico 100 mg 1 c/24 h	
	Enoxaparina 20 mg SC

Discusión

El proceso de prescripción de medicamentos a los pacientes ancianos es complejo, dado que se debe elegir correctamente la indicación del medicamento, la dosis y el riesgo de toxicidad. Este proceso se dificulta ya que a menudo muchos estudios previos a la comercialización de un medicamento excluyen a los pacientes geriátricos y las dosis aprobadas pueden no ser las apropiadas para ellos. Muchos medicamentos deben usarse con precaución debido a los cambios en la farmacocinética (es decir, absorción, distribución, metabolismo y excreción) y la farmacodinamia (los efectos fisiológicos del fármaco) relacionados con la edad.

La polifarmacia puede ser entendida como el uso simultáneo o excesivo de varios medicamentos, por ejemplo, un número alto de fármacos o una dosis excesiva. Esta en algunos casos lleva a interacciones medicamentosas, en donde el anciano con múltiples comorbilidades es el más expuesto a esta situación. El declive de la función de órganos como parte normal del envejecimiento adiciona la problemática de las reacciones adversas en este grupo poblacional. Estas reacciones adversas producen aumento en las admisiones hospitalarias y está asociada con incremento en la morbilidad y mortalidad.

La polifarmacia debe extenderse a todos los medicamentos que consume el paciente, independiente de si son prescritos como medicamentos de uso agudo o crónico; en otras palabras, los medicamentos con receta, medicamentos con venta libre, medicina complementaria y alternativa, así como los suplementos nutricionales ampliamente usados en la población anciana. Los criterios Beers y STOPP/START se han ideado para mejorar la prescripción y disminuir las reacciones medicamentosas.

CONCLUSIONES

- Las enfermedades crónicas son causantes de una elevada mortalidad y de un elevado coste al sistema sanitario.
- El objetivo principal en los pacientes crónicos es evitar las complicaciones y mantener sus capacidades funcionales.
- El envejecimiento biológico, los malos hábitos de vida y los procesos crónicos contribuyen a la fragilidad.

- Las caídas implican un gran impacto en la calidad de vida del paciente.
- La polifarmacia supone un riesgo significativo de causar un efecto adverso en el anciano.
- La adecuación farmacológica es fundamental para la buena evolución, la disminución de la morbi-mortalidad del paciente y la reducción de la estancia hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Desmopresine drug information UPTODATE.
- Ficha técnica Minurin 4 µg/mL solución inyectable. (s/f). Aemps.es. Recuperado el 19 de abril de 2023, de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61413/FT_61413.html
- Prothrombin complex drug information UPTODATE.
- Ficha técnica Octaplex, 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable. (s/f). Aemps.es. Recuperado el 19 de abril de 2023, de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66447/FT_66447.html
- Salla O, De Salud D. Medicamentos relacionados con caídas. INFAC, Farmakoterapia Informazioa. 2019.
- Seppala LJ, van der Velde N, Masud T, Blain H, Petrovic M, van der Cammen TJ, et al. EuGMS task and finish group on fall-risk-increasing drugs (FRIDs): position on knowledge dissemination, management, and future research. *Drugs Aging*. 2019; 36(4), 299-307.
- Nicieza-García ML, Salgueiro-Vázquez ME, Jimeno-Demuth FJ, Manso G. Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients. *Farm Hosp*. 2016; 40(3): 150-64.
- Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. Adaptación española de los criterios Beers. *An Sist Sanit Navar*. 2015; 38(3): 375-85.
- Praxedes MFDS, Pereira GCDS, Lima CFDM, Santos DBD, Berhends JS. Prescribing potentially inappropriate medications for the elderly according to Beers Criteria: systematic review. *Cien Saude Colet*. 2021; 26(8): 3209-19.
- Salgueiro E, Elizalde BC, Elola AI, García-Pulido B, Nicieza-García ML, Manso G. Los criterios STOPP/START más frecuentes en España. Una revisión de la literatura. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018; 53(5): 274-8.
- López-Álvarez J, Agüera Ortiz L. Criterios STOPP-START y práctica psicogeriátrica [STOPP/START criteria and psycho-geriatric practice]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019; 54(1): 61.
- Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(5): 780-91.
- Ruiz M, Cefalu C, Reske T. Frailty syndrome in geriatric medicine. *Am J Med Sci*. 2012; 344(5): 395-8.
- Fajreldines A, Insa J, Schnitzler E. Prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada de medicamentos en adultos mayores. *Rev Calid Asist*. 2016; 31(5): 279-84.

ICTUS ISQUÉMICO. CUANDO LLEGAR ANTES ES CRUCIAL

Alejandro Sanjuán Belda, Ignasi Sacanella Anglès
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Revisor

Jorge del Estal Jiménez
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

INTRODUCCIÓN

El ictus es una enfermedad cerebrovascular secundaria a un trastorno en la circulación cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva de alguna de las partes o la totalidad del encéfalo. El 85% de los casos son de carácter isquémico, mientras que solo un 15% de tipo hemorrágico.

Se trata de una enfermedad multifactorial (factores no modificables y modificables), aunque hasta un 90% son desencadenados por estos últimos. El factor con mayor asociación causa-efecto es la hipertensión arterial, si bien hay otros como: diabetes, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, obesidad o enfermedades cardioembólicas.

Es una patología que ocasiona un fuerte impacto económico sobre el sistema sanitario ya que su coste supone unos 15.000 €/paciente durante el primer año. Globalmente la incidencia promedio es de 200 casos/100.000 habitantes y, a partir de los 55 años, se duplica por cada década de edad. En 2017 en España, el ictus fue la segunda causa de mortalidad global (6,3%) y la primera causa de discapacidad en adultos. En la figura 1 se puede observar la clasificación del ictus y los principales subtipos. Los mecanismos fisiopatológicos más frecuentes son el trombótico, consistente en una oclusión arterial, y el embólico, ocasionado por el estrechamiento intracraneal debido a un fragmento desprendido en otra parte del territorio vascular.

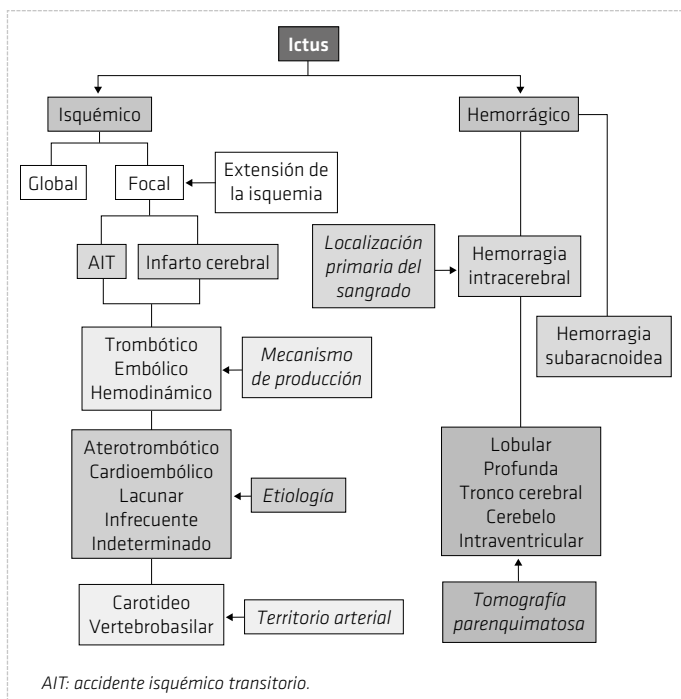


Figura 1. Clasificación del ictus y principales subtipos (Martínez, 2012).
Elaborado por Helena Suñer Barriga.

Los síntomas no son siempre fácilmente reconocidos por el paciente ya que las manifestaciones clínicas son muy variadas según el tipo, localización y extensión. El ictus isquémico se caracteriza por la aparición repentina de hemiparesia, parestesia, disartria, pérdida del nivel de conciencia o desviación de la comisura bucal, entre otros. Todo paciente con sospecha de ictus isquémico debe ser sometido a un diagnóstico diferencial mediante pruebas de neuroimagen cerebral como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear.

Por la dificultad en la evaluación del daño cerebral, hay escalas que puntúan el déficit neurológico de los pacientes y otras que determinan el grado de discapacidad.

En el primer caso encontramos la escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), que permite establecer la gravedad del ictus y que es reevaluada sistemáticamente en cada visita. Es una escala extensamente utilizada en la práctica clínica y de obligada realización en la fase aguda del ictus isquémico para determinar el tratamiento trombolítico. Por otro lado, se emplean otras puntuaciones no específicas del ictus, como la escala Rankin modificada para medir el grado de incapacidad en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), la escala de Glasgow para evaluar la consciencia del paciente o el índice de Barthel para la valoración funcional de la evolución del paciente.

El objetivo terapéutico primario es restablecer la perfusión cerebral para recuperar el tejido sometido a isquemia y que continúe siendo viable, evitando la aparición de secuelas invalidantes. Es por esta razón que el ictus se considera una enfermedad tiempo-dependiente. Para que los diferentes profesionales que intervienen en este proceso estén coordinados y que el paciente se beneficie de un buen diagnóstico y del tratamiento precoz, existen herramientas organizativas como el código ictus. El objetivo a largo plazo se centra en la rehabilitación del paciente con secuelas y en prevenir posibles recurrencias.

El tratamiento varía en función de la fase en la que se encuentre el paciente (aguda o estabilizado). Con ese fin, se protocolizó el uso de trombolíticos como la alteplasa en infartos cerebrales con hasta 4,5 horas de evolución para reducir la mortalidad y las secuelas asociadas, siempre que no se cumplieran ninguna de las contraindicaciones para su uso (NIHSS > 25, hemorragia cerebral, glucemia > 400 mg/dL o uso de anticoagulantes orales). La dosis es de 0,9 mg/kg (máximo 90 mg), y debe administrarse un 10% en forma de bolo y el resto en una perfusión de 60 minutos. Es un fármaco con un efecto tiempo-dependiente ya que el número necesario de pacientes a tratar para reducir una muerte (NNT) varía según la precocidad de administración (2 en los primeros 90' y 14 pasados 180'). A pesar de la controversia múltiples estudios revelan que pacientes con buena calidad de vida previa pueden beneficiarse del tratamiento fibrinolítico independientemente de su edad.

También hay que considerar la presión arterial (PA) antes y durante las primeras 24 horas de la administración del fibrinolítico ya que esta debería mantenerse por debajo de 185/110 mmHg para evitar eventos hemorrágicos. En caso de no ser candidato a la fibrinólisis, existe consenso de no superar la PA de 220/120 mmHg. Para alcanzar dichas cifras, pueden utilizarse fármacos como labetalol, urapidilo o nicardipino.

Otra técnica fibrinolítica –aunque en este caso endovascular– empleada en la fase aguda es la trombectomía mecánica (NNT 5,4), la cual tiene una ventana terapéutica de 6-24 horas y solo tiene indicación para ictus isquémicos con oclusión proximal de un gran vaso en territorio anterior.

En lo que concierne a la prevención secundaria, los antiagregantes deben iniciarse 24-48 horas tras el evento ya que consiguen reducir la resistencia vascular en un 22%. En Europa existen cuatro fármacos eficaces para la prevención secundaria: ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, ticlopidina y triflusal. Cualquiera de estos puede emplearse en el ictus isquémico no cardioembólico. La dosis de AAS (75-325 mg/día) es la única sobre la cual existe cierta controversia al tener un efecto dual; no hay ninguna dosis que haya demostrado superioridad.

Hoy en día, y con la evidencia científica de la que disponemos, no hay suficientes estudios que avalen el inicio precoz de ninguno de los anticoagulantes orales, inhibidores de la GP IIb/IIIa o heparinas. Tampoco existe evidencia firme sobre el momento adecuado para reiniciar el tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV tras un ictus, aunque se ha sugerido que en los casos leves debería ser a las 72 horas y en los casos más graves, a los 12 días.

En prevención secundaria también será importante el tratamiento de la dislipemia; se considerarán de alto riesgo aquellos pacientes con colesterol total ≥ 200 mg/dL o LDL ≥ 100 mg/dL. Así pues, el *gold standard* será una estatina de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) para reducir $\geq 50\%$ el LDL. A esta podrá asociarse ezetimiba si no se alcanza el umbral objetivo con las estatinas a dosis máximas. Si esta combinación fracasase, podría adicionarse un inhibidor de la PCSK9 (alirocumab o evolocumab).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 46 años, con antecedentes patológicos de esclerosis tuberosa, parálisis cerebral infantil, epilepsia secundaria, heminefrectomía, IRC, obesidad, edemas en miembros inferiores, afasia y dependencia para las ABVD con un valor de 5 en la escala modificada de Rankin. Como medicación habitual tomaba: AAS 100 mg/24 h, furosemda 40 mg/24 h, valproato sódico (VPA) 500 mg/8 h, fenobarbital (FEN) 50 mg/24 h y levetiracetam (LEV) 1.000 mg/8 h.

El 25/12/2021 es traída a nuestro centro por el Sistema de Emergencias Médicas tras activarse el código ICTUS ya que presentaba debilidad en miembros izquierdos de 4 horas de evolución. En la exploración se observó hemianestesia izquierda, hemiplejía fascio-braquio-crural izquierda, posible hemianopsia homónima izquierda y no fueron valorables por ausencia basal del habla o la obediencia a órdenes. Se orientó como ictus grave al presentar un NIHSS de 17 puntos. A pesar de ello, la paciente presentó un TC normal. Se encontraron lesiones de la esclerosis tuberosa y se evidenciaron nidus vasculares sugestivos de angiopatía cerebral proliferativa. Con todo ello se le diagnosticó un ictus isquémico en territorio de la arteria cerebral media derecha.

A pesar de llevar 4 horas de evolución, la paciente presentaba un riesgo aumentado de sangrado por dicha angiopatía. En pacientes con lesiones en el sistema nervioso central, como esta malformación arteriovenosa, está contraindicada la alteplasa. Por otro lado, cabe destacar que el tratamiento se debe valorar de forma individualizada, y atendiendo al estado funcional basal de la paciente en cuestión, no iba a verse beneficiada del tratamiento de reperusión. En estos casos es preferible aplicar el principio hipocrático *primum non nocere*, lo primero es no hacer daño, por lo que se desestimó.

Durante las primeras horas en Urgencias, el equipo médico contactó con el Servicio de Farmacia para realizar una interconsulta acerca de las dosis vía parenteral equivalentes de la medicación anticomicial oral que tomaba en el tratamiento domiciliario habitual hasta la realización del test de disfagia necesario en estos casos, que fue negativo a tres texturas y diferentes volúmenes.

Se aprovechó la interconsulta para llevar a cabo la conciliación y la validación farmacéutica integral del tratamiento de la paciente al ingreso.

La mujer presentaba un buen control de la epilepsia, pero no tenía niveles de control previos de los fármacos anticomiciales que recibía. Dados los factores que manifestaba, que pueden alterar los niveles farmacocinéticos de estos fármacos, como la obesidad o la IRC, al ser una paciente monorrena, se aprovechó el ingreso para realizar un análisis farmacocinético de control y adecuar el tratamiento en caso necesario.

En la Unidad de Ictus del centro hospitalario la paciente evolucionó favorablemente reduciendo el valor de la escala NIHSS a 4 puntos, siendo dada de alta a domicilio el día 31/12/2021 con posterior seguimiento en consulta externa de Neurología y Rehabilitación.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1. CONCILIACIÓN Y VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

Subjetivo

- Hemianestesia izquierda, hemiplejía fascio-braquio-crural izquierda y posible hemianopsia homónima izquierda.
- Test de disfagia pendiente.

Objetivo

- NIHSS = 17 puntos.
- TC confirmatorio de ictus isquémico en territorio de la arteria cerebral media derecha.

Análisis

Cuando un paciente sufre un ictus isquémico en el que se puede ver comprometida la capacidad de deglución, se debe evitar la vía oral para prevenir atagantamientos y neumonía por aspiración, priorizando inicialmente la vía enteral con sonda nasogástrica o la vía parenteral hasta confirmar, con el test de disfagia, que la deglución está inalterada. Se recomienda que esta prueba se lleve a cabo lo antes posible.

La conciliación de medicación en cualquier ingreso o transición asistencial es indispensable. Habitualmente cuando un paciente ingresa con ese diagnóstico, se retira toda la medicación no esencial o que pueda estar relacionada con la etiología del ictus. Tampoco se administran otros fármacos que afectan a la evolución de la enfermedad, como por ejemplo los antihipertensivos o diuréticos, ya que las PA objetivo tras sufrir un ictus son más elevadas. Sin embargo, realizar una buena evaluación de la medicación necesaria es trascendental para evitar errores de medicación iatrogénicos por omisión de la medicación habitual.

Los protocolos preconfigurados son una herramienta de ayuda a la prescripción que evita errores de medicación por omisión, diferente dosis, vía o frecuencia, duración excesiva... y que además facilita el proceso de validación farmacéutica. En nuestro centro se han consensuado con neurología preconfigurados para: fibrinólisis, trombectomía primeras 24 horas, ictus isquémico o ictus hemorrágico. A nuestra paciente se le pautó el protocolo de ictus isquémico.

Plan

- Conciliar la medicación anticomicial habitual intercambiando las especialidades orales por sus alternativas parenterales a dosis equivalentes hasta la realización del test de disfagia:
 - VPA 500 mg/8 h vía oral por 500 mg/8 h en perfusión intravenosa. La dosis intravenosa diaria total debe ser equivalente a la dosis oral diaria repartida en al menos 4 tomas.
 - FEN 50 mg/24 h vía oral por 50 mg/24 h vía intramuscular. Ambas vías son equivalentes respecto a la absorción del fármaco.
 - LEV 1.000 mg/8 h vía oral por 1.000 mg/8 h vía intravenosa. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%, considerándose dosis bioequivalentes.
- El VPA se considera un fármaco peligroso al formar parte de la lista 2 de la *National Institute for Occupational Safety & Health* (NIOSH) 2020 por riesgo reproductivo y/o en el desarrollo, anteriormente perteneciente a la lista 3 de la NIOSH 2016. Por esta razón se preparan en el Servicio de Farmacia jeringas precargadas de VPA 400 mg/20 mL con adaptadores de seguridad de

sistema cerrado para administración intravenosa, garantizando la administración segura y sin exposición del fármaco al equipo de enfermería.

- Tras el resultado negativo del test de disfagia para tres texturas y diferentes volúmenes, se revirtió el intercambio del tratamiento anticomicial por vía parenteral a la vía oral que recibía previamente, detectando en la validación farmacéutica una discrepancia no justificada en la frecuencia posológica del LEV, pasando de 1.000 mg/8 h a 1.000 mg/12 h. Se comenta con Neurología y se adecúa la frecuencia posológica del LEV a 1.000 mg/8 h vía oral.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2. CONTROL FARMACOCINÉTICO Y ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOMICIAL

Subjetivo

- Epilepsia.

Objetivo

- VPA: 64 µg/mL (50-125 µg/mL).
- FEN: 16,35 µg/mL (10-40 µg/mL).
- LEV: "muestra insuficiente" (12-46 µg/mL).

Análisis

Se define como crisis epiléptica a los signos y síntomas derivados de la actividad excesiva e hipsincrónica de las neuronas del córtex cerebral que se manifiesta de forma brusca y corta en el tiempo. Se considera epilepsia cuando aparece una crisis epiléptica única no provocada si presenta factores de riesgo como lesiones a nivel cortical o dos crisis epilépticas provocadas separadas más de 24 horas entre ellas. Concretamente la paciente presentaba epilepsia secundaria a la parálisis cerebral y la esclerosis tuberosa, además podría verse agravada por la angiopatía cerebral proliferativa detectada en el ingreso. Como tratamiento de la epilepsia refractaria recibía tres fármacos: VPA, FEN y LEV, con los que mantenía un buen control de la patología.

Los fármacos anticomiciales presentan unas características farmacocinéticas específicas. El VPA presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, la cual es saturable, es importante tenerlo en cuenta en pacientes con hipoalbuminemia, población geriátrica o pediátrica y embarazadas, y corregir las concentraciones de VPA en función de la albúmina si no se puede determinar el VPA libre. Además, se asocia con neurotoxicidad en niveles superiores a 175 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El FEN puede requerir dosis más elevadas en crisis parciales que en crisis generalizada. El LEV presenta un aclaramiento plasmático dependiente de la función renal, no obstante, la pequeña fracción eliminada por metabolismo hepático puede verse influenciada por fármacos inductores como el FEN.

La variabilidad interindividual, las condiciones de la paciente (IRC, obesidad, edemas en miembros inferiores...), el estrecho margen terapéutico de algunos de estos fármacos, la variación de los niveles de forma no lineal, hacen necesaria la monitorización farmacocinética para individualizar las dosis, y realizar seguimiento tanto del control clínico de los síntomas como de los niveles plasmáticos.

Plan

- Mantener tratamiento antiepiléptico sin cambios. Paciente con epilepsia controlada con niveles de VPA (con valor de albúmina normal) y FEN en rango terapéutico.
- Recomendar repetir analítica de niveles de LEV en consulta externa. No se recibió el resultado de LEV durante el ingreso al realizarse en un laboratorio externo, cuando llegaron en resultado aparecía "muestra insuficiente", por lo que no se pudieron confirmar los mismos.

DISCUSIÓN

El interés del caso clínico expuesto radica en mostrar el valor asistencial del farmacéutico en una patología tan común como es el ictus isquémico. El rol del farmacéutico empieza antes de la aparición del ictus. La educación para la salud llevada a cabo desde la farmacia de Atención Primaria y desde la farmacia comunitaria con la promoción de hábitos saludables, campañas contra el

tabaquismo, el seguimiento de los pacientes con hipertensión o diabetes, fomentan la reducción de factores de riesgo asociados a esta patología.

Varios estudios han demostrado mejores resultados en los pacientes cuando hay un farmacéutico clínico integrado en los equipos multidisciplinares de Urgencias en: menor tiempo hasta la administración de alteplasa, la reducción de errores en los cálculos de dosis, la utilización de los antihipertensivos prefibrinólisis de acuerdo a las guías clínicas o la conciliación de medicación.

Cabe destacar la contribución durante el ingreso evidenciada en las intervenciones farmacéuticas de este caso, en la recomendación de las especialidades de la medicación antimicrobiana vía parenteral a dosis equivalentes, el seguimiento farmacoterapéutico para evitar errores de medicación o en la elaboración y estandarización de fármacos peligrosos, lo cual facilita la administración e incrementa la seguridad del personal de enfermería. La individualización posológica del tratamiento antiepiléptico en base a los parámetros farmacocinéticos, ponen de relieve que la atención farmacéutica debe colocar al paciente en el centro y no una patología o tratamiento concreto. La conciliación al alta es una prioridad en esta patología de cara a asegurar una correcta prevención secundaria.

La continuidad asistencial por parte de la farmacia comunitaria una vez el paciente ha sido dado de alta es de vital importancia para concienciar del beneficio de ser adherente a la medicación como antiagregantes, antihipertensivos, hipolipemiantes o antidiabéticos. Dado el actual problema de desabastecimiento de fármacos como por ejemplo VPA o algunos antidiabéticos, el papel del farmacéutico comunitario es crucial al ser el primer contacto del paciente asesorándolo para garantizar la adquisición del tratamiento.

CONCLUSIÓN

La Farmacia es una disciplina que abarca los distintos ámbitos asistenciales de la Sanidad desde el usuario de la farmacia comunitaria, pasando por el paciente en seguimiento por la Atención Primaria como el que requiere de atención especializada. El far-

macéutico se ha erigido como uno de los profesionales referentes en calidad asistencial y seguridad clínica. Una enfermedad tan habitual y transversal como el ictus isquémico permite ver el distinto papel de este profesional sanitario en los diversos niveles asistenciales siendo todos eslabones clave en la consecución de los objetivos terapéuticos del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Cuéllar RS. Ictus. Panorama Actual Med. 2016; 40(398): 976-91.
- Protocol de diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals. Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Actualització 2018.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27(5): 502-8.
- Martínez-Vila E, Irimia Sieira P. Terapèutica de los ictus. En: *Terapèutica farmacològica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematològicos.* Madrid: CGCOF; 2012. p. 349-70.
- Protocol de diagnòstic i tractament de les epilèpsies. Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Actualització 2011.
- García Villanego J. Tratamiento de la fase aguda: tratamiento endovascular. En: Forero Díaz L, Moya Molina MA, editores. *Protocolo de manejo del ictus isquémico agudo.* Hospital Puerta del Mar (Cádiz). Capítulo 5. p. 45-51.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775385 individuals and 12539 strokes. *Lancet.* 2014; 383(9933): 1973-80.
- Grupo RedFaster de la SEFH. Taller 15. FARMIC - Farmacéutico clínico en código ictus y código infarto: El faro que alumbraba entre urgencias y UCI [Internet]. 25 octubre 2021. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=HcdQatFmNmAG&t=1s>
- Wolters Kluwer. UpToDate® - Drugs information [Internet]: Valproate y Phenobarbital.
- AEMPS. Ficha técnica: Levetiracetam, Fenobarbital, Valproato y Alteplasa.
- Connor TH, MacKenzie BA, Debord DG et. al. NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings 2020. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, CDC.
- Grupo PK-gen de la SEFH. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp.* 2011; 35(6): 326-39.
- Gosser RA, Arndt RF, Schaafsma K, Dang CH. Pharmacist Impact on Ischemic Stroke Care in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2016; 50(1): 187-93.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021; 20(10): 795-820.
- Syla PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(7): 826-9.
- Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: A Cleveland update. *Stroke.* 2003; 34(3): 799-800.

- Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomized trials. *Lancet*. 2016; 388(10042): 365-75.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(12): e440-1.

ARTRITIS REUMATOIDE: DE LA MANO DEL PACIENTE

Arturo Morales Portillo, Marta Mir Cros
Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Revisor

Francisco Torres Bondia
Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y multisistémica en la que predomina la afectación articular.

La incidencia de AR se sitúa entre el 0,5-1% a nivel mundial, siendo en España de aproximadamente un 0,8%, superior a países cercanos como Francia e Italia (incidencia < 0,5%) u otros países europeos como Alemania y Suecia (incidencia < 0,7%).

La presentación clínica de la AR es sistémica y bilateral, con inflamación, dolor, aparición de nódulos y rigidez matutina. Las zonas con mayor afectación articular son hombros, muñecas, rodillas, tobillos, pies y manos. Asimismo, la afectación manual es de aparición temprana, con predominio en articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas proximales. Puede aparecer también deformidad en ojal (Boutonnière), cuello de cisne, pulgar en Z o deformidad de Olna.

A nivel macroscópico, la afectación se caracteriza por una inflamación de la membrana sinovial, con destrucción del cartílago, erosión de los huesos implicados en la articulación y distensión de los ligamentos.

Aunque la etiología concreta se desconoce, el consenso actual propone una interacción entre variantes genéticas y factores ambientales (tabaco, obesidad, determinadas infecciones, etc.) que llevan a una pérdida de la autotolerancia inmunitaria. Esto

desencadena una respuesta inflamatoria con producción de autoanticuerpos, así como una modificación del estroma capsular sinovial con acumulación de citoquinas proinflamatorias. Esta reacción en cadena es la responsable de la aparición de las manifestaciones macroscópicas.

La valoración de la AR se basa en índices que reflejan el grado de actividad de la enfermedad. Los más usados son el *Disease Activity Score* (DAS), el *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) y el *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Asimismo, para la evaluación del estado actual de la enfermedad se utilizan parámetros analíticos como el factor reumatoide, el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado o la proteína C reactiva.

Dado que no existe tratamiento curativo y la AR es una enfermedad crónica, el manejo debe individualizarse. Consta de tratamiento farmacológico (con el objetivo de frenar o disminuir la cascada proinflamatoria o disminuirla en caso de estar instaurada, así como paliar síntomas), fisioterapia (con objetivo de mantener y flexibilizar articulaciones afectadas) y tratamiento quirúrgico (con objetivo de recuperar funcionalidad de articulaciones muy afectadas y/o paliar dolor). A todo ello debemos añadir otras medidas no farmacológicas como mantener una correcta higiene del sueño y una dieta equilibrada. Por otra parte, se debe evitar el ejercicio físico intenso y el tabaco.

El tratamiento farmacológico consta de:

- Antiinflamatorios y fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) clásicos.
- Anti-TNF α (factor de necrosis tumoral α).
- Anti-interleuquina.
- Anti-linfocito.
- Anti-JAK (quinasas de Janus).

Tanto el perfil de seguridad de estos fármacos (Tabla I), como su perfil de interacciones medicamentosas (Tabla II) son heterogéneos y condicionan la elección de tratamiento dentro de cada grupo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 31 años, sin antecedentes patológicos de interés, no alergias medicamentosas conocidas y sin medicación habitual.

Tabla I. (Cont.) Efectos adversos más relevantes de los medicamentos de uso común en artritis reumatoide

	CEFALEA	INF	MET	GI	RE	CV	HEM	HEP	OF	SR	AB	DE
Golimumab	X	X		X		X						
Hidroclicloroquina	X			X					X			
Infliximab	X	X										X
Leflunomida	X			X								X
Metotrexato	X			X			X	X		X		
Rituximab	X	X		X			X					
Sarilumab		X					X	X				X
Sulfasalazina	X			X						X		X
Tocilizumab	X	X	X	X			X	X			X	X
Tofacitinib	X	X	X				X					
Upadacitinib	X	X	X	X				X				

MET: alteraciones metabólicas; GI: alteraciones gastrointestinales; RE: alteraciones renales; CV: alteraciones cardiovasculares; INF: infección; HEM: alteraciones hematológicas; HEP: alteraciones hepáticas; OF: alteraciones oftalmológicas; SR: alteraciones sistema reproductivo; AB: generación de anticuerpos; DE: alteraciones dermatológicas. ¹Cistitis hemorrágica.

Tabla II. Interacciones medicamentosas clínicamente más relevantes de los medicamentos de uso común en artritis reumatoide

	<i>SUSTRATOS CYP450</i>	<i>OAT3/PGP, BCRP</i>	<i>INHIBIDORES MODERADOS/ POTENTES CYP3A4</i>	<i>INDUC- TORES CYP450</i>
Anakinra	Solamente estrecho margen terapéutico (warfarina, fenitoína)			
Tocilizumab	Sustratos de CYP3A4, 1A2 y 2C9			
Sarilumab	Sustratos de CYP3A4			
Baricitinib		Probenecid Leflunomida Teriflunomida		
Tofacitinib Upadacitinib			Antifúngicos azólicos Claritromicina	Rifampicina Fenitoína Ciclosporina Tacrolimus

En el año 2009, acude a la Consulta Externa de Reumatología por dolor en articulaciones, principalmente de extremidades superiores. Es diagnosticado de artritis reumatoide (AR) seronegativa, CCP- y HLA-B27+. Inicia tratamiento con metotrexato 7,5 mg/semana como fármaco modificador de la enfermedad (FAME), acompañado de prednisona 5 mg/día e indometacina 75 mg/día, por vía oral. Al recibir tratamiento con metotrexato, se le prescribe ácido fólico vía oral de rescate.

En 2012, tras la exploración física del paciente se observa la aparición de nuevos síntomas como la desviación cubital e hipe-

rextensión, con el consecuente cambio de tratamiento a leflunomida, otro FAME.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS DEL PACIENTE

1. INICIO DE ADALIMUMAB EN COMBINACIÓN CON LEFLUNOMIDA

Subjetivo

Paciente que acudió a la Consulta Externa de Reumatología refiriendo aumento del dolor en extremidades superiores.

Objetivo

- Exploración física: signos de desviación cubital e hiperextensión.
- DAS28: 3,68.

Análisis

El paciente no presentó mejoría a pesar de estar en tratamiento con leflunomida. Una segunda línea ante la falta de respuesta a un FAME es un anti-TNF α . En este caso se optó por adalimumab, fármaco que no tiene indicación autorizada en combinación con leflunomida en artritis reumatoide.

Plan

Se procedió a presentar el caso a la Comisión de Tratamientos Farmacoterapéuticos Especiales para su autorización. Tras su autorización, se inició el tratamiento con adalimumab 40 mg/14 días por vía subcutánea en la Consulta Externa de Farmacia.

2. CAMBIO DE TRATAMIENTO A CERTOLIZUMAB

Subjetivo

En 2015, tres años después, el paciente acudió a la Consulta Externa de Reumatología con un claro empeoramiento de la artritis y el dolor.

Objetivo

- Exploración física: empeoramiento de la mano izquierda con tumefacción y cervicalgia mecánica.
- DAS28: 3,77.

Análisis

Un valor del DAS28 > 3,2 indica falta de respuesta al tratamiento. Ante esta situación, se decidió cambiar de inmunosupresor biológico, pero sin cambiar la diana terapéutica.

Plan

Se procedió al cambio de tratamiento a certolizumab 200 mg/14 días por vía subcutánea en la Consulta Externa de Farmacia.

3. CAMBIO DE TRATAMIENTO A TOCILIZUMAB

Subjetivo

En 2017, 2 años después, el paciente acudió a la Consulta Externa de Reumatología para evaluar la eficacia del tratamiento, evidenciándose falta de respuesta a certolizumab.

Objetivo

- Exploración física: signos de desviación cubital y dedo en cuello de cisne.
- DAS28: 4,87.

Análisis

El paciente no presentó respuesta a dos fármacos anti-TNF- α concomitantemente con un FAME (leflunomida).

Plan

Se procedió al cambio de tratamiento en la Consulta Externa de Farmacia a tocilizumab 182 mg/semana por vía subcutánea, un fármaco anti IL-6.

4. CAMBIO DE TRATAMIENTO A ABATACEPT

Subjetivo

En 2018, un año después del inicio de tocilizumab, el paciente volvió a la Consulta Externa de Reumatología refiriendo empeoramiento del dolor.

Objetivo

- Exploración física: dolor y deformidad en mano izquierda.
- DAS28: 4,20.

Análisis

Ante la no mejoría, se decidió tratar al paciente con un fármaco anti-linfocito, abatacept, una nueva diana terapéutica hasta ahora no ensayada en el paciente.

Plan

Se procedió al cambio de tratamiento a abatacept 125 mg/ semana por vía subcutánea en la Consulta Externa de Farmacia.

5. CAMBIO DE TRATAMIENTO A UN INHIBIDOR DE JAK-QUINASA

Subjetivo

En 2021, 3 años después de iniciar tratamiento con abatacept, el paciente refirió empeoramiento franco de su enfermedad.

Objetivo

- Exploración física: se observan abombamientos en los discos lumbares y aumento del dolor articular.
- DAS28: 5,05.

Análisis

Se pudo ver un claro empeoramiento de la AR. Se planteó la opción de cambiar a una nueva diana terapéutica dirigida contra JAK-quinasas.

Plan

El paciente inició tratamiento con tofacitinib 5 mg/12 horas por vía oral, el cual se cambió a upadacitinib 15 mg/24 horas por vía oral por falta de respuesta.

DISCUSIÓN

En la actualidad, la estrategia de tratamiento farmacológico consiste (tras un control agudo con glucocorticoides) en un tratamiento inicial con metotrexato (u otro FAME en caso de contraindicación). En caso de ineficacia o toxicidad, se añadiría un agente anti-TNF α . Ante la falta de respuesta, se cambiará el anti-TNF α por un anti-linfocito, anti-interleuquina o anti-JAK. La eficacia del tratamiento se evaluará con los índices de actividad de la enfermedad anteriormente nombrados, en periodos de 3 meses desde la instauración del nuevo tratamiento.

En el caso de nuestro paciente, desde un inicio siguió las líneas de tratamiento que se establecen en las guías de AR. Se ha evidenciado una falta de respuesta a múltiples tratamientos, con estabilidad de la enfermedad en el momento actual con un fármaco anti-JAK.

El papel del farmacéutico hospitalario en estos pacientes es triple. Por una parte, interviene en la correcta elección de tratamiento para favorecer la optimización de cada una de las líneas de tratamiento y facilitando la gestión de medicamentos en situaciones especiales. Por otra, evalúa la adherencia, seguridad y eficacia de dicho tratamiento. Por último, educa al paciente en cada cambio de tratamiento y evita que se produzcan interacciones medicamentosas.

CONCLUSIONES

La adecuada elección de tratamiento en la AR desde el principio es fundamental para optimizar la respuesta al mismo. Algunos pacientes no responden de forma adecuada a los tratamientos iniciales, lo que hace fundamental un análisis de la adherencia al tratamiento. Es fundamental tener en cuenta la aparición de posibles efectos adversos y, en tratamiento con metotrexato, hacer un correcto rescate con fólico.

La atención farmacéutica en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas se basa en hacer un seguimiento farmacoterapéutico del tratamiento (adecuación, seguridad y adherencia), una formación y educación sanitaria al paciente y una coordinación y colaboración con el equipo asistencial multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

- Guía de Práctica Farmacéutica en Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020. [Consultado en febrero de 2023].
- Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. Boletín terapéutico andaluz. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. 2019; 34(3). [Consultado en febrero de 2023].
- Ficha técnica de Rinvoq® 15 mg comprimidos de liberación prolongada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado en febrero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html
- Ficha técnica de Xeljanz® 5 mg comprimidos recubiertos con película. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado en febrero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html
- Ficha técnica de Orencia® 125 mg solución inyectable en pluma precargada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado en febrero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/107389011/FT_107389011.html
- Ficha técnica de Roactemra® 182 mg solución inyectable en pluma precargada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado en febrero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492009/FT_108492009.html
- Ficha técnica de Cimzia® 200 mg solución inyectable en pluma precargada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado en febrero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544005/FT_109544005.html
- Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús d'adalimumab, abatacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab i tocilizumab per al tractament de l'artritis reumatoide activa, de moderada a greu, en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM) inclòs el metotrexat (MTX), ha estat inadeguada. CatSalut; 2013. [Consultado en febrero de 2023].

¿ALÉRGICA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS?

Anna Dordà Benito, Xabier Larrea Urtaran
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

Revisora

Laura Gratacós Santanach
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa (después del COVID) con mayor mortalidad mundial (aproximadamente 1,5 millones de personas al año). La incidencia de nuevas infecciones es de 9,9 millones en todo el mundo, y está disminuyendo aproximadamente un 2% cada año.

Aunque tiene un gran impacto mundial, los 30 países con mayor prevalencia significan el 86% de nuevos casos, y principalmente son India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria y Bangladesh.

En España, la situación actual es que hay 10 enfermos por cada 100.000 habitantes, con una distribución muy desigual entre comunidades.

Esta enfermedad está causada por micobacterias, en concreto algunas de las especies de *Mycobacterium*, donde el más importante es el *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch. Es un microorganismo gram positivo ácido alcohol resistente, de multiplicación lenta y que en condiciones adversas puede entrar en estado latente. Tiene una pared celular compleja y rica en lípidos, que es responsable de la mayoría de propiedades características, y que contiene ácidos micólicos.

Los síntomas de la enfermedad son muy generales: tos y expectoración, hemoptisis, dolores torácicos, pérdida de peso y pérdida de apetito, fiebres y sudores nocturnos, cansancio y escalofríos.

Principalmente afecta a pulmón, aunque puede afectar a otros órganos en algunas situaciones y desencadenar alguna de las formas de tuberculosis extrapulmonar (ganglionar, miliar, pleural, genitourinaria, gastrointestinal, ósea y articular, meníngea, peritoneal, pericarditis, cutánea o hepática).

Para desarrollar la patogenia no solo se necesita estar en contacto con el microorganismo, sino que depende tanto de la exposición, como de las características del huésped y los factores sociales y ambientales. Así, se han descrito algunos factores de riesgo que predisponen a padecer la enfermedad, como el VIH, silicosis, desnutrición, pertenecer al colectivo de personal sanitario o población migrante, consumo de drogas endovenosas, tabaquismo o receptores de trasplante.

Por tanto, existen diversas situaciones de la enfermedad que hay que establecer a la hora del diagnóstico y que tienen diferentes características en base a la presencia de síntomas, la positividad de los tests diagnósticos y la capacidad infectiva: infección eliminada, infección latente, infección subclínica e infección activa.

El diagnóstico está basado en diferentes aspectos: clínica, imágenes radiológicas, epidemiología del paciente y test de laboratorio. De estos últimos, los más destacados son las técnicas *in vitro* de interferón gamma (IGRA), prueba de la tuberculina (PPD), baciloscopia directa con tinción Ziehl-Neelsen y cultivo en medio Lowenstein-Jensen.

Actualmente, existe una vacuna atenuada derivada del bacilo *Calmette Guérin* (BCG) que su administración está condicionada a la situación epidemiológica de cada país. No evita la infección tuberculosa ni la reactivación latente, y los datos de efectividad son bastante dispares en los diferentes estudios publicados. Está contraindicada en embarazadas, estados de inmunodepresión o infección latente, e interfiere en la positividad de la prueba PPD. La posología aprobada es de una dosis única intradérmica de 0,1 mL (o 0,05 mL en caso de niños menores de 1 año).

El tratamiento de la tuberculosis es un tratamiento largo (para erradicar todas las fases de crecimiento del microorganismo) y combinado (para evitar la aparición de resistencias).

De forma general, se recomienda utilizar en 1ª línea una combinación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Dividido en una fase intensiva de 2 meses de duración con una combinación de los cuatro fármacos, seguido de una fase de continuación (de entre 4 y 10 meses de duración) solo con dos fármacos.

En 2ª línea, se recomienda la combinación de alguno de los siguientes fármacos: fluoroquinolonas, aminoglicósidos, protionamida, cicloserina, linezolid y clofazimina.

También hay que destacar la incorporación de tres nuevos fármacos reservados en casos de multirresistencias e intolerancias: delamanid, bedaquilina y pretomanid. En estos casos, la duración del tratamiento dependerá de los fármacos utilizados y los antecedentes de tratamiento. Y se intentará escoger la combinación de fármacos más adecuada.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 60 años de edad derivada de una clínica privada al hospital por reactivación de la tuberculosis pulmonar y presentación de alergia descrita como rash cutáneo al iniciar tratamiento con isoniazida, rifampicina y pirazinamida de manera ambulatoria.

Paciente con alergia a ceftriaxona y levofloxacin, fumadora desde los 13 años (índice de paquetes al año 19) y consumo de alcohol 5 unidades de bebida estándar. Como antecedentes patológicos presenta EPOC, enfisema pulmonar diagnosticadas en 2020 y tuberculosis pulmonar en 2014, que recibió tratamiento durante un año con interrupción de dos meses por intolerancia digestiva.

Al ingreso, la paciente presenta un cuadro no tóxico, tos con expectoración mucopurulenta habitual y disnea mediana a esfuerzos basales con fiebre ocasional en los últimos dos meses. La exploración física presenta una auscultación cardíaca rítmica, murmullo vesicular conservado, roncus y espiración alargada a la auscultación respiratoria, hepatalgia y probable hepatomegalia por percusión, y no presenta muguet.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1. INICIO DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN PACIENTE CON SOSPECHA DE ALERGIA A ISONIAZIDA Y RIFAMPICINA

Datos subjetivos

Rash cutáneo tras inicio de tratamiento con Rifater® (isoniazida 50 mg, rifampicina 120 mg y pirazinamida 300 mg), 4 comprimidos (según peso de la paciente) en clínica privada. Durante el mismo ingreso, se inicia pauta de desensibilización con rifampicina 100 mg que tuvo que suspenderse tras primera dosis por urticaria severa. Posteriormente se inició pauta de desensibilización con isoniazida 150 mg, y a las 3 horas post-inicio la paciente presenta broncoespasmo severo.

Datos objetivos

Se le realiza TAC al ingreso con hallazgos de cavitación de lesión en lóbulo superior derecho, práctica estabilidad de la consolidación pulmonar izquierda. Además de realizar tres cultivos de esputo en medio Lowenstein-Jensen siendo positivos por *Mycobacterium tuberculosis* sensible a rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol y estreptomycinina.

Evaluación

Conjunto de hallazgos compatibles con reactivación de tuberculosis cavitada y con signos de actividad. Se decide iniciar tratamiento utilizando fármacos de segunda línea y esquemas en caso de multirresistentes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) divide los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis en tres grupos basándose en eficacia, seguridad y evidencia.

A la hora de elegir un régimen en el caso de bacterias resistentes, la OMS recomienda el uso de tres fármacos del grupo A más un fármaco del grupo B o 1-2 fármacos del grupo A más dos fármacos del grupo B o, en caso de no poder utilizar solo fármacos grupo A o grupo B, se deben añadir fármacos del grupo C para completar la pauta (Tabla I).

Tabla I.

<i>GRUPO</i>	<i>FÁRMACOS</i>
Grupo A	Levofloxacino o moxifloxacino Linezolid Bedaquilina
Grupo B	Clofazimina Cicloserina o terizidona
Grupo C	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem-cilastatina o meropenem Amikacina Etionamida o protionamida Ácido <i>p</i> -aminosalicílico

Desarrollo del plan terapéutico

Terapia farmacológica prescrita:

- Etambutol 25 mg/kg por 12 meses (grupo C).
- Pirazinamida 25 mg/kg por 12 meses (grupo C).
- Linezolid 600 mg/12 h por 15 días y posteriormente 600 mg/24 h hasta 9 meses (grupo A).
- Clofazimina 100 mg/24 h por 9 meses (grupo B).
- Delamanid 100 mg/12 h por 6 meses (grupo C).

Al iniciar el tratamiento se utiliza una pauta de inserción de fármacos paulatina cada 72 horas por antecedentes de alergia. Inició tratamiento con pirazinamida sin presentar ningún tipo de alergia. Posteriormente, al día +3 se inició tratamiento con etambutol. Al día +4 la paciente presentó un cuadro clínico asociado a una alergia al fármaco. Se le suspendió la administración de etambutol y se realizó una nueva interconsulta al Servicio de Alergias.

El día +7 se inició tratamiento con clofazimina sin ninguna incidencia. El día +10 se inició tratamiento con linezolid.

Debido a la posible alergia presentada por la paciente a etambutol se decidió cambio del plan farmacológico, por lo que se

introdujo amikacina a dosis de 15 mg/kg/24 h. El día +15 se inicia tratamiento con amikacina sin ningún tipo de incidencia.

El día +25 la paciente es dada de alta con tratamiento antituberculoso domiciliario, se le colocó un catéter central de inserción periférica para la administración de amikacina en hospital de día, y se citó a la paciente en Consultas Externas de Farmacia para la dispensación de medicación hospitalaria (delamanid, clofazimina y linezolid), la pirazinamida se le dispensó desde la farmacia comunitaria.

La paciente recibió tratamiento durante 12 meses. Durante los dos primeros meses recibió cinco fármacos (amikacina, clofazimina, delamanid, pirazinamida y linezolid) y en los 10 meses posteriores mantuvo tratamiento con cuatro fármacos, los anteriores descritos menos la amikacina.

Control tras finalizar tratamiento, se realizaron tres cultivos de esputo en medio Lowenstein-Jensen, siendo negativos, sin observarse *Mycobacterium tuberculosis* por microscopio mediante la tinción de Ziehl-Neelsen, ni positivo por PCR. Además de realizar radiografía de tórax en la que no se observan cambios respecto a las radiografías previas.

Respecto a la seguridad del tratamiento, la paciente presentó erupciones (que se controlaron con antihistamínicos y corticoides), pigmentación de la piel y polineuropatía. Se le realizaron ECG, analíticas de control (presentando una función hepática y hematológica correcta) y controles oftalmológicos. Se realizó electromiograma tras finalizar tratamiento que resultó ser normal (sin signos de polineuropatía sensitivo-motora a nivel de extremidades inferiores).

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2. REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

Datos subjetivos

Rash cutáneo tras inicio de tratamiento con Rifater® (isoniazida 50 mg, rifampicina 120 mg y pirazinamida 300 mg) y etambutol.

Datos objetivos

No procede.

Tabla II.

FÁRMACO	PRICK	INTRA-DÉRMICA 1	INTRA-DÉRMICA 2	RESULTADO
Isoniazida	60 mg/mL	0,6 mg/mL	6 mg/mL	Positiva ID1
Rifampicina	60 mg/mL	0,06 mg/mL	6 mg/mL	Positiva prick
Pirazinamida	250 mg	-	-	Negativo
Etambutol	100 mg/mL	0,1 mg/ml	1 mg/ml	Negativo
Levofloxacinó	5 mg/mL	-	-	Positivo prick
Ciprofloxacino	1 mg/mL	0,02 mg/mL	-	Negativo

Evaluación

La alergia a los medicamentos es una respuesta anómala del organismo ante un determinado medicamento, de manera que el sistema inmunológico lo considera como un alérgeno. Las reacciones alérgicas suponen el 15% de las reacciones adversas a medicamentos.

Para realizar el diagnóstico cuando hay la sospecha de un agente causante, podemos llevar a cabo pruebas *in vivo* mediante pruebas cutáneas (parche cutáneo, "prick" test y pruebas intradérmicas) o pruebas de provocación.

Se realiza búsqueda bibliográfica de las pruebas cutáneas a elaborar de rifampicina, isoniazida, pirazinamida, levofloxacinó, ciprofloxacino y etambutol, para posteriormente elaborarse en el laboratorio de farmacotecnia siguiendo las guías de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria.

Desarrollo del plan terapéutico

Tras la realización de las pruebas se confirmó la alergia a isoniazida, rifampicina y levofloxacinó (Tabla II).

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 3. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE NIVELES PLASMÁTICOS DE AMIKACINA

Datos subjetivos

Reactivación de tuberculosis cavitada y con signos de actividad.

Datos objetivos

- Peso: 45 kg.
- Talla: 155 cm.
- Creatinina sérica: 0,74 mg/dL.
- Filtrado glomerular (calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault): 57,43 mL/min.
- Concentración observada (C10): 9,1 µg/mL.
- Concentración máxima observada (Cmáx): 51,2 µg/mL.

Evaluación

Para asegurar la eficacia y seguridad del tratamiento con amikacina, se le realizó monitorización plasmática de niveles y función renal durante el ingreso y la administración en hospital de día.

Para determinar la eficacia, se le realizaron analíticas de Cmáx 30 minutos después de finalizar la administración del fármaco. Para determinar seguridad, se le realizaron analíticas con concentraciones a las 10 y 12 horas post-administración.

El objetivo PK/PD de eficacia a conseguir era una Cmáx/CMI > 10 o Cmáx: 30-40 µg/mL. Como no se disponía de la CMI del fármaco, se intentó garantizar la eficacia para una CMI de 4.

El objetivo de seguridad a conseguir era una Cmin < 1-2 µg/mL.

Desarrollo del plan terapéutico

Con las primeras determinaciones de Cmáx y C10, se recomendó disminuir la pauta inicial (675 mg/24 h = 15 mg/kg) a 500 mg/24 h (11,1 mg/kg).

En los controles posteriores, se observó una Cmáx de 51,2 µg/mL, una C12 de 0,4 µg/mL y un aclaramiento de creatinina de 0,72 mg/dL (59,03 mL/min). Se mantuvo la pauta dado que se conseguía el objetivo PK/PD de eficacia y seguridad.

No se observó nefrotoxicidad ni alteración de la función renal en la paciente y se mantuvo el tratamiento durante dos meses.

DISCUSIÓN

El manejo terapéutico de este caso fue complicado, ya que la paciente presentaba diferentes alergias a los principales fármacos antituberculosos de primera línea.

En total, recibió tratamiento durante 12 meses siguiendo las recomendaciones de la OMS con un fármaco del grupo A, un fármaco del grupo B y tres fármacos del grupo C (amikacina durante dos meses).

No se le pudo administrar tratamiento con levofloxacino (grupo A) por la sospecha de alergia, que posteriormente fue confirmada mediante las pruebas cutáneas.

Aunque la paciente sufrió una probable reacción alérgica tras la introducción de etambutol, esta no pudo ser confirmada mediante pruebas cutáneas. No se reintrodujo posteriormente, ya que la paciente estaba con cinco fármacos antituberculosos que toleraba correctamente.

Aun así, durante el resto del tratamiento, la paciente presentó una reacción alérgica de urticaria con fotosensibilización que se consiguió controlar con corticoides y antihistamínicos, además de presentar pigmentación cutánea (probablemente secundaria a clofazimina) y polineuropatía no confirmada.

Con la monitorización farmacocinética de amikacina se consiguió que el tratamiento fuese eficaz y seguro durante los meses que se utilizó.

CONCLUSIÓN

El caso presenta la importancia del papel del farmacéutico integrado en un equipo multidisciplinar (en este caso con medicina interna y alergias) que permite conseguir un seguimiento farmacoterapéutico completo promoviendo la eficacia, seguridad y adherencia. Además, también es importante destacar todo el proceso de elaboración de las pruebas de alergias, desde la búsqueda bibliográfica hasta su preparación en el laboratorio de farmacotecnia.

BIBLIOGRAFÍA

- Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, Murray M, Furin J, et al. The lancet respiratory medicine commission: 2019 update: Epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(9): 820-6.
- Ramos B, Feal B, García M. Pruebas de alergias y desensibilizaciones. *Boletín de farmacotecnia* 2012; 9(2). Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- Caminero JA, Cayla JA, García-García J-M, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(9): 501-9.
- WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization. 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>.
- Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. Sixth edition.
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia; 2014.
- Sabur NF, Brar MS, Wu L, Brode SK. Low-dose amikacin in the treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB). *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 254.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA INFUSIÓN DE CÉLULAS CAR-T EN EL PACIENTE CRÍTICO HEMATOLÓGICO

Joan Ramon Roma Mora, Natàlia Arranz Pasqual
Hospital Clínic de Barcelona

Revisora

Carla Bastida Fernández
Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

El linfoma primario mediastínico de células grandes B es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH), de localización mediastínica, que se caracteriza por un rápido crecimiento y agresividad local⁽¹⁾. A continuación, se desarrolla el caso clínico de un paciente con LNH mediastínico de células grandes B refractario a varias líneas de tratamiento que se consideró candidato a la infusión de la terapia CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*, sus siglas en inglés). Esta nueva estrategia terapéutica basada en terapia celular ha supuesto un gran avance para el tratamiento de ciertos tipos de leucemias y linfomas, así como del mieloma múltiple, que no haya respondido a tratamientos previos^(2,3). Sin embargo, la infusión de las células CAR-T no está exenta de complicaciones, que suelen requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y pueden llegar a ser fatales⁽⁴⁾. El papel del farmacéutico es fundamental para el tratamiento multidisciplinar de estas y garantizar tanto la eficacia como la seguridad de los tratamientos requeridos en estas situaciones.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 32 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes tóxicos conocidos, que presenta como único ante-

cedente patológico de interés esclerosis múltiple recurrente-remitente en tratamiento con fingolimod desde 2014.

A finales de 2020 se le diagnostica un LNH primario mediatínico de células grandes B, estadio IIA, con índice pronóstico internacional (IPI) intermedio y FISH negativo para los genes BCL2, BCL6 y MYC. El paciente debutó con una masa a nivel del mediastino y con múltiples trombosis venosas a nivel del tórax.

Tras el diagnóstico se decidió suspender el tratamiento con fingolimod, iniciar anticoagulación para el tratamiento de las trombosis venosas torácicas e iniciar tratamiento quimioterápico de primera línea con el esquema R-EPOCH (rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina). Tras el cuarto ciclo de quimioterapia, se evidenció progresión de la enfermedad con la aparición de una tumoración a nivel costal y se inició una segunda línea de tratamiento con el esquema R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino). Tras el segundo ciclo se le realizó un PET/TC donde se observó aumento de la masa mediastínica por lo que inició radioterapia como tercera línea, a la cual tampoco respondió con la aparición de nódulos a nivel pulmonar.

Tras ser refractario a tres líneas de tratamiento, el equipo médico del paciente consultó al Comité multidisciplinar de terapia CAR-T de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para la valoración del paciente. Como se trataba de un paciente con buen estado general (valor de ECOG de 0 en la escala *Eastern Cooperative Oncology Group*) y con una expectativa de vida superior a 3 meses, se aprobó el tratamiento con axicabtagen ciloleucl (Yescarta®), CAR-T aprobado para dicha indicación en el año 2019. El paciente ingresó en el Hospital Clínic de Barcelona en septiembre del 2021 para la administración de la terapia de linfodeplección (basada en ciclofosfamida y fludarabina) y para la posterior infusión y monitorización del CAR-T.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1. SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

Cuatro días después de haberse infundido el CAR-T, el paciente inició con un cuadro febril que se orientó como un síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Subjetivo

Paciente postrado, con malestar general, distermia y ligera sensación disneica.

Objetivo

- Día +4: PCR 6,73 mg/dL. Febrícula 37,8°C. Saturación basal de O₂ del 96%. Normotensión. Escala de encefalopatía asociada a células inmuno-efectoras (ICE): 10.
- Día +5: PCR 11,88 mg/dL. Fiebre 38,2°C. Saturación basal de O₂ del 92%. Normotensión. ICE-10.
- Día +6: PCR 2,64 mg/dL. Fiebre 38°C. Saturación de O₂ del 95% con gafas nasales a 3 litros/minuto. Hipotensión. ICE-10.

Análisis

El paciente inicia, tras la infusión del CAR-T, un cuadro febril que progresa con hipotensión e hipoxia con bajo requerimiento de oxígeno. Se orienta como un posible SLC, que a día +6 requiere de ingreso en UCI según el protocolo del hospital.

El SLC se presenta aproximadamente en un 70% de los pacientes después de la infusión de CAR-T, siendo el primer síntoma la aparición de fiebre, que puede ir acompañada de síntomas constitucionales y llegar a temperaturas superiores a 39°C. También se caracteriza por un aumento de reactantes inflamatorios séricos como la PCR o la ferritina. La clínica suele aparecer entre 1 y 6 días después de la infusión y más del 95% de los síntomas asociados al SLC ocurren en los 12 días siguientes a la infusión. Después de este periodo, la aparición de SLC es poco frecuente y suele estar asociado a sintomatología leve⁽⁴⁾. Hasta un 12-47% de los pacientes puede presentar SLC grave que puede cursar también con inestabilidad hemodinámica, taquicardia, hipotensión e hipoalbuminemia. En casos de SLC muy grave puede producirse un fallo multiorgánico que comprometa la vida del paciente^(4,5). En la figura 1 se describe la sintomatología y el tratamiento del SLC según su estratificación.

Plan

En la UCI se administró la primera dosis de tocilizumab 520 mg (8 mg/kg) intravenoso para el tratamiento de SLC y por hipoten-

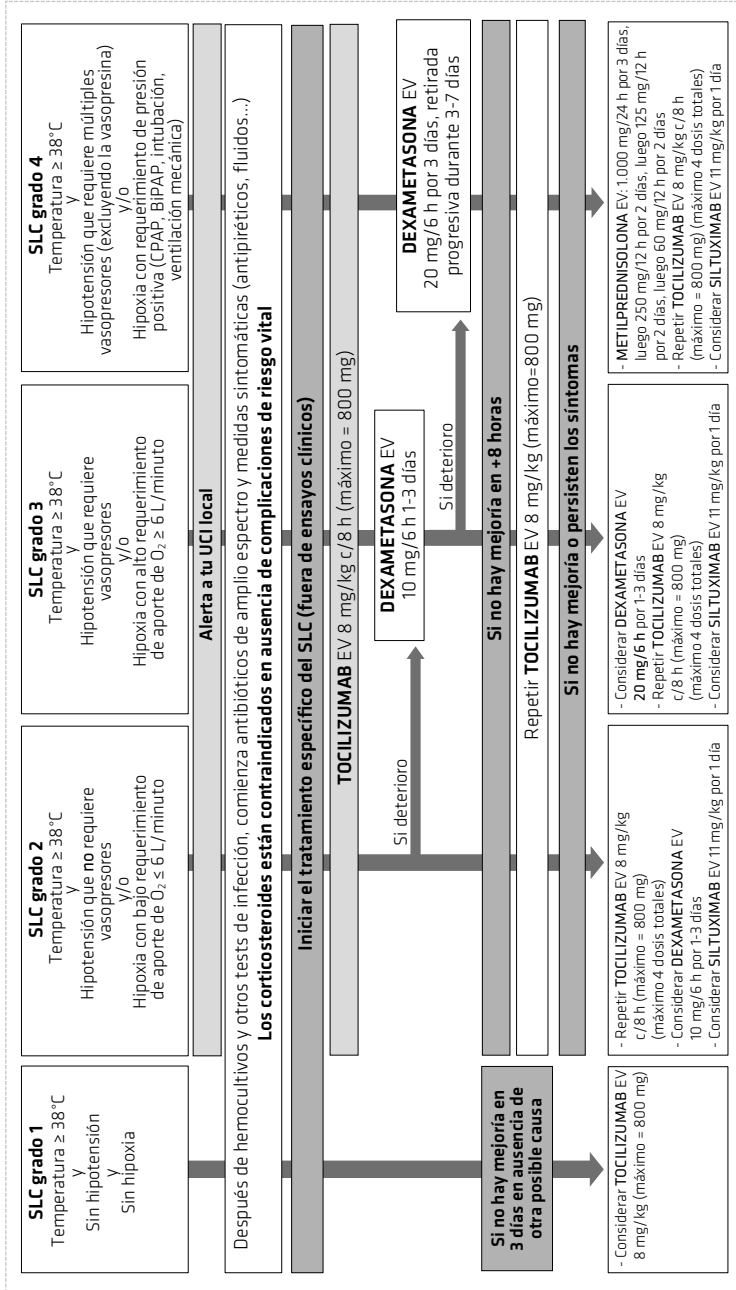


Figura 1. Adaptación de las recomendaciones realizadas de forma conjunta por el EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) y JACIE (Joint Accreditation Committee of International Society for Cell & Gene Therapy and EBMT), para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas (SLC).

sión refractaria a fluidos, se inició soporte vasoactivo con perfusión de noradrenalina. A pesar de que la sospecha principal era que se tratara de un SLC, no podía descartarse que hubiera un componente infeccioso, por lo que se inició antibioterapia empírica de amplio espectro con meropenem y se obtuvieron muestras de sangre de los distintos accesos venosos, urinocultivo y coprocultivo para cultivo microbiológico.

A las 24 horas de estancia en UCI, el paciente persiste sintomático, por lo cual se le administró una segunda dosis de tocilizumab de 520 mg y se iniciaron glucocorticoides intravenosos (dexametasona a 10 mg cada 6 horas), consiguiendo que la curva térmica empezara a descender. Tres días más tarde, el paciente ya se encuentra afebril y estable hemodinámicamente, por lo que fue trasladado de nuevo a la planta de hospitalización y el SLC grado 2 se consideró resuelto.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA

Al día siguiente del traslado a sala convencional, el paciente empieza con un cuadro de alteración neurológica.

Subjetivo

- Día +12: paciente con temblor, desorientación, dificultad para la atención y con discurso incoherente y repetitivo.
- Día +18: paciente presenta episodio de crisis tónico-clónico. Mejoría de la sintomatología a lo largo del día (conversación más coherente y paciente orientado en tiempo y espacio).
- Día +21: paciente consciente y orientado, con temblor esencial.
- Día +25: paciente consciente y orientado, sin temblor esencial.
- Día +31: empeoramiento brusco del paciente en las últimas 48 horas con delirio progresivo, inquietud, agitación, taquicardia y livideces.

Objetivo

- Día + 12: TAC cerebral normal, punción lumbar (PL) con PCR positiva por VHS-6 (91 copias/mL), sin viremia en sangre. ICE fluctuante entre 5 y 10.

- Día +18: TAC cerebral normal. ICE-4. Al mejorar sintomatología neurológica: ICE-9.
- Día +21: ICE-9.
- Día +25: ICE-10.
- Día +31: resonancia magnética que no muestra edema cerebral. Electroencefalograma sin actividad epileptiforme. PL con bioquímica normal. Copias VHS-6 en sangre periférica (734 copias/mL).

Análisis

Cuando el paciente inició con clínica neurológica se orientó como un síndrome de toxicidad neurológica asociado a la terapia con células inmunoefectoras (*Immune-effector cell associated neurotoxicity syndrome*, ICANS por sus siglas en inglés) y se decide iniciar dosis de dexametasona 20 mg cada 6 horas intravenoso y su ingreso de nuevo a la UCI. También se inició foscarnet 3.600 mg cada 8 horas intravenoso para cubrir la sospecha de encefalitis por VHS-6.

Las manifestaciones neurológicas después de la infusión de la terapia CAR-T pueden aparecer en un 32-64% de los pacientes. La neurotoxicidad se establece aproximadamente entre 5 y 7 días después de la infusión del CAR-T, habitualmente de forma concomitante con el SLC o después de que este se haya resuelto. La gravedad de la neurotoxicidad se suele correlacionar con la del SLC, aunque se han descrito casos de neurotoxicidad grave en pacientes con SLC moderado⁽⁴⁾. En casos leves-moderados se puede producir temblor, cefalea, afasia, movimientos involuntarios, encefalopatía o delirium con alerta preservada y en casos graves o muy graves, pueden cursar con crisis tónico-clónicas, coma, hemorragia intracraneal o edema cerebral^(4,6). En la figura 2 se resume la sintomatología y tratamiento del ICANS según su gravedad.

El día +31 el paciente presenta un empeoramiento del estado general con delirio progresivo que requiere intubación orotraqueal e inicio de ventilación mecánica invasiva (VMI), a pesar de estar en pauta descendente de glucocorticoides sistémicos por la mejora en la clínica neurológica de los días previos. En este

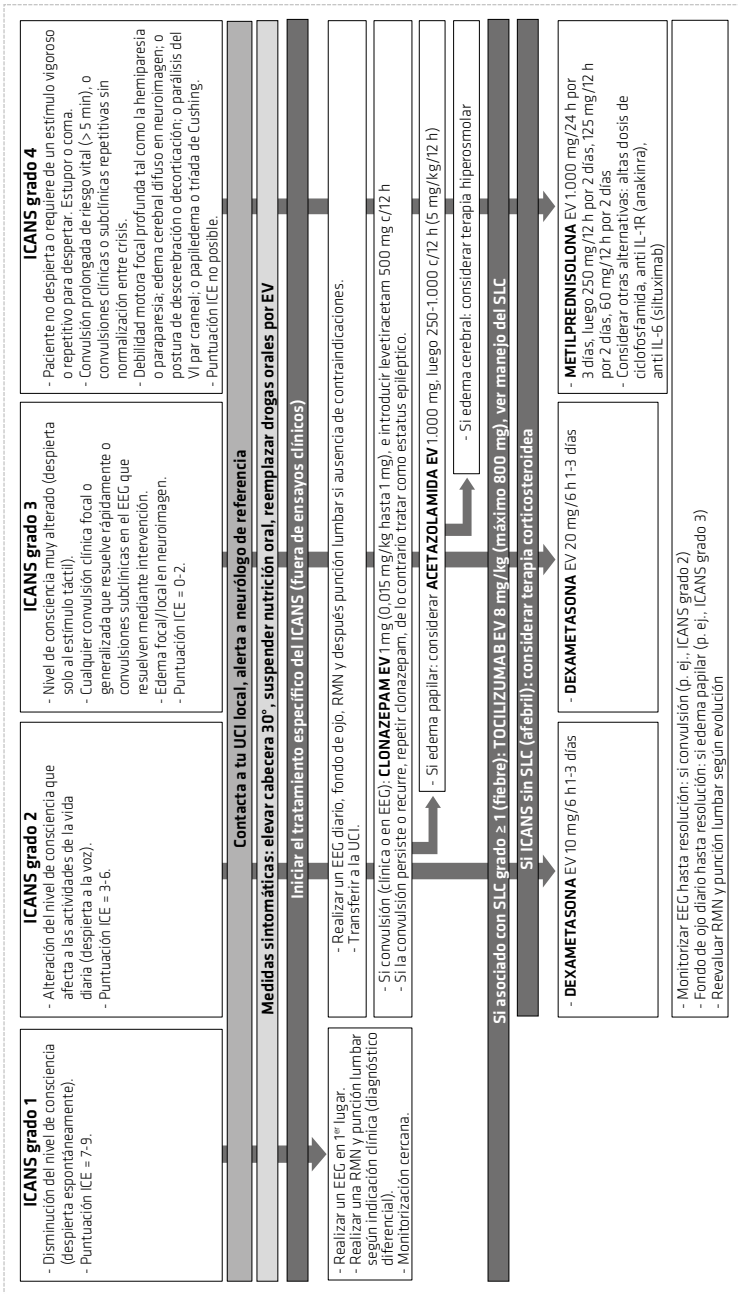


Figura 2. Adaptación de las recomendaciones realizadas de forma conjunta por el EBMT y AClE para el tratamiento del síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunes efectoras (ICANS).

punto, se sospecha que podría haber otras causas diferentes al ICANS relacionadas con este empeoramiento clínico. Por un lado, dado que el paciente estaba recibiendo dosis altas de glucocorticoides, los clínicos se plantean la posibilidad de que el paciente estuviera presentando una psicosis inducida por corticoides. Y, por otro lado, no se podía descartar una encefalitis viral dado la presencia de copias de VHS-6 en sangre.

Plan

En este punto, el equipo multidisciplinar responsable del paciente se planteó diferentes opciones terapéuticas para tratar las posibles causas responsables de la nueva clínica del paciente. Para el tratamiento de la psicosis inducida por corticoides, se decidió iniciar una pauta descendente rápida de glucocorticoides. Sin embargo, no podía descartarse que el ICANS también estuviera influyendo parcialmente en el cuadro neurológico que presentaba el paciente, así que se decidió iniciar tratamiento con anakinra 100 mg (2 mg/kg) subcutáneo cada 24 horas, fuera indicación, como alternativa a los glucocorticoides, y mantener foscarnet para el tratamiento de la sospecha de encefalitis por VHS-6.

Tras el inicio de anakinra y el descenso de la pauta de glucocorticoides, el paciente presentó mejoría progresiva de la clínica neurológica y, tras varias PCR seriadas de VH6 negativas, se decidió modificar la pauta de foscarnet a dosis de mantenimiento.

Discusión

La infusión de células CAR-T puede conllevar complicaciones muy graves para el paciente hematológico, por lo que es necesario un abordaje multidisciplinar que permita garantizar la mejor opción terapéutica para el paciente si estas se presentan.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptores de la interleucina 6 (IL6) indicado como tratamiento de primera línea para el SLC⁽⁷⁾. El SLC cursa con elevación de IL6, secretada por macrófagos y monocitos, y este incremento es predictor de desarrollar un SLC grave⁽⁸⁾. Por lo tanto, el bloqueo de esta vía de señalización se ha postulado como una estrategia eficaz para el tratamiento del SLC⁽⁹⁾. Siltuximab, otro anticuerpo monoclonal

anti-IL6, se ha usado como alternativa a tocilizumab para la misma indicación, aunque su experiencia de uso es mucho más limitada⁽¹⁰⁾.

Los glucocorticoides sistémicos son otra alternativa en casos refractarios a tocilizumab⁽⁵⁾. Están indicados a dosis elevadas (Fig. 1) por lo que hay que valorar siempre el beneficio-riesgo de usarlos ya que se ha hipotetizado que pueden interferir en la acción de las células CAR-T⁽⁶⁾. En casos de SLC muy refractarios, se han empleado otros fármacos como anakinra (antagonista IL-1R), inhibidores de la tirosina cinasa (dasatinib e ibrutinib) o inhibidores del JAK (ruxolitinib), pero la evidencia sobre su uso en SLC es muy limitada^(11, 12).

La dosis de tocilizumab usada en el caso fue de 8 mg/kg por vía intravenosa⁽¹³⁾ y se repitió una segunda dosis. Según ficha técnica, pueden usarse hasta tres dosis adicionales a la inicial, separadas entre ellas por un mínimo de 8 horas. El paciente permaneció afebril y hemodinámicamente estable, y a nivel analítico cursó con un rápido descenso de los parámetros inflamatorios, por lo que pudo trasladarse de la UCI a la sala convencional. Gracias a que Farmacia acude de forma regular al pase de visita, se pudo asesorar en todo momento qué dosis y esquema de tocilizumab era correcto, así como asegurar la custodia de este y que llegara cuanto antes al paciente debido a la gravedad de la situación.

Respecto al ICANS, el paciente hizo una evolución tórpida bajo tratamiento con pauta descendente de glucocorticoides, que incluso precisó de traslado a la UCI e intubación orotraqueal y VMI para asegurar la vía aérea. En este caso, el tratamiento habitual son los glucocorticoides sistémicos e ir descendiendo a medida que mejore la clínica neurológica^(4,5). Varios estudios sugieren que anakinra podría ser una alternativa a los glucocorticoides para el tratamiento de neurotoxicidad secundaria CAR-T, aunque su experiencia es limitada y se basa en estudios retrospectivos o serie de casos^(14,15). Anakinra ha demostrado eficacia en la prevención de neurotoxicidad asociada a la terapia CAR-T por bloqueo de IL-1. La experiencia de uso de otros fármacos como siltuximab, alemtuzumab e ibrutinib es más limitada⁽¹⁶⁾.

Dada la sospecha de psicosis corticoidea y el empeoramiento de la clínica neurológica, se decidió reducir de forma drástica la

pauta de glucocorticoides e iniciar anakinra a dosis de 2 mg/kg subcutáneo cada 24 horas. Dosis de hasta 10 mg/kg han sido descritas en literatura⁽¹⁷⁾. Farmacia se encargó de evaluar y aprobar anakinra como fuera indicación y de asesorar en todo momento al equipo médico sobre la dosis y el esquema a usar revisando la evidencia más actualizada.

Tras el inicio de anakinra y la pauta descendente de glucocorticoides, el paciente empezó a mejorar progresivamente de la clínica neurológica. El paciente permaneció durante varias semanas en la UCI por otras complicaciones, pero finalmente se pudo trasladar a su centro de referencia con una respuesta completa metabólica del linfoma primario mediastínico.

CONCLUSIÓN

El abordaje multidisciplinar en el tratamiento de las complicaciones por células CAR-T es fundamental para asegurar que el paciente hematológico reciba el tratamiento de mayor evidencia en todo momento. El papel del farmacéutico radica en asesorar al equipo médico sobre qué dosis y esquema de fármacos a usar, así como de la custodia de la medicación y asegurar que esta llegue al paciente en el momento preciso. Nuevas líneas de investigación en marcha señalan que estos fármacos podrían usarse como profilaxis en las complicaciones derivadas de la terapia CAR-T y así evitar el ingreso de estos pacientes en la unidad de curas intensivas. El farmacéutico clínico debe involucrarse e integrarse al equipo médico para realizar conjuntamente el seguimiento farmacoterapéutico del paciente crítico hematológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano-Lorenzo J, Zaldivar-Blanco K, Correspondencia J, Soriano L. Linfoma mediastinal primario de células grandes B Primary mediastinal large B cell lymphoma. *Rev Hematol Mex.* 2020; 21(4): 225-35.
2. Pasqui DM, Latorraca C d. OC, Pacheco RL, Riera R. CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review. *Eur J Haematol.* 2022; 109(6): 601-18.
3. Roex G, Timmers M, Wouters K, Campillo-Davo D, Flumens D, Schroyens W, et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2020; 13(1): 164.

4. Hay KA. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy. *Br J Haematol.* 2018; 183(3): 364-74.
5. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022; 33(3): 259-75.
6. Schubert ML, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Müller-Tidow C, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2021; 32(1): 34-48.
7. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(8): 813-22.
8. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014; 124(2): 188-95.
9. Caimi PF, Pacheco Sanchez G, Sharma A, Otegbeye F, Ahmed N, Rojas P, et al. Prophylactic Tocilizumab Prior to Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. *Front Immunol.* 2021; 12: 745320.
10. Teachey DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: One size does not fit "ALL". *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(4): 218.
11. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med.* 2018; 24(6): 739-48.
12. Weber EW, Lynn RC, Sotillo E, Lattin J, Xu P, Mackall CL. Pharmacologic control of CAR-T cell function using dasatinib. *Blood Adv.* 2019; 3: 711-7.
13. RoActemra. Ficha técnica. Roche Registration GmbH. 2009. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html.
14. Sheth VS, Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(3): 552-66.
15. Wehrli M, Gallagher K, Chen Y bin, Leick MB, McAfee SL, El-Jawahri AR, et al. Single-center experience using anakinra for steroid-refractory immune effector cell-Associated neurotoxicity syndrome (ICANS). *J Immunother Cancer.* 2022; 10(1): e003847.
16. Hashmi H, McGann M, Greenwell BI. Use of long-term corticosteroids in patients treated with CAR T-cell therapy. *J Oncol Pharm Prac.* 2023; 29(2): 473-6.
17. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 1499-506.

PACIENTE CRÍTICO CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2: MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA Y VORICONAZOL

Queralt López Noguera, Carmen Ortí Juan
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

Revisora

Laura Gratacós Santanach
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

INTRODUCCIÓN

El manejo en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 es complejo, sobre todo en pacientes con sobreinfecciones bacterianas y fúngicas. En pacientes adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19 grave de más de 7 días de evolución, el tratamiento con tocilizumab asociado a corticoides puede ser una opción terapéutica adecuada en las primeras 24 a 48 horas del inicio del soporte respiratorio o del soporte cardiovascular con fármacos vasopresores, además del tratamiento antibiótico y antifúngico dirigido en caso de sobreinfección^(1,2).

Asimismo, tal y como indican las nuevas guías de la *Surviving Sepsis Campaign*, en caso de shock séptico además del control del foco séptico, se debe de realizar la resucitación lo más precoz posible con cristaloides balanceados (Plasmalyte®) a dosis de 30 ml/kg para un correcto manejo hemodinámico del paciente. Posteriormente, se deben monitorizar las constantes y optimizar la sueroterapia para mantener la tensión arterial media > 65 mmHg y una diuresis correcta y seguidamente, se ajustarán las resistencias vasculares con noradrenalina a dosis de 0,025-1 µg/kg/min. Teniendo en cuenta que con el uso de noradrenalina pueden aparecer efectos adversos como el edema agudo

de pulmón en la resucitación e isquemia o flebitis durante la administración de drogas vasoactivas⁽³⁾.

Para el control del foco séptico, se deben realizar extracciones de muestras para los cultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico y utilizar antibióticos de forma empírica a la espera del antibiograma. Además, se debe tener en cuenta que el paciente que se encuentra en estado de fracaso multiorgánico es probable que tenga la función renal comprometida y se requiera la utilización de alguna de las distintas modalidades de terapia de reemplazo renal sustitutiva. En estos casos, el aclaramiento extracorpóreo de los antibióticos, como la vancomicina, puede verse afectado significativamente por lo que será necesario realizar la monitorización de las concentraciones plasmáticas (C_p) del fármaco para asegurar su eficacia⁽⁴⁾.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 68 años sin alergias medicamentosas conocidas y no fumadora. Vacunada con 2 dosis de la vacuna para SARS-CoV-2. En el momento del ingreso vive con su marido y está trabajando en el sector de la hostelería. Como antecedentes la paciente tiene obesidad (peso real [PR] 110 kg, peso ajustado [PA] 74,6 kg, talla 156 cm, índice de masa corporal [IMC] 45,2 kg/m²), litiasis de repetición, hiperuricemia, hipertensión arterial, hipotiroidismo e insuficiencia venosa. La medicación domiciliar de la paciente es: citrato de potasio 1.080 mg/24 h, alopurinol 300 mg/24 h, lisinopril 20 mg/24 h y levotiroxina 25 µg/24 h.

Paciente que consulta a Urgencias por fiebre de hasta 40°C de más de 10 días de evolución, disnea y tos seca. En la exploración física la paciente tiene taquipnea, temperatura corporal de 36,2°C, tensión arterial 118/82, crepitantes bilaterales, SatO₂ 94% y pO₂ 51 mmHg. En la radiografía de tórax se observan infiltrados pulmonares bilaterales y el test rápido de antígenos para COVID-19 es positivo. Se orienta como neumonía bilateral por SARS-COV-2 y se decide ingreso en Neumología. Se inicia tratamiento con enoxaparina 80 mg/24 h, dexametasona 7,2 mg/24 h intravenosa (IV) y oxigenoterapia con mascarilla de alto flujo. Al día siguiente, se observa empeoramiento de la clínica respiratoria y los requerimientos

de oxígeno aumentan (FiO_2 60%, pO_2 73 mmHg, pCO_2 40 mmHg, pH 7,39, HCO_3 23,7 mmHg, SatO_2 95,4%, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 121,6). Ante la evolución clínica desfavorable y la inestabilidad hemodinámica, se inicia una perfusión de noradrenalina, se administra tocilizumab 800 mg IV. y se traslada la paciente a la UCI para intubación oro-traqueal. La paciente presenta una creatinina 1,8 mg/dL y se inicia furosemida para forzar la diuresis, pero, dada la mala evolución, se inicia hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC).

A los 9 días de ingreso, la paciente hace un pico febril (39°C) y a nivel analítico presenta leucocitosis 25.820/L, PCR 0,56 mg/L y procalcitonina 0,26 ng/mL. Se inicia tratamiento con piperacilina/tazobactam 4 g/8 h IV, levofloxacino 250 mg/24 h IV y corticosteroides IV a dosis altas. Al día siguiente, la fiebre de 40°C persiste, en el análisis sanguíneo (AS) hay leucocitosis 24.220/L, PCR 0,84 mg/L y procalcitonina 0,26 ng/mL.

Dado el empeoramiento general y el requerimiento de vasopresores, se orienta como fracaso multiorgánico secundario a la neumonía asociada a la ventilación mecánica de probable origen séptico. En la muestra de broncoaspirado se realiza una PCR multiplex (Film Array™) con resultado positivo para *Staphylococcus aureus* y el galactomanano que también es positivo, por lo que se cambia la antibioterapia a meropenem 1 g/8 h IV, vancomicina 2 g en perfusión continua posterior a dosis de carga (DC) de 2 g y voriconazol con dos DC de 663 mg/12 h.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA Y OPTIMIZACIÓN DE LA POSOLOGÍA EN PACIENTE OBESO

Subjetivo

- Neumonía bilateral por SARS-CoV-2.
- Fiebre persistente de 40°C.
- Fracaso multiorgánico.

Objetivo

- AS (día +11): leucocitos 24.220/L, PCR 0,84 mg/L y procalcitonina 0,26 ng/mL.

- Film Array™ del broncoaspirado (día +11): *Staphylococcus aureus*.
- Cultivo del broncoaspirado (día +11): *Staphylococcus aureus* multisensible.
- AS (día +14): concentración en el equilibrio estacionario (C_{ss}) 20,6 µg/mL.
- AS (día +15): C_{ss} 21,4 µg/mL.
- HDFVVC: del día +1 al día +16.
- AS (día +17): C_{ss} 36,7 µg/mL.
- AS (día +18): C_{ss} 22,4 µg/mL.

Análisis

La **vancomicina** es un glucopéptido indicado para las infecciones sistémicas causadas por bacterias gram positivas. La dosis estándar es de 30-45 mg/kg/día IV a repartir cada 8-12 horas o a administrar en perfusión continua y se recomienda monitorizar las C_p para obtenerlas dentro del margen terapéutico y alcanzar el objetivo de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) (área bajo la curva (AUC_{24h})/mínima concentración inhibitoria (MIC): 400-600). La administración de vancomicina en perfusión continua permite mantener constantes las C_p del antibiótico, facilita la monitorización y la menor manipulación de los catéteres intravasculares. Además, se ha asociado con un menor riesgo de nefrotoxicidad pero todavía no ha demostrado la superioridad clínica sobre la dosificación intermitente. La vancomicina en sangre se encuentra en forma de fármaco libre, y tiene un bajo volumen de distribución (V_d) ya que permanece principalmente en el compartimento intravascular por lo que mayoritariamente su eliminación es renal (80-100%). En caso de utilizar técnicas de reemplazo renal sustitutivo su eliminación por la técnica es del 60%^(4,5).

La paciente en estado crítico, obesa y con HDFVVC requiere monitorización farmacocinética ya que los parámetros farmacocinéticos se pueden ver alterados y la dosis de mantenimiento (DM) debe ajustarse a los parámetros PK/PD objetivo. Los pacientes críticos tienen un mayor V_d que los no críticos y los pacien-

tes obesos tienen menor Vd que los pacientes con normopeso. Además, la obesidad puede estar asociada con un mayor riesgo de nefrotoxicidad inducida por vancomicina, en parte debido a la exposición supratrapéutica resultante de las DM calculadas utilizando el PR. En algunos pacientes, especialmente los críticos, la función renal no se recupera completamente después de un fallo renal agudo^(4,6).

Plan

Se inicia vancomicina (día +11) con DC 2 g a administrar en 2 horas seguido de una perfusión continua de 2 g. El día 14, los resultados de los hemocultivos están pendientes y la paciente sigue con HDFVVC. Se realiza la monitorización de vancomicina y se obtiene una Cp de 20,6 µg/mL. Se estima que el paciente todavía no ha llegado a C_{ss} y que con la pauta actual se alcanzarán niveles supratrapéuticos. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos al introducir los datos en el programa *Abbottbase-Pharmacokinetic System* (PKS[®]) son: volumen estacionario (V_{ss}) 81,4 L (0,74 L/kg), tiempo de semivida (t_{1/2}) 18,7 horas y aclaramiento renal (CL_{total}) 3,19 L/h. Teniendo en cuenta estos datos, se recomienda reducir la pauta actual a vancomicina 1.700 mg cada 24 horas a administrar en perfusión continua. Con la nueva pauta se espera alcanzar una AUC_{24h} 533 mg·h/L dentro del objetivo PK/PD (AUC_{24h}/MIC: 400-600) y una C_{ss} dentro del margen terapéutico (20-25 µg/mL)⁽⁶⁾.

Al día siguiente, se vuelven a realizar niveles y la C_{ss} es de 21,4 µg/mL. Se estima un CL_{total} 3,26 L/h y una AUC_{24h} de 521 mg·h/L, por lo que se decide mantener la misma dosis. El día 17 de ingreso, se realiza un nuevo control. Se obtienen niveles de 36,7 µg/mL y se para la perfusión de vancomicina por niveles supratrapéuticos. Esta Cp se asocia a que el día 16 del ingreso se decide parar el tratamiento con HDFVVC.

El día 18 de ingreso en la UCI, se vuelven a realizar niveles plasmáticos y se observa una Cp de 22,4 µg/mL, por lo que se recomienda reiniciar la perfusión continua de vancomicina a 1.100 mg. Al día siguiente, después de 8 días de tratamiento, el equipo médico decide finalizar el tratamiento.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VORICONAZOL Y OPTIMIZACIÓN DE LA POSOLOGÍA EN PACIENTE OBESO

Subjetivo

- Neumonía bilateral por SARS-CoV-2.
- Fiebre persistente de 40°C.
- Fracaso multiorgánico.

Objetivo

- AS (día +11): leucocitos 24.220/L, PCR 0,84 mg/L y procalcitonina 0,26 ng/ml.
- Galactomanano del broncoaspirado (día +11): positivo.
- AS (día +17): concentración mínima observada (Cmin) de voriconazol 0,76 µg/mL.
- AS (día +22): Cmin de voriconazol 0,58 µg/mL.
- AS (día +30): Cmin de voriconazol < 0,3 µg/mL.

Análisis

La **aspergilosis pulmonar** invasiva es una neumonía atípica grave causada por el género *Aspergillus* spp., que principalmente se manifiesta en pacientes inmunocomprometidos. El diagnóstico se confirma por cultivo de las muestras pulmonares, pero dado el crecimiento lento de los hongos, la detección de galactomanano en suero facilita el diagnóstico. El tratamiento de elección son los antifúngicos de la familia azoles como voriconazol o isavuconazol y amfotericina B liposomal se reserva como tratamiento de segunda línea. En caso de infección persistente se añade al tratamiento base una equinocandina (caspofungina, micafungina o anidulafungina). La suspensión del tratamiento se realizará tras la obtención de cultivos negativos y/o la desaparición de los síntomas^(7,8).

Voriconazol es el azol más utilizado para tratar la aspergilosis. Por vía intravenosa, se administra una DC de 6 mg/kg/12 h x 2 dosis seguidos de DM de 4 mg/kg/12 h. Por vía oral, la DC es de 400 mg/12 h x 2 dosis y la DM de 200 mg/12 h. Voriconazol presenta una farmacocinética no lineal y tiene margen terapéutico estrecho. Se metaboliza en el hígado mediante las isoenzimas del citocromo

Tabla I. Diagrama empírico para los ajustes de dosis de voriconazol

<i>C_{min}</i> OBTENIDA	AJUSTE DE DOSIS
< 0,5 µg/L	Incremento del 100% de la dosis
0,5-1 µg/L	Incremento del 50% de la dosis
> 5,5 µg/L y sin efectos adversos	Disminución del 50% de la dosis
> 10 µg/L o > 5,5 µg/L con efectos adversos	Suspender una dosis y reiniciar con el 50% de la dosis

P450 (CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4), por lo que es un fármaco con un elevado riesgo a sufrir interacciones con otros fármacos. Actualmente, se dispone de técnicas analíticas para determinar las C_p de voriconazol. La monitorización se realiza a las 48-72 horas del inicio del tratamiento siempre que se realice DC o, a los 5-7 días sin DC o modificación de la pauta. El objetivo terapéutico es obtener una C_{min} entre 1-5,5 mg/L. El ajuste de dosis se puede realizar mediante diagramas de dosificación o algoritmos (Tabla I)⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Plan

Tras el diagnóstico, se inició tratamiento con voriconazol IV con DC de 663 mg/12 h (2 dosis) y DM de 442 mg/12 h (4,0 mg/kg PR). A la semana se realizó la primera determinación y se obtuvo una C_{min} de 0,76 µg/mL. Según el diagrama de dosificación (Tabla I) era necesario incrementar el 50% la dosis. Dada la edad de la paciente y que padece obesidad, se decidió realizar un incremento gradual de la dosis y ajustar según PA tal y como recomiendan las guías^(8,11).

Se incrementó a 550 mg/12 h (7,3 mg/kg PA; 5,0 mg/kg PR). A la semana siguiente, se determinó una C_{min} 0,58 µg/mL. Siguiendo la misma premisa, se recomendó un incremento a 700 mg/12 h (9,4 mg/kg PA). En la tercera determinación, nuevamente se obtuvieron niveles bajos de fármaco, < 0,3 µg/mL. Dada la buena evolución de la paciente y que la dosis de voriconazol

se incrementó más del doble de la dosis inicial (PA), se decidió mantener la dosis de 700 mg/12 h. El tratamiento finalizó a los 30 días del diagnóstico tras cultivos negativos.

DISCUSIÓN

Los pacientes críticos, obesos y que reciben HDFVVC, presentan una alta variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de vancomicina, tal y como se demuestra en varios estudios publicados^(4,6). En nuestra paciente, a pesar de mantener las Cp dentro del margen terapéutico durante los primeros días de ingreso en UCI, al finalizar el tratamiento con el HDFVVC la eliminación de vancomicina se vio comprometida, hecho que se tradujo con Cp supratrapéuticas. Dado que el paciente crítico es un paciente complejo, constantemente se adecúan los tratamientos farmacológicos y de soporte según la situación clínica que presenta el paciente. Por ello, para alcanzar el objetivo PK/PD de vancomicina es necesario el ajuste de dosis a partir de monitorizaciones farmacocinéticas periódicas.

La eficacia y la seguridad del tratamiento con voriconazol se asocia a una elevada variabilidad intra e interindividual condicionada por los polimorfismos del CYP2C19, la edad, el peso, el IMC, la raza o la neutropenia. En el caso de nuestra paciente, al ser obesa, las Cp pudieron estar influenciadas por el peso. Aun así, después del incremento de dosis de voriconazol, se esperaba obtener C_{min} superiores a la obtenida. Dado este resultado y revisar que no hubiese interacciones farmacológicas con tratamientos concomitantes, se formuló la hipótesis de que la paciente podría presentar un polimorfismo genético en el CYP2C19 que justificara los niveles infraterapéuticos. Moriyama *et al.*, observaron que entre el 2-30% de la población caucásica presenta un fenotipo de metabolizadores rápidos de voriconazol (Tabla II). Por ello, hubiera sido conveniente realizar la determinación farmacogenética de los polimorfismos de CYP2C19 para ajustar la dosis de la paciente sin riesgo de toxicidad^(12,13).

CONCLUSIÓN

El manejo del paciente crítico con COVID-19 es complejo ya que frecuentemente surgen complicaciones como la sobreinfección

Tabla II. Polimorfismos del CYP2C19 en el metabolismo de voriconazol

<i>FENOTIPO CYP2C19 (METABOLIZADORES)</i>	<i>GENOTIPO CYP2C19</i>	<i>FRECUENCIA EN CAUCÁSICOS</i>
Ultrarrápidos	*17/*17	2-5%
Rápidos	*1/*17	2-30%
Extensivos o normales	*1/*1	35-50%
Intermedios	*1/*2, *1/*3, *2/*17, 3/*17	18-45%
Lentos	*2/*2, *2/*3, *3/*3	2-15%

bacteriana o fúngica, que requiere control del foco séptico y un buen manejo hemodinámico del paciente.

Para un correcto manejo del paciente es importante mantener una actualización constante de las guías de práctica clínica, como son las guías de tratamiento por el virus SARS-CoV-2 y las guías del manejo de la sepsis y el shock séptico en el paciente crítico, entre otras.

La dosificación de antibióticos en pacientes obesos es compleja. Se recomienda utilizar dosis iniciales de vancomicina ajustadas por PR, asumiendo que pueda haber un riesgo de sobredosificación del paciente, y dosis iniciales de voriconazol ajustadas por PA, teniendo en cuenta que existe el riesgo que el paciente esté infradosificado. En ambos casos, es importante realizar monitorización farmacocinética para ajustar las Cp al objetivo PK/PD de cada fármaco. Además, se debe tener en cuenta que la vancomicina es un antibiótico de eliminación renal y que los parámetros farmacocinéticos se pueden ver alterados con el uso de terapias de reemplazo renal sustitutiva. En este caso, siempre se debe monitorizar las Cp de vancomicina para alcanzar el objetivo PK/PD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV [Internet]. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. [Citado el 28 de marzo de 2022]. Disponible en: https://canalsalut.gencat.cat/web/conten/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/protocol-tractament-SARSCoV2.pdf
2. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2021. [Citado el 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith C, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021; 49(11): e1063-143.
4. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(8): e00583-19.
5. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2020; 48: 912-8.
6. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020; 77(11): 835-64.
7. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al.; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(3): 327-60.
8. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(Suppl 1): e1-38.
9. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: A Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1127-53.
10. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(5): 1162-76.
11. Muñoz Burgos M, Herrera Hidalgo L, Martí Sastre S, Gil Navarro MV. Ajuste de antimicrobianos en pacientes obesos. Guía Prioam, junio 2019. [Internet]. [Consultado el 22 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/dosificacion-de-antibioticos-en-pacientes-obesos/>
12. Liu P, Mould DR. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of voriconazole and anidulafungin in adult patients with invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(8): 4727-36.
13. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(1): 45-51.

MANEJO DEL ASMA GRAVE NO CONTROLADA

Teresa Rovira Medina, Maria Oliver Cervelló
Hospital Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

Revisora

Belén López García
Hospital Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperreactividad bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible. Puede estar condicionada por diversos factores: genéticos, del propio huésped (como obesidad y rinitis) y ambientales (aeroalérgenos, alérgenos laborales, infecciones respiratorias y tabaco, entre otros). Es importante destacar los factores desencadenantes de síntomas o agudizaciones de asma, ya que se pueden evitar y prevenir situaciones graves. Algunos de los más comunes son la contaminación ambiental, polen, hongos, virus, fármacos (ácido acetilsalicílico, algunos antibióticos) y alérgenos laborales.

En el asma, la inflamación afecta a toda la vía respiratoria. El epitelio inicia la respuesta cuando se expone a ciertas sustancias inhaladas secretando citocinas como TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*), IL-33 e IL-25, que son las responsables de la activación del sistema inmunitario innato de tipo 2. Los linfocitos T-helper (Th2) secretan citocinas proinflamatorias como la IL-4 y IL-13 que estimulan la síntesis de IgE por parte de los linfocitos B y la IL-5 que permite la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos. Estos cambios fisiopatológicos provocan el estrechamiento de la vía aérea, con la consecuente limitación del flujo aéreo, que supone el origen de la mayoría de los síntomas: disnea, dificultad respiratoria, opresión en el pecho y tos seca.

Tabla I. Pruebas principales diagnósticas del asma

<i>DIAGNÓSTICO</i>		
Espirometría con prueba broncodilatadora (FEV1/FVC)	<i>En margen de referencia</i>	<i>Patrón obstructivo</i>
	> 0,7	< 0,7
Fración exhalada de óxido nítrico (FeNO)	No inflamación eosinofílica	Patrón inflamatorio (fenotipo alérgico T2)
	< 40 ppb	≥ 40 ppb

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; ppb: partículas por mil millones.

El diagnóstico se basa principalmente en las dos pruebas que se muestran en la tabla I.

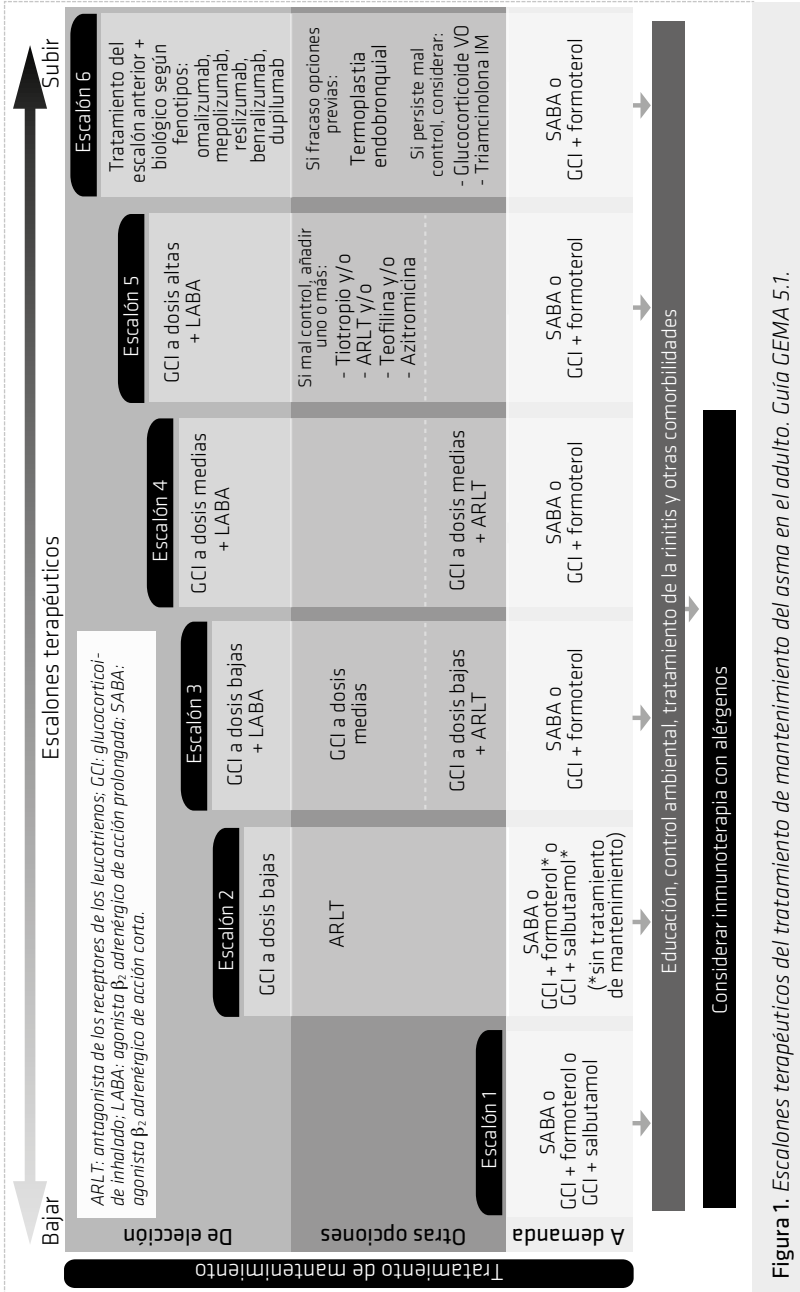
Para entender la clasificación del asma y cómo tratarla, hay que diferenciar dos conceptos clave, que son la gravedad y el control. La gravedad se determina en función de las necesidades mínimas de tratamiento de mantenimiento que se requieren para controlar la enfermedad, mientras que el control es el grado en que las manifestaciones están ausentes o reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas, pudiéndose clasificar según el grado en bien, parcialmente y mal controlada.

El objetivo principal del tratamiento es conseguir y mantener el control de la enfermedad lo más pronto posible, así como prevenir el riesgo futuro, especialmente de las exacerbaciones, y consecuentemente reducir la mortalidad asociada a la enfermedad.

El caso que expondremos a continuación se centra en el manejo del asma grave no controlada (AGNC), es decir, nos encontramos en el último escalón terapéutico (Fig. 1) según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 47 años, con antecedentes médicos de obesidad grado I (104 kg, 177 cm, IMC 33,2 kg/m²), rinitis e hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a la penicilina.



Como hábitos tóxicos destaca el hábito enólico activo (131 g/día) y la condición de exfumador, con un índice tabáquico acumulado de 17 paquetes/año. Trabajó durante años en la construcción en contacto con la uralita y vive en un garaje con amigos en malas condiciones higiénicas.

Fue diagnosticado en 1998 de asma bronquial que se trató con salbutamol a demanda. En febrero de 2014 ingresó por primera vez en el hospital por cuadro de fiebre, tos y expectoración hemoptoica. Se diagnostica de tuberculosis pulmonar y también de virus de la hepatitis C y se tratan ambas condiciones. Durante 7 años contacta frecuentemente con el centro de Atención Primaria y el hospital por exacerbaciones asmáticas, que son tratadas con corticoides y/o broncodilatadores. En agosto de 2017 sufre una neumonía parahiliar derecha y en 2020 se le concede la invalidez permanente por la enfermedad. Cuando acude a la primera visita con el Servicio de Neumología se encuentra en el escalón terapéutico 5, en tratamiento con fluticasona-salmeterol a dosis altas, montelukast, bromuro de ipratropio y salbutamol a demanda.

SOAP: MANEJO DEL ASMA GRAVE NO CONTROLADA

Subjetivo

El paciente refiere exacerbación asmática de 15 días de evolución con disnea, tos, mucosidad y sensación distérmica, similar a las exacerbaciones que ha presentado durante los últimos años. Se realiza interconsulta con el Servicio de Neumología.

Objetivo

En la primera visita con el neumólogo:

- Exploración física: mucosidad en rinofaringe infectada, sibilantes bilaterales.
- Analítica sanguínea: destaca eosinófilos 340 células/ μ L, inmunoglobulina E (IgE) 5945 UI/mL.
- IgE específica aeroalérgenos: positiva para *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissinus*, *Glicophagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Parietaria*, *Plantago lanceolata*, *Chenopodium*, *Aspergillus* y *Penicillium*.

- ACT (*Asthma Control Test*) = 7.
- Espirometría: espirometría forzada con alteración ventilatoria obstructiva de intensidad moderada-grave, con disminución moderada de la capacidad vital forzada. *Peak-flow* severamente disminuido. Flujos espiratorios disminuidos muy severamente.

Análisis

En este caso se cumplen distintos factores ambientales y del huésped asociados a la aparición del asma: es alérgico a dos medicamentos, tiene antecedentes de obesidad y rinitis, fue fumador durante años, estuvo expuesto a alérgenos laborales (uralita) y en su historial constan algunas infecciones respiratorias pasadas. Además, en su día a día, también están presentes factores desencadenantes de agudizaciones de la enfermedad, como los ambientales (vive en un área con niveles elevados de polución) o los domésticos (su domicilio es un garaje compartido con muchas personas en contacto con polvo e insectos).

Después de la visita con Neumología se diagnostica al paciente de asma persistente grave alérgica y eosinofílica no controlada. El asma grave se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento. Hablamos de AGNC cuando persiste con mal control a pesar de estar tratada con combinación de glucocorticoides inhalados (GCI) y agonistas beta 2 adrenérgicos de larga duración (LABA por sus siglas en inglés) a dosis elevadas durante el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) a dosis altas durante al menos seis meses en ese periodo.

Para objetivar un mal control del asma ha de cumplirse cualquiera de las características siguientes, lo que corresponde con el caso del paciente:

- A. ACT < 20 o ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) > 1,5.
- B. En el último año, haber sufrido dos o más exacerbaciones graves o haber recibido dos o más ciclos de GCO de más de tres días cada uno.
- C. Una o más hospitalizaciones por exacerbaciones graves en el último año.
- D. Limitación crónica al flujo aéreo.

El AGNC puede clasificarse en tres fenotipos distintos:

- Fenotipo alérgico T2: se caracteriza, entre otras, por la producción de IL4, 5 y 13 y un cambio de isotipo de los linfocitos B hacia la producción de IgE. Para diagnosticarla requiere la demostración de la sensibilización a un alérgeno y que haya una crisis cuando se expone al mismo.
- Fenotipo eosinofílico T2: destaca por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, a pesar del tratamiento con dosis altas de glucocorticoides. También existe una producción elevada de IL5.
- Fenotipo no T2: cursa sin eosinofilia ni en sangre periférica ni en esputo.

Este caso se trata de asma T2 tanto alérgica como eosinofílica, puesto que la IgE es mayor o igual a 30 UI/mL, se confirma la sensibilización a algunos alérgenos y el valor de eosinófilos en sangre es mayor o igual a 300 células/ μ L.

La base del manejo del AGNC es la educación al paciente, el tratamiento farmacológico de base con GCI/LABA a dosis altas y el tratamiento de las comorbilidades. Aparte de este abordaje básico, se recomienda el tratamiento con fármacos biológicos dirigidos según fenotipo. En función del nivel de eosinófilos y de la presencia de clínica de alergia con sensibilización a aeroalérgenos perennes, se recomienda utilizar un fármaco biológico u otro. Cabe remarcar que los marcadores de inflamación del asma T2 (eosinófilos) pueden estar falsamente disminuidos por el tratamiento con GCO (como en este caso), por lo que se recomienda realizar la determinación en un momento en el que no esté en tratamiento o con la menor dosis posible y, al menos, repetirla tres veces.

Actualmente existen en España cinco fármacos biológicos comercializados para el tratamiento del asma grave no controlada con fenotipo T2: omalizumab (único con mecanismo de acción anti-IgE), tres fármacos anti-IL5 y dupilumab. En la tabla II se resume la información más importante sobre ellos.

Plan

El paciente inició tratamiento con mepolizumab 100 mg cada 4 semanas añadido a su terapia habitual: beclometasona/formo-

Tabla II. Fármacos utilizados en el tratamiento AGNC

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	APROBACIÓN IPT	POSOLOGÍA	VÍA ADM.
Omalizumab	Anti-IgE	Asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos perennes	75-600 mg/2-4 semanas (según peso e IgE)	SC
Reslizumab	Anti-IL5	Asma grave eosinofílica	3 mg/kg/4 semanas	EV
Mepolizumab	Anti-IL5	Asma eosinofílica refractaria	100 mg/4 semanas	SC
Benralizumab	Anti-IL5R	Asma grave eosinofílica	Inducción: 30 mg/4 semanas x 3 dosis Mantenimiento: 30 mg/8 semanas	SC
Dupilumab	Anti-IL4 e IL13	Asma grave T2 (sin diferenciar fenotipo)	Inducción: 400 mg o 600 mg Mantenimiento: 200 mg o 300 mg/2 semanas Las dosis altas están reservadas para asma corticodependiente, asma asociada a dermatitis atópica y para rinosinusitis crónica con poliposis nasal	SC

terol 200/6 μg 2 inhalaciones cada 8 horas, bromuro de aclidinio 1 inhalación cada 12 horas, montelukast 10 mg cada 24 horas, salbutamol a demanda y GCO en pauta descendente.

Para que este fármaco esté financiado, se deben cumplir una serie de criterios que establecen las autoridades sanitarias:

1. Diagnóstico de AGNC refractaria al tratamiento.
2. El diagnóstico no ha de ser debido ni a la presencia de factores de riesgo o comorbilidades ni a la falta de adherencia.
3. Niveles de eosinófilos superiores a 150-400 células/ μL en caso de tratamiento concomitante con GCO.

El paciente era adherente a su tratamiento de base, pero su situación personal no era óptima para asegurar la eficacia del tratamiento. No obstante, se valoró el balance beneficio-riesgo y se decidió iniciarlo.

En primer lugar, recibió cuatro dosis mensuales de mepolizumab. No refirió mejora sintomática, con un ACT siempre por debajo de 6 y sin poder disminuir corticoides (se confirmó la situación como un caso de AGNC corticodependiente). Desde el Servicio de Farmacia, se realizó re-educación sobre la correcta administración de la terapia inhalada, se repasaron las pautas de su medicación habitual y se recomendó no abusar de salbutamol.

Finalmente se decidió realizar cambio de tratamiento a omalizumab 600 mg/2 semanas, con un control médico mensual para evaluar la respuesta, ya que también estaba indicado y financiado. Se decidió que, si no se veía respuesta en un tiempo, se cambiaría el tratamiento a dupilumab. En este momento, la financiación de este último fármaco estaba aprobada en caso de AGNC con fenotipo T2 y con un recuento de eosinófilos de ≥ 300 células/ μL .

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El correcto manejo del asma es complejo y requiere de un abordaje multidisciplinar, en el que los farmacéuticos tenemos un papel clave. Es muy importante proporcionar herramientas para controlar los factores de riesgo: participación en programas de deshabituación tabáquica, recomendaciones de estilo de vida saludable para la pérdida de peso, mantener una correcta higiene

de nuestro entorno... Por otro lado, el paciente debe participar de forma activa en el control de su enfermedad: ha de conocerla, saber cuál es su tratamiento y cómo tomarlo correctamente, identificar señales de alarma, evitar en la medida de lo posible las exacerbaciones y saber cómo manejarlas. En esta línea debemos reforzar la idea de evitar el abuso de SABA, pues se relaciona con un aumento de la aparición de exacerbaciones y de la mortalidad. También podemos repasar las técnicas para un uso correcto de inhaladores y estar accesibles ante cualquier consulta.

Una vez llegados al último escalón de tratamiento, la elección del agente biológico con el que se tratará al paciente es otro de los momentos en los que el farmacéutico está presente. Este caso se presentó en el Comité Multidisciplinar de uso de fármacos biológicos formado por neumólogos, farmacéuticos hospitalarios y otorrinolaringólogos. De forma mensual, los médicos presentan casos de pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento con un biológico. Los farmacéuticos revisamos que se cumpla la indicación y los requisitos y criterios de financiación para poder empezar dicho tratamiento. En este punto, es primordial confirmar la adherencia al tratamiento anterior, ya que una correcta adherencia es uno de los requisitos para poder iniciar la terapia biológica, y además se sabe que entre un 50% y un 80% de los casos de AGNC está ocasionada por una inadecuada adherencia y una deficiente técnica de inhalación. Por esta razón es importante estimarla mediante el test de adhesión a los inhaladores (TAI) o el registro de dispensación en las oficinas de farmacia, así como realizar una buena educación al paciente sobre el uso de los inhaladores.

La primera vez que se evaluó el caso del paciente, se barajaron tres opciones: mepolizumab, omalizumab y dupilumab. Omalizumab se desestimó como primera opción porque el componente eosinofílico era muy importante (tenía los eosinófilos elevados aun estando en tratamiento con corticoides, que por su mecanismo de acción reducen los niveles) y la IgE era tan elevada que en ficha técnica ya no constaba la dosis adecuada de omalizumab para ese nivel. En cuanto a dupilumab, en el momento en el que se evaluó sí que contaba con la indicación, pero faltaba el posicio-

namiento de las autoridades sanitarias sobre su financiación. Por ello se decidió iniciar mepolizumab y, en función de la respuesta tras un seguimiento estrecho, decidir cómo continuar.

Por último, cabe remarcar la importancia que tiene en este caso el componente socioeconómico del paciente. Aunque comprobamos que había sido adherente al tratamiento anterior, su situación era un impedimento para que el nuevo tratamiento fuese eficaz. Se decidió igualmente iniciar tratamiento biológico debido a la situación tan grave en la que se encontraba, pero se realizó interconsulta con las trabajadoras sociales del hospital. Este grupo de profesionales sanitarios han de estar presentes también en casos como el que presentamos, y los farmacéuticos podemos derivarles a los pacientes que creamos que podrían beneficiarse de su intervención de manera precoz.

Como conclusión, podemos remarcar que todavía existen casos de pacientes con AGNC que no consiguen controlar su enfermedad con las opciones terapéuticas actuales. Son necesarias nuevas líneas de investigación, por un lado con fármacos que cubran los vacíos terapéuticos existentes (pacientes refractarios a diversas líneas de tratamiento o pacientes con asma no-T2, por ejemplo), y por otro, en la implementación de medidas poblacionales que permitan a los pacientes mejorar el control del asma desde el diagnóstico de forma temprana.

BIBLIOGRAFÍA

- Abordaje multidisciplinar de la inflamación T2: rol clave de las IL4-IL13 en patologías respiratorias. Miércoles, 6 de abril de 2021. Sesión online.
- Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020; 55(4): 1901872.
- CatSalut. Servei Català de la Salut, 2021. Informes d'avaluació i acords dels medicaments harmonitzats: mepolizumab, dupilumab, omalizumab. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/>
- CIMA (AEMPS), 2021. Ficha técnica Omalizumab.
- Global initiative for asthma. Global initiative for asthma management and prevention - GINA (2021 Update).
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.1. Guía española para el manejo del asma; 2021.
- Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017; 377: 936-46.

ASMA GRAVE NO CONTROLADA: UN NUEVO RETO TERAPÉUTICO

Eva Terricabras Mas, Lidia Estrada Nieto
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona

Revisora

Gloria Cardona Peitx
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas que se caracteriza por la presencia de hiperreactividad bronquial, secreciones y edemas, provocando una obstrucción del flujo aéreo total o parcialmente reversible⁽¹⁾.

La prevalencia de esta patología ha incrementado en los últimos años, con un porcentaje que oscila entre un 2-11,9% a nivel mundial⁽²⁾. El aumento de la prevalencia afecta principalmente a mujeres y a personas de edad media⁽³⁾. Existen diversos factores relacionados con la aparición del asma y factores desencadenantes de la clínica asociada. Destacan los factores ambientales, como la contaminación, tanto en la aparición como en las agudizaciones de asma. Asimismo, los factores intrínsecos del propio individuo, como por ejemplo el componente genético, así como tratamientos farmacológicos están implicados en la aparición de esta enfermedad⁽¹⁾.

La fisiopatología del asma se caracteriza por la respuesta del epitelio a sustancias inhaladas (alérgenos), secretando citocinas como *Thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), IL-33 y IL-25. Estas citocinas son determinantes para la activación del sistema inmune innato de tipo 2 (Th2), mediado a su vez por la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-4, IL-5 y IL-13). Por otra parte, las células dendríticas favorecen el desarrollo de los linfocitos T-helper (*Th2*) con secreciones de las citocinas tipo 2

mencionadas anteriormente. Todo este proceso da lugar a una remodelación de la mucosa de las vías respiratorias produciendo una obstrucción del flujo aéreo y una pérdida progresiva de la función pulmonar^(1,4).

El asma grave se caracteriza por la necesidad de múltiples fármacos a altas dosis incluyendo tanto pacientes controlados como no controlados⁽¹⁾. El asma grave no controlada (AGNC) se define como la enfermedad que permanece mal controlada a pesar del tratamiento con glucocorticoides (GC) inhalados y agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga a dosis elevadas durante el último año, o con GC orales durante al menos seis meses. En la población asmática la prevalencia del AGNC es del 3-4%. La falta de control se determina según el número de exacerbaciones, la limitación del flujo aéreo, la necesidad de GC orales, el número de hospitalizaciones en el último año y mediante distintos cuestionarios de control del asma⁽¹⁾.

La clasificación del asma según su fenotipo es de gran utilidad para dirigir el tratamiento farmacológico. En la práctica clínica destacan tres fenotipos distintos: fenotipo alérgico T2, fenotipo eosinofílico T2 y fenotipo no T2. Los fenotipos de tipo T2 suelen coexistir con frecuencia (fenotipo mixto)⁽¹⁾.

El objetivo principal del tratamiento es mantener el control de la enfermedad, prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, reduciendo la mortalidad asociada a la enfermedad. El manejo farmacoterapéutico de aquellos pacientes a nivel ambulatorio con un mal control de la enfermedad se convierte en un reto, y es entonces cuando debe considerarse la instauración de un tratamiento biológico.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente varón de 54 años que ingresa en diciembre de 2019 en la Planta de Neumología de nuestro centro por un episodio de broncoespasmo.

Como antecedentes patológicos de interés destacan:

- Asma bronquial alérgica:
 - Episodios recurrentes de broncoespasmo desde 2015. Último episodio en mayo 2019.

- Tratamiento habitual con budesonida/formoterol+umeclidinio con buena adherencia.
- No fumador; con alergia a calciparina y ácaros.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. MANEJO DEL AGNC REFRACTARIO A TRATAMIENTO SISTÉMICO CONVENCIONAL

Subjetivo

Paciente que acude a Urgencias por disnea severa debida a broncoespasmo sin claro factor desencadenante. Se encuentra afebril, normocoloreado, normohidratado, taquipneico, taquicárdico y con franca dificultad para hablar. Requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y ventilación mecánica no invasiva junto con la administración de corticoterapia a dosis elevadas (metilprednisona 40 mg intramuscular e hidrocortisona 200 mg endovenosa).

Objetivo

Paciente que ingresa con una saturación de oxígeno al 88% por broncoespasmo. En tratamiento habitual con budesonida/formoterol 160 µg/4,5 µg/inh con pauta posológica de 2 inhalaciones cada 8 horas junto con umeclidinio 55 µg, 1 inhalación al día. Se solicita una analítica completa para determinar los parámetros analíticos de interés: frecuencia respiratoria de 40 respiraciones por minuto (rpm); frecuencia cardíaca de 130 latidos por minuto (lpm), eosinofilia 917/µL, IgE 63 kU/L y peso de 78 kg. Se realiza estudio de autoinmunidad que muestra inmunoglobulina E (IgE) específica y una prueba cutánea (*Prick Test*) positiva para ácaros y eosinofilia.

Evaluación

El tratamiento se ajusta de forma continua para mantener un buen control de la enfermedad. Por esta razón, el tratamiento es escalonado considerando la adherencia terapéutica, los factores de riesgo modificables y las medidas no farmacológicas en su evaluación. El paso entre escalones terapéuticos se evalúa según la

función pulmonar, los distintos test de control del asma, el número de exacerbaciones y la necesidad de medicación de rescate⁽¹⁾.

El paciente está en tratamiento farmacológico con un agonista β_2 adrenérgico de acción larga (formoterol) junto con un GC inhalado (budesonida) a dosis elevadas (960 $\mu\text{g}/\text{día}$) y un antagonista muscarínico de acción larga (umeclidinio). En relación al manejo farmacoterapéutico de nuestro paciente con AGNC (fenotipo mixto) que presenta exacerbaciones recurrentes y refractariedad al tratamiento, debe considerarse la instauración de un tratamiento biológico.

Plan

Tras la evaluación especializada conjuntamente con un equipo multidisciplinar, según el fenotipo del paciente, AGNC alérgica con IgE específicos para ácaros y eosinofílica, y siguiendo las recomendaciones de las guías del manejo del asma, se decidió iniciar tratamiento biológico en enero de 2020 con un anticuerpo monoclonal anti-IgE, omalizumab. Según los niveles de IgE basales y el peso del paciente se instauró una pauta posológica de 150 mg cada cuatro semanas.

2. MANEJO DEL AGNC REFRACTARIO A TRATAMIENTO BIOLÓGICO: OMALIZUMAB

Subjetivo

Paciente acude a Urgencias trasladado del hospital de día en abril de 2020 por presentar broncoespasmo severo tras la administración de omalizumab. Se encuentra normohidratado, normocoloreado, taquipneico con intenso trabajo respiratorio con requerimientos de oxígeno con Monaghan 100% con saturaciones correctas. En el hospital de día se administra adrenalina intramuscular, hidrocortisona, sulfato de magnesio y broncodilatadores como el salbutamol.

Objetivo

Paciente que ha sufrido broncoespasmo severo tras administración de omalizumab. Se solicita una analítica completa para

determinar los parámetros analíticos: frecuencia respiratoria de 35 rpm; frecuencia cardíaca de 100 lpm e IgE 301 kU/L. Además, se realiza la determinación de los niveles de triptasa sérica tras la exposición al tratamiento, ya que es un marcador útil en el diagnóstico de la anafilaxia. Se obtiene una curva de triptasa que no corresponde con una reacción anafiláctica⁽³⁾, con niveles: basal 3,01 µg/L, triptasa a las dos horas de 2,08 µg/L y triptasa a las 6 horas de 2,43 µg/L.

Evaluación

La anafilaxia es una reacción sistémica aguda mediada por la activación de mecanismos inmunológicos (IgE) o no inmunológicos debido a la activación directa de los receptores de los mastocitos y basófilos que resultan en la liberación de mediadores inflamatorios de estos. La principal causa de anafilaxia en la edad adulta es el tratamiento farmacológico mientras que en la edad pediátrica son los alimentos^(5,6). En cuanto al manejo farmacológico de la anafilaxia, la administración de adrenalina, junto con el mantenimiento de la vía aérea, la presión arterial y la perfusión tisular son las principales medidas de actuación⁽⁷⁾.

El diagnóstico es principalmente clínico, sin embargo, existen pruebas analíticas como por ejemplo la determinación de niveles de triptasa sérica. La triptasa sérica es útil en el diagnóstico de la anafilaxia ya que presenta una vida media prolongada facilitando así la obtención de muestra y permite establecer una correlación con la gravedad de la clínica ya que es un indicador de la actividad de los mastocitos⁽⁶⁾.

En nuestro caso, el paciente presenta niveles de triptasa sérica no relacionados con situación de anafilaxia, por lo tanto, no se asocia a la administración del tratamiento biológico, omalizumab.

Plan

Se suspende tratamiento con omalizumab por fracaso terapéutico con múltiples exacerbaciones que requirieron ingreso hospitalario. En julio de 2020 se inicia un nuevo tratamiento biológico con un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, mepolizumab 100 mg cada cuatro semanas.

3. MANEJO DEL AGNC REFRACTARIO A TRATAMIENTO BIOLÓGICO: MEPOLIZUMAB

Subjetivo

Paciente llevado a Urgencias en marzo de 2021 por el Servicio de Emergencias Médicas por broncoespasmo severo en domicilio requiriendo hidrocortisona y metilprednisolona endovenosa, sulfato de magnesio y salbutamol previamente a su traslado. El paciente presenta regular estado general, taquipneico con signos de trabajo respiratorio.

Objetivo

Paciente que ha sufrido broncoespasmo severo sin claro factor desencadenante. Se solicita una analítica completa para determinar los parámetros analíticos de interés: frecuencia respiratoria de 36 rpm; frecuencia cardíaca de 105 lpm e IgE 249 kU/L.

Evaluación

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-5 circulante e impide su unión al receptor. Los distintos estudios realizados han mostrado una disminución en las exacerbaciones en pacientes con > 300 eosinófilos/ μL en sangre en el año previo o con $> 150/\mu\text{L}$ en el momento del tratamiento, pero con valores históricos elevados⁽⁴⁾. Nuestro paciente con fenotipo mixto podría beneficiarse, según los estudios descritos anteriormente, del tratamiento con mepolizumab. Sin embargo, el paciente continuó con exacerbaciones recurrentes con necesidad de ingreso hospitalario y terapia farmacológica de rescate.

Plan

Se suspendió el tratamiento con mepolizumab por fracaso terapéutico y en mayo de 2021 se consensua el inicio de un nuevo tratamiento biológico con benralizumab, un anticuerpo monoclonal que impide la activación de la $< \text{IL-5}$ uniéndose a la subunidad alfa de esta. La pauta posológica descrita consistió en una fase de inducción de 30 mg cada cuatro semanas las tres primeras dosis seguido de una fase de mantenimiento de 30 mg cada ocho semanas.

4. MANEJO DEL AGNC REFRACTARIO A TRATAMIENTO BIOLÓGICO: BENRALIZUMAB

Subjetivo

Paciente derivado del Centro de Atención Primaria a Urgencias en noviembre de 2021 por crisis asmática. Previamente se administró adrenalina intramuscular, hidrocortisona y metilprednisolona endovenosa, sulfato de magnesio y salbutamol. Debido a la persistencia de la clínica requirió cloruro mórfico con mejora de la dinámica respiratoria.

Objetivo

Paciente que acude por disnea severa y pese a tratamiento farmacológico requirió ingreso en UCI con ventilación mecánica invasiva. Se solicita una analítica completa para determinar los parámetros analíticos: frecuencia respiratoria de 30 rpm e IgE 54,6 kU/L.

Evaluación

El paciente ingresó por exacerbación en tres ocasiones posteriormente al inicio del tratamiento con benralizumab con ingreso en UCI y necesidad de GC orales. Dada la evolución tórpida del paciente, sus características y variables analíticas se valoraron otras opciones terapéuticas.

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor alfa de la IL-4, produciendo el bloqueo tanto de la IL-4 como de la IL-13. Los estudios realizados mostraron una reducción de las exacerbaciones, una mejora en la calidad de vida, de la sintomatología y de la función pulmonar⁽¹⁾. Los beneficios de la terapia biológica con dupilumab fueron evaluados por la Comisión de Evaluación de Medicamentos del centro formado por un equipo multidisciplinar con representantes de la patología y un equipo específico evaluador, ya que el tratamiento con dupilumab no estaba financiado.

Plan

Se decidió discontinuar el tratamiento con benralizumab por falta de respuesta e iniciar tratamiento con dupilumab en

diciembre de 2021. Finalmente, en enero de 2022 se aprobaron las condiciones de financiación de este para el tratamiento del asma grave con inflamación de tipo 2.

DISCUSIÓN

Actualmente, el manejo de los pacientes con AGNC supone un gran reto farmacoterapéutico debido al difícil diagnóstico según el fenotipo, las manifestaciones clínicas y el control de la enfermedad.

Tal y como se describe en el caso, nuestro paciente está siendo refractario a los tratamientos biológicos de administración subcutánea, con lo que se podría considerar una terapia endovenosa con el fármaco reslizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con AGNC eosinofílica⁽⁸⁾. Los estudios muestran que es un fármaco bien tolerado y eficaz, y que mejora el control de los síntomas^(9,10).

Como aportación farmacéutica se podría valorar la combinación de fármacos biológicos en aquellos pacientes refractarios a tratamientos en monoterapia. La evidencia muestra que los pacientes que han sido tratados con una terapia dual con omalizumab y mepolizumab redujeron la tasa de exacerbaciones y pudieron reducir la dosis de corticoides⁽¹¹⁻¹³⁾.

En un estudio reciente realizado por G.G. Brusselle *et al.* en enero 2022, se discuten las distintas perspectivas de futuro en cuanto al tratamiento del asma. Si nos centramos en los fármacos biológicos que tenemos actualmente comercializados, según este artículo, existe una necesidad de disponer de biomarcadores específicos que puedan predecir la respuesta terapéutica. Es necesaria la implantación de plataformas de evaluación rápida de las intervenciones farmacoterapéuticas actuales, dispositivos para comparar la efectividad entre distintos fármacos biológicos y herramientas para poder determinar la causa de una respuesta dispar entre pacientes con el mismo tratamiento. Por esta razón, como farmacéuticos, sería interesante plantearse distintas preguntas para conseguir un mejor manejo del asma en estos pacientes, como, por ejemplo, ¿existe un riesgo de inmunogenicidad

de los anticuerpos monoclonales en pacientes con asma grave?, ¿sería necesario monitorizar a los pacientes cuya respuesta a los fármacos es subóptima?, ¿cuál debe ser la duración de los tratamientos biológicos en pacientes con asma grave? En este mismo artículo se menciona otros tratamientos biológicos como el anticuerpo anti-TSLP, tezepelumab, que reduce las tasas de exacerbaciones entre pacientes con AGNC, independientemente del recuento de eosinófilos inicial, mientras que el anticuerpo monoclonal anti-IL-23, risankizumab, no proporcionó beneficio clínico en pacientes con asma severa⁽¹⁴⁾.

CONCLUSIONES

- El objetivo del tratamiento para el AGNC es conseguir el control de la enfermedad y prevenir exacerbaciones.
- El uso de fármacos biológicos se limita a los pacientes del último escalón terapéutico.
- La elección del fármaco biológico se realiza según el fenotipo: alérgico y/o eosinofílico.
- El papel del farmacéutico es clave en el manejo farmacoterapéutico de los tratamientos biológicos resaltando la importancia del ajuste de la pauta posológica, la prevención y abordaje de los posibles efectos adversos y asegurando la adherencia terapéutica.
- La instauración de nuevas herramientas y biomarcadores son de vital importancia para evaluar la respuesta y el seguimiento del tratamiento.
- La investigación clínica para determinar nuevas alternativas terapéuticas como la terapia biológica dual supondrá avances significativos en el desarrollo de estrategias para un control óptimo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. 2022 [cited 2023 Feb 13]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
2. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1996; 9: 687-95.
3. Lundbäck B, Backman H, Lötvall J, Rönmark E. Is asthma prevalence still increasing? *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10(1): 39-51.

4. Pérez-Ricart A, Cardona Peitx C, Morales Triadó A, et al. Actualización en el tratamiento del asma grave no controlada. *El Farmacéutico Hospitales*. 2022; 224: 34-46.
5. Anaphylaxis: Assessment to Confirm an Anaphylactic Episode and the Decision to Refer After Emergency Treatment for a Suspected Anaphylactic Episode. NICE clinical guideline [Internet]. 2011 [Citado 13 Febrero 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg134/documents/anaphylaxis-full-guideline2>
6. Rubio C, Lasa E, Arroabarren E, Garrido S, García BE, Tabar AI. Anafilaxia. *An Sist Sanit Navar*. 2003; 26: 103-10.
7. Bustamante Bozzo, R. Anafilaxia y anafiláctico. *Revista Chilena de Anestesia*. 2021; 50(1): 27-55.
8. Cinquero. Ficha técnica. Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Citado 13 Febrero 2023].
9. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2018; 5(1): 1536097.
10. Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, Sun J. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2017; 54(3): 300-7.
11. Dedaj R, Unsel L. Case study: a combination of mepolizumab and omalizumab injections for severe asthma. *J Asthma*. 2019; 56(5): 473-4.
12. Domingo C, Pomares X, Morón A, et al. Dual monoclonal antibody therapy for a severe asthma patient. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 587621.
13. Caskey JR, Kaufman D. Dual biologic therapy in a patient with severe asthma and other allergic disorders. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(5): e242211.
14. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022; 386(2): 157-71.

MANEJO DE VIRUS BK E INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO RENAL

Carlota Varón Galcera, M^a Blanca Guembe Zabaleta
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Revisora

Aurora Fernández Polo
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La poliquistosis renal autosómica recesiva (ARPKD) es una enfermedad hereditaria que forma parte del grupo de las cilio-patías o alteraciones del cilio primario. Se produce una alteración del gen PKHD1 en el cromosoma 6 que codifica una proteína denominada fibroquistina o poliductina, conllevando al fallo del funcionamiento del cilio primario. Entre las manifestaciones clínicas destacan principalmente afectación hepática (caracterizada por fibrosis hepática, hipertensión portal, colangitis, esplenomegalia, citopenias, varices esofágicas, síndrome de Caroli [dilatación conductos biliares]) y la afectación renal (nefromegalia, enfermedad renal crónica [ERC], hiponatremia, hipertensión arterial), colocan-do al paciente en posible situación de trasplante hepatorenal.

El trasplante renal pediátrico se posiciona como la mejor alter-nativa terapéutica en situación de enfermedad renal terminal, ya que prolonga la supervivencia, reduce la morbilidad y mejora la calidad de vida. Previo al trasplante es necesario evaluar el riesgo inmunológico, trombótico e infeccioso para evitar diver-sas complicaciones: rechazo, hipertensión arterial, infecciones, neoplasias, efectos secundarios de la inmunosupresión, recidi-vas de la enfermedad renal, etc. Las infecciones virales son la

complicación más frecuente en un trasplantado renal, siendo las más frecuentes la infección por virus BK, Epstein-Barr (EB) o citomegalovirus (CMV).

La infección por virus BK suele aparecer durante la primera década de vida, siendo asintomática en pacientes inmunocompetentes. El virus permanece latente en el tracto urinario, por lo que una inmunodepresión puede conllevar a su reactivación. Entre el 1-5% de los trasplantados desarrollan nefropatía por virus BK y hasta en un 50% de los pacientes infectados puede ocurrir un rechazo del injerto.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de 10 años con un peso de 10 kg, afecto de poliquistosis renal autosómica recesiva, que es remitido a nuestro centro desde su hospital de referencia para valoración de trasplante hepatorenal. Entre sus antecedentes patológicos destacan ERC estadio IV, hiperesplenismo, trombocitopenia secundaria, talla baja y enfermedad de Caroli, derivadas de la ARPKD.

Su medicación habitual consiste en: enalapril 10 mg/día, alfalcidol 0,3 mL/día, alopurinol 100 mg/día, bicarbonato sódico 1 g/6 horas, hierro 40 mg/día, darbepoetina 10 µg/semana, vitamina D3 5 gotas/día, lactulosa 10 mL/día, esomeprazol 20 mg/día y GH (Humatrope®) 1,2 mL/día.

Debido a su ERC tipo IV, se incluye como candidato a trasplante renal, sin embargo, se descarta su trasplante hepático, puesto que no presenta hepatopatía crónica (enzimas hepáticas normales) y no ha presentado complicaciones graves de hipertensión portal (no sangrado, no pancitopenia grave, no encefalopatía hepática, no alteración significativa de calidad de vida por megalias).

Tras un tiempo sometido a hemodiálisis, tuvo lugar el trasplante renal. Respecto a la inmunosupresión inicial, se inició el tratamiento de elección en trasplante renal pediátrico, que consiste en: tacrolimus, micofenolato y metilprednisolona. Durante el post-operatorio inmediato no se alcanzaron los niveles deseados de tacrolimus establecidos para este paciente (entre 8-10 ng/mL) hasta 1 semana después del inicio del tratamiento de este.

Tabla I. Manejo virus BK

TRATAMIENTO

- Reducir inhibidor calcineurínico
- Reducir fármaco antiproliferativo
- Pauta descendiente corticoides

OPCIONES

- Cambiar tacrolimus por ciclosporina
- Cambiar micofenolato por inhibidor mTOR
- Añadir inmunoglobulinas intravenosas
- Cambiar micofenolato por leflunomida

A los 5 meses del post-trasplante, se detecta en una analítica de control viremia por virus BK a niveles elevados, por lo que se decide reducir la pauta de corticoides, suspendiéndolos tres meses después. No obstante, se siguió observando persistencia de viremia en el paciente.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1. MANEJO INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIRUS BK

Subjetivo

Paciente trasplantado renal con pauta inmunosupresora de tacrolimus, micofenolato y corticoides.

Objetivo

Aparición de viremia BK en sangre de 162.000 copias/mL (log 5,21). A las 2 semanas, a pesar de reducción de la pauta inmunosupresora, se siguen observando 15.835 copias/mL (log 3,9).

Análisis

Existen diversas opciones terapéuticas para el manejo de la viremia por BK (Tabla I).

A partir de una viremia por virus BK superior a 1×10^4 copias/mL, las guías recomiendan como única opción de tratamiento la reducción de la inmunosupresión, puesto que es la única medida que ha mostrado eficacia. En el caso de este paciente, se opta por reducción de tacrolimus, micofenolato y la suspensión de los corticoides.

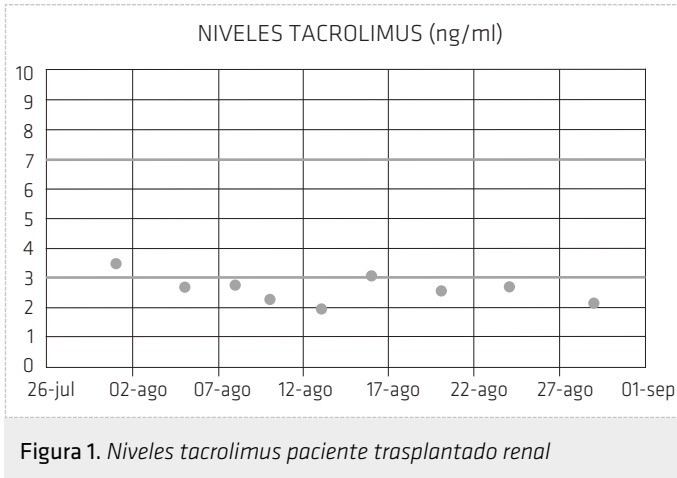
En caso de persistencia de virus BK a pesar de disminuir las pautas de inmunosupresión, una posible opción terapéutica es la conversión del fármaco antiproliferativo (micofenolato/ácido micofenólico) por un inhibidor del mTOR (everolimus/sirolimus). Según el estudio de cohortes de Richard J Knight *et al.*, la conversión de inmunosupresión de tacrolimus-micofenolato a tacrolimus-mTOR en trasplantados renales o pancreáticos redujo la incidencia de viremia de BK y CMV, en pacientes con un riesgo equivalente de rechazo agudo y una función renal/pancreática similar.

Otra alternativa planteada para el manejo de virus BK es el cambio de tacrolimus por ciclosporina. Según el estudio de Xu Tao Chen *et al.*, la sustitución por ciclosporina redujo la viremia de todos los pacientes incluidos en el estudio, posicionándose como una alternativa efectiva para el manejo de virus BK.

La administración de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) parece también tener beneficio en el manejo del virus BK. Las inmunoglobulinas, con el fin de aumentar la función inmunomoduladora, se emplean en múltiples infecciones como CMV o EB, y se ha demostrado su eficacia *in vitro* frente a BK. La eficacia de las IGIV en monoterapia es difícil de establecer porque generalmente se usa junto con otras estrategias de tratamiento, pero existen diversos casos reportados de mejoría de la nefropatía por BK tras la administración de IGIV.

Plan

Ante la persistencia de viremia en el paciente a pesar de su pauta inmunosupresora habitual, se decide la sustitución de micofenolato por everolimus y, en caso de que no se consiga reducir la viremia de esta manera, se optará por la sustitución de tacrolimus por ciclosporina.



PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2. ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE TACROLIMUS

Subjetivo

No procede.

Objetivo

Las diversas analíticas realizadas al paciente muestran que no se alcanzan los niveles objetivos de tacrolimus establecidos (3-7 ng/mL) (Fig. 1).

Al paciente, con una pauta de tacrolimus Prograf® 1 mg/12 horas, se le realiza curva farmacocinética de tacrolimus y se obtiene un área bajo la curva (AUC) de 48,6 h · µg/L.

Análisis

Tacrolimus es un inmunosupresor ampliamente utilizado que se metaboliza en el hígado, principalmente por los citocromos CYP3A4 y CYP3A5.

La farmacocinética de tacrolimus se realiza con el fin de evitar un posible rechazo del injerto. Para la determinación de la curva de niveles de tacrolimus se requieren 3 extracciones de sangre,

Tabla II. Áreas bajo la curva deseadas de tacrolimus en función del rango objetivo establecido

		<i>0-3 MESES</i>	<i>3-12 MESES</i>	<i>A PARTIR 12 MESES</i>
Rango Cmin objetivo 3-7 ng/mL	Rango pediátrico AUC _{0-12 h} propuesto	85-155	80-140	70-130
Rango Cmin objetivo 5-10 ng/mL	Rango pediátrico AUC _{0-12 h} propuesto	120-200	110-190	100-170
Rango Cmin objetivo 8-12 ng/mL	Rango pediátrico AUC _{0-12 h} propuesto	170-240	155-220	140-220
Rango Cmin objetivo 10-15 ng/mL	Rango pediátrico AUC _{0-12 h} propuesto	190-270	180-250	NA

una pre-dosis (tiempo 0 min) y dos post-dosis (tiempo 60 min y 80 min).

En función del periodo transcurrido desde el trasplante y los niveles objetivo deseados, se establece un rango de AUC deseado (Tabla II). Para un paciente trasplantado hace más de 12 meses, con unos niveles objetivo de concentraciones mínimas (Cmin) entre 3-7 ng/mL, se propone un rango AUC entre 70-130 h · µg/L.

Hay diversas variables que pueden influir en la correlación AUC/Cmin, como son el periodo post-trasplante, los polimorfismos genéticos de CYP3A5 o la periodicidad de la administración.

Respecto a los polimorfismos genéticos de CYP3A5, el genotipo *wild type* CYP3A5 *3/*3 corresponde con un paciente metabolizador pobre/normal. La presencia del alelo CYP3A5*1, conlleva a un metabolismo más rápido del tacrolimus.

Para pacientes metabolizadores rápidos (CYP3A5 *1/*1) o intermedios (CYP3A5 *3*1), se recomienda aumentar la dosis inicial de 1,5 a 2 veces (sin exceder 0,3 mg/kg/día), puesto que pueden requerir dosis más elevadas de tacrolimus para alcanzar las concentraciones plasmáticas objetivo.

Además, el estudio de KA Birdwell *et al.* demostró que en los metabolizadores rápidos, las pautas de dosis más elevadas de tacrolimus resultaron en un 34% de incremento en concentraciones máximas (C_{máx}) para alcanzar el mismo C_{min} objetivo. Las C_{máx} de tacrolimus más elevadas, a su vez, han demostrado aumento en el riesgo de toxicidad y reacciones adversas.

Plan

Se propone el estudio farmacogenético del paciente ante la variabilidad en sus niveles de tacrolimus, que resulta ser un paciente metabolizador intermedio (con un alelo CYP3A5) y se propone aumentar la dosis a 1 mg/8 horas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En un paciente trasplantado, es necesario encontrar la pauta inmunosupresora adecuada para evitar inmunosupresión excesiva (aumentando el riesgo a enfermedades) o deficitaria (aumentando riesgo de rechazo del injerto).

En caso de aparición de una infección por virus BK, puesto que no hay tratamiento específico para este, su manejo se centra en disminuir la inmunosupresión. La primera línea de tratamiento en trasplante renal es la combinación de un inhibidor de calcineurina, un antiproliferativo y corticoides. Ante la infección de virus BK se recomienda disminuir la dosis de estos tres fármacos. En algunos casos, estas modificaciones de tratamiento no son suficientes para reducir las copias del virus, y ante el riesgo de posible rechazo del injerto por falta de inmunosupresión, se puede optar por la sustitución de micofenolato por un inhibidor mTOR, del tacrolimus por ciclosporina o por la suplementación con inmunoglobulinas.

Respecto a la farmacocinética del tacrolimus, en aquellos pacientes en los que no se observe una relación lineal AUC/C_{min},

se puede plantear realizar un estudio genético del CYP3A5. Hay que tener en cuenta que los pacientes metabolizadores rápidos, pueden requerir desde el inicio del trasplante un aumento de dosis de tacrolimus. Por ello, se podría plantear la realización del genotipado del CYP3A5 previo al trasplante renal con el objetivo de evitar un retraso en alcanzar los niveles terapéuticos deseados de tacrolimus.

BIBLIOGRAFÍA

- Protocolo Vall d'Hebron. Trasplante Renal Pediátrico. 2021.
- Sánchez Fructuoso AI. Infección por virus BK en el trasplante renal: actualización. *Nefrología Sup Ext.* 2018; 9(2): 17-27.
- Hirsch HH, Randhawa PS; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33(9): e13528.
- Wojciechowski D, Chandran S, Webber A, Hirose R, Vincenti F. Mycophenolate mofetil withdrawal with conversion to everolimus to treat BK virus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2017; 49(8): 1773-8.
- Knight RJ, Graviss EA, Nguyen DT, Kuten SA, Patel SJ, Gaber L, Gaber AO. Conversion from tacrolimus-mycophenolate mofetil to tacrolimus-mTOR immunosuppression after kidney-pancreas transplantation reduces the incidence of both BK and CMV viremia. *Clin Transplant.* 2018; 32(6): e13265.
- Chen XT, Li J, Deng RH, Yang SC, Chen YY, Chen PS, Wang ZY, et al. The therapeutic effect of switching from tacrolimus to low-dose cyclosporine A in renal transplant recipients with BK virus nephropathy. *Biosci Rep.* 2019; 39(2): BSR20182058.
- Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant.* 2005; 5(3): 582-94.
- Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation.* 2006; 81(1): 117-20.
- Marquet P, Cros F, Micallef L, Jacqz-Aigrain E, Woillard JB, Monchaud C, et al. Tacrolimus bayesian dose adjustment in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2021; 43(4): 472-80.
- Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98(1): 19-24.



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

AstraZeneca 