

Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA HOSPITALARIA

Curso Teórico-Práctico de actualización en Farmacoterapia 2023-2024
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores

Laura Cardona Roca

Helena Suñer Barriga

Bernat Tenas Rius

Mònica Gómez Valent

Eduarne Fernández de Gamarra Martínez

Laura Borràs Trias



CASOS CLÍNICOS DE RESIDENTES EN FARMACIA HOSPITALARIA

Curso Teórico-Práctico de actualización en Farmacoterapia 2023-2024
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadores

Laura Cardona Roca

Vocal de Residentes de la SCFC 2022-2024

Helena Suñer Barriga

Vocal de Residentes de la SCFC 2023-2025

Bernat Tenas Rius

Vocal de Residentes de la SCFC 2024-2026

Mònica Gómez Valent

*Vicepresidenta de la SCFC y coordinadora del Curs Teòric-Pràctic
d'actualització en Farmacoteràpia*

Edurne Fernández de Gamarra Martinez

Directora del Curs Teòric-Pràctic d'actualització en Farmacoteràpia

Laura Borràs Trias

Coordinadora del Curs Teòric-Pràctic d'actualització en Farmacoteràpia



El apoyo a la redacción médica de este manuscrito fue financiado por Advanz Pharma. Advanz Pharma no ha influido en el contenido ni en las conclusiones de este artículo y no participó en la redacción, revisión ni aprobación del manuscrito final.

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 Advanz Pharma. 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. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Imprime:
Agencia Gráfica

ISBN: 978-84-09-75050-4

Depósito Legal: C 947-2025

PRÓLOGO

Desde los orígenes de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC) hace casi 30 años, la Sociedad ha apostado por la formación de diferentes profesionales sanitarios en múltiples eventos, jornadas, cursos, etc. Uno de los objetivos de la Sociedad es la formación que permita que se desarrolle la farmacia clínica y asistencial en todos los distintos ámbitos asistenciales. Es especialmente relevante y notoria la formación en formato casos clínicos, con todas sus variantes y evoluciones englobadas en distintos escenarios formativos.

La evolución de la farmacia clínica nos obliga a la formación constante y a la mejora de nuestros recursos para poder afrontar las nuevas terapias o nuevos tratamientos, que plantean retos únicamente abordables desde la vertiente formativa. Por este motivo, la exposición de temas relevantes en un área, la realización de perlas clínicas o bien la revisión actualizada de una temática comporta un elevado grado de conocimiento no solo para el ponente, sino para todos los asistentes al curso.

La farmacia clínica comporta la necesidad de trabajar en equipos multidisciplinares y la cooperación entre distintos profesionales sanitarios, hecho que se puede visualizar y resaltar en los casos expuestos durante el curso. El formato de casos clínicos prácticos está apoyado por la profundización en la temática por parte de un adjunto, que permite reforzar la actualización de

dicha temática o la resolución del caso. Este año y por primera vez, en consonancia con la temática de la XXIX Jornada Anual de la Sociedad, se ha establecido la voluntad de instaurar unas farmacias sostenibles con el medio ambiente, reflejada en una sesión monográfica.

Este libro enmarca los casos clínicos expuestos durante el período 2023-2024 de actividad de la SCFC en el contexto del Curso Teórico-Práctico de Actualización en Farmacoterapia, acreditado por la Fundació-Institut Universitari InterAc Salut, realizados durante cuatro jornadas en la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Tiene como finalidad aportar un resumen de los casos expuestos durante las cuatro jornadas fomentando la formación continuada y la descripción de diferentes áreas de trabajo dentro de la farmacia clínica.

Quisiera remarcar que no se trata de un libro exclusivamente de ámbito hospitalario, sino que también cuenta con la participación de farmacéuticos de atención primaria y, en futuras ediciones, también de farmacia comunitaria. Esta visión transversal es debida a la voluntad y el espíritu de la Sociedad para mejorar nuestra asistencia a los pacientes. Este libro es fruto de todos aquellos profesionales que han dedicado su tiempo a exponer un caso relevante o la actualización de una temática para mejorar nuestra práctica asistencial y nos han aportado una visión renovada exhaustiva de la atención farmacéutica. La publicación y agrupación de los casos, así como su revisión, no hubiera sido posible sin el esfuerzo de los vocales de residentes de la junta de la SCFC y de todos los coordinadores del curso. Asimismo, me gustaría mencionar y agradecer el apoyo institucional de Advanz Pharma para la elaboración de este libro.

La SCFC perseguirá la continuación de este formato de aprendizaje en el contexto del curso teórico-práctico de actualización en farmacoterapia, que creemos de gran interés divulgativo y docente para todos los farmacéuticos asistenciales, apostando por la formación continuada basada en casos clínicos y actualizaciones temáticas.

Creemos que el libro actual, que también está disponible en formato online, puede aportar a los lectores este grado de conocimiento y de formación necesarios para afrontar las

necesidades diarias de nuestra actividad asistencial. Desde la vocalía de la SCFC, deseamos que el libro pueda ofrecer el grado de exigencia necesaria para poder ampliar conocimientos, compartir actuaciones e intercambiar experiencias a fin de enriquecer la farmacia clínica y poder mejorar la atención a los pacientes.

Daniel Serrano Barrena

Secretario de la SCFC

SUMARIO

Caso Clínico 1

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA-B: UN VIAJE COMPLICADO... 9
Thais Lizondo López, Arnau Torrent Rodríguez

Caso Clínico 2

QUE ALGUIEN CONTROLE ESTE BROTE..... 19
Helena Suñer Barriga, David Pascual Carbonell

Caso Clínico 3

DISELECTROLITEMIAS PERSISTENTES EN NEONATO
INDUCIDAS POR ANFOTERICINA B LIPOSOMAL..... 29
Adrian Puertas Sanjuan y Javier Gómez Alonso

Caso Clínico 4

MONITORIZACIÓN DE LINEZOLID EN PEDIATRÍA 37
Begonya García Javier, Marta Sancho Riba

Caso Clínico 5

MANEJO DE UN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PULMONAR ASOCIADA A VIH 45
Nerea Lucas Iranzo, Iñigo González Caballero

Caso Clínico 6

PERICARDITIS: ERRORES COMUNES EN LA VALIDACIÓN..... 55
Andrés-Joaquim Reyner Para

Caso Clínico 7

MIGRAÑA CRÓNICA SECUNDARIA AL COVID 65
Barbara Bennassar Rosselló, Carla Esteban González

Caso Clínico 8 ENDOCARDITIS EN EL PACIENTE CRÍTICO Y SU MANEJO.....	75
Marta Canedo Castelo, Alberto Lamiel Membrilla	
Caso Clínico 9 EL RETO DE LA CRONICIDAD	85
Laura Cardona Roca, Marta Roig Soronellas	
Caso Clínico 10 ABORDAJE TERAPÉUTICO INDIVIDUALIZADO EN UN CASO DE ESTRONGILOIDIASIS.....	99
Sandra García Xipell, Clara Rodríguez González	
Caso Clínico 11 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NOCARDIOSIS POR NOCARDIA BRASILIENSIS: RETOS CLÍNICOS Y CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS	109
Mireia Bruguera Teixidor, Yaiza Ortuño Ruíz	
Caso Clínico 12 DARATUMUMAB EN SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE (SNCR)	117
Danae Anguita Domingo, Blanca Guembe Zabaleta	
Caso Clínico 13 ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO.....	127
Sergio Ojeda Gil, Berta Torrecilla Vall-Llossera	
Caso Clínico 14 MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS	139
Javier Martínez González	
Caso Clínico 15 DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA SECUNDARIO A AMPUTACIÓN INFRACONDILEA.....	147
Carla Subirana Batlle, Isabel Gómez Ibáñez	
Caso Clínico 16 UNA NUTRICIÓN MUY BARIADA: COMPLICACIONES Y ESTRATEGIAS DE SOPORTE NUTRICIONAL TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA	159
Fernando Salazar González, Bernat Tenas Rius	

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA-B: UN VIAJE COMPLICADO

Thais Lizondo López, Arnau Torrent Rodríguez
Hospital Clínic de Barcelona

Revisora

Esther Carcelero San Martín
Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la expansión descontrolada de un clon maligno de células progenitoras linfoides, manifestándose en fenotipos T o B (LLA-B: 85%, LLA-T: 15%). En niños se registran 40 casos por cada 100.000 al año, mientras que en adultos, especialmente jóvenes de 25-30 años, la incidencia es menor. Se observa un aumento en pacientes con síndrome de Down, síndrome de Bloom, neurofibromatosis tipo I y ataxia-telangiectasia. Aunque la causa exacta es mayormente desconocida, se ha relacionado con exposiciones a radiación, pesticidas y disolventes, además de mutaciones que afectan la reproducción, diferenciación y supervivencia celular. Clínicamente, la LLA se presenta de forma súbita, con invasión de la médula ósea que causa citopenias (anemia, trombocitopenia y neutropenia) y la infiltración de órganos como ganglios, hígado, bazo, meninges y testículos. En algunos casos, especialmente en LLA-T o en linfoma de Burkitt, pueden formarse masas mediastínicas (10%), asociadas a derrame pleural y, ocasionalmente, al síndrome de vena cava superior. El diagnóstico se confirma mediante análisis sanguíneo y estudios de médula ósea (morfología, citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 34 años de edad, natural de Perú, sin antecedentes médicos de interés, alergias, ni hábitos tóxicos conocidos. En abril de 2011, consultó en Perú por un cuadro de astenia de larga evolución y tras realizarse diferentes estudios, se diagnosticó de leucemia linfoblástica aguda-B (LLA-B). Se inició primera línea según el esquema ECOG (daunorrubicina 30mg/m², vincristina 1,4mg/m², asparaginasa 10000 UI, intratecal de metotrexato 12,5 mg y prednisona 60 mg/m²), según el protocolo PETHEMA 2003. Como complicaciones presentó neurotoxicidad a nivel de sistema nervioso periférico, tratamiento que duró hasta el septiembre de 2013. El paciente ha estado en respuesta completa hasta abril de 2019, en ese momento se le realizó un aspirado de médula ósea (AMO) de reevaluación y una tomografía por emisión de positrones (PET/TC) se evidenció una recaída de la leucemia. Se indicó la reinducción según el esquema ECOG (daunorrubicina 50mg/m², vincristina 1,4mg/m², asparaginasa 10000 UI, intratecal de metotrexato 12,5 mg y prednisona 60 mg/m²) y tras realización de un (PET/TC) se detectó que el paciente era refractario al tratamiento. Se inició consolidación con etopósido, ciclofosfamida y tioguanina, volviéndose a realizar un PET/TC donde se detectó progresión de la enfermedad. Se inició segunda consolidación con mitoxantrona y metotrexato y fue refractario. Sin más opciones terapéuticas, en diciembre de 2020 se inició tratamiento paliativo con mercaptopurina y prednisona, con soporte transfusional ocasional. Por la ausencia de alternativas terapéuticas en Perú se decide traslado a nuestro centro.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1: SELECCIÓN DE TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTE REFRACTARIO

Subjetivo

Paciente refiere astenia, no refiere dolor o sintomatología neurológica.

Objetivo

- En nuestro centro, se realiza un AMO: 84% de blastos por morfología, inmunofenotipo estadio B-III, CD20 negativo, BCR/ABL negativo.
- Punción lumbar: sin infiltración en SNC.
- Ecografía abdominal: hepato-esplenomegalia.
- Ecocardiograma: función sistólica conservada sin valvulopatías.

Análisis

El tratamiento de la LLA es complejo. Los protocolos actuales se basan en criterios como la edad y las estrategias adaptadas al riesgo de la enfermedad, y se van modificando según la respuesta obtenida y la EMR en cada fase de la enfermedad. La supervivencia de la LLA está directamente relacionada con la edad y varía desde tasas de curación del 80-90% en niños, hasta <10% en pacientes ancianos o frágiles.

La refractariedad define a los pacientes que no obtienen RC después del tratamiento de inducción. La recaída hace referencia a la reaparición de células leucémicas en la médula ósea o en la sangre periférica después de haber obtenido una RC.

El primer objetivo en una LLA refractaria/recaída (LLA R/R) va a ser conseguir una segunda RC. Las remisiones en este contexto se mantienen durante pocos meses, por lo que el paciente deberá consolidarse con un TPH alogénico siempre que sea posible o a no ser que ya se haya realizado previamente.

El tratamiento consiste en esquemas basados en citarabina (HyperCVAD, Flag-IDA o FLAM), blinatumumab, inotuzumab-ozogamicina, terapia CAR-T o trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas (aloTPH).

Plan

- Iniciar tercera línea de tratamiento con inotuzumab-ozogamicina. Solicitar la aprobación de la financiación por el Catsalut.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: SELECCIÓN DE CUARTA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Subjetivo

El paciente refiere parestesias en ambas extremidades inferiores y malestar gástrico.

Objetivo

- AMO de reevaluación después del primer ciclo de inotuzumab-ozogamicina: refractariedad, debido a la infiltración masiva por blastos linfoides.
- PET/TAC sugestivo de progresión de la enfermedad

Análisis

Al ser un paciente refractario a inotuzumab-ozogamicina se incluye en un ensayo clínico (EC) de CAR-T19 ARI-0001. La terapia CAR-T es una forma de inmunoterapia autóloga modificada genéticamente dirigida a los linfoblastos B de la LLA. Se extraen los linfocitos T de cada paciente y se alteran genéticamente agregando el receptor quimérico de antígenos (CAR), convirtiendo las células en CAR-T que detectaran células cancerosas específicas.

Plan

- Se incluyó en el EC-CART19-BE-02.
- Realizar terapia puente con HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona).
- Iniciar acondicionamiento con ciclofosfamida y fludarabina de forma ambulatoria en hospital.
- Infundir 1ª alícuota del CAR-T (10% de la dosis).

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 3: COMPLICACIONES ASOCIADAS AL CAR-T

Subjetivo

Se infundió la primera alícuota del CAR-T.

- Día +1: Refiere cefaleas, tos seca y tiritonas.

Objetivo

- Día +5: Temperatura axilar 38,3°. Posible CRS grado 1.

- Día +6: Paciente presenta inestabilidad hemodinámica. Se orienta como CRS de grado 3 asociado a un síndrome de activación macrofágica (SAM).
- Día +7: PCR: 33mg/dl, ferritina 93018 ng/ml), (ASA/ALAT 160/83 U/L, GGT/FAL 162/221 U/L.
- Día +23: Reactivación de citomegalovirus (4740 copias/mL).

Análisis

La terapia CAR-T se asocia a diferentes toxicidades:

- Síndrome de liberación de citoquinas (SLC): liberación de sustancias proinflamatorias mediada por el linfocito CD8+, CD4+ y macrófagos. Suele producirse entre los 2-3 días después de la infusión y tiene una duración de 7-8 días. Los signos y síntomas consisten en: fiebre, hipoxia, hipotensión, taquicardia, taquipnea, cefalea, rash, coagulopatía y disfunción orgánica.
- Neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS): ocurre habitualmente durante el desarrollo del SLC y suele producirse entre los 4-6 días después de la infusión y tiene una duración media de 7-17 días. Se diagnostica con la escala ICE (0 al 10). Los signos y síntomas se basan en: temblor, disfagia, afasia, encefalopatía, letargo, cefalea, alteración de la focalidad sensitiva, convulsiones y coma.
- SAM: cuadro clínico similar al SLC con niveles de ferritina sérica >10.000 ng/ml, y alteración de la coagulación con hipofibrinogenemia, asociado con toxicidad orgánica de grado ≥ 3 .

Plan

- Día +5 Tocilizumab (8mg/kg) IV y dexametasona 20mg IV en dosis única.
- Día +6: Dos dosis más de tocilizumab IV separadas por 8h y dexametasona 10mg/6h IV. Inicio de drogas vasopresoras y oxigenoterapia de alto flujo. Traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para monitorización.
- Día +7: Aumentar a dexametasona 20mg/6h IV y se añade tratamiento con anakinra 6mg/kg/día IV.

- Día +20: Finaliza tratamiento con anakinra y corticoterapia.
- Día +23. Trasladar a sala convencional. Se inicia tratamiento con foscarnet 60mg/kg/12h IV.
- Día +31 Iniciar eltrombopag 50mg/24h como fuera de indicación.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 4: INGRESO PARA ALOTPH

Subjetivo

Paciente con buen estado general.

Objetivo

- Paciente con LLA-B que ha recaído a cuatro líneas de tratamiento. Se decide realizar aloTPH de donante no emparentado HLA idéntico.
- Un mes después de la terapia CAR-T, se realizó la reevaluación de la enfermedad a nivel medular objetivando una remisión completa morfológica con EMR negativa.
- Se analizaron tanto al donante (isogrupo 0 negativo) como al receptor (isogrupo 0 positivo); las serologías relevantes fueron: virus herpes simplex (VHS) +, virus varicela-zoster -, virus Epstein-Barr +, toxoplasma + y IgG positivas para citomegalovirus (CMV).

Análisis

El aloTPH es una técnica terapéutica utilizada para regenerar el tejido hematopoyético cuya función es insuficiente, bien por una enfermedad primaria de la médula ósea o por haber recibido un tratamiento quimio y/o radioterápico intensivo. Se realiza entre dos individuos con diferencias genéticas, pero con la mayor identidad posible en los antígenos del sistema HLA.

Plan

- Acondicionamiento con fludarabina 30mg/m²/día por 4 días, tiotepa 5mg/m²/día por 2 días e irradiación corporal total 12 Gy (dividida en 3 Gy al día en 4 días consecutivos).
- Calcular dosis acumuladas de antraciclinas debido a que había recibido tratamiento con daunorrubicina y mitoxan-

trona en Perú. Resultado: equivalente a 520mg/m² de doxorubicina.

- Se decidió realizar profilaxis de la enfermedad del injerto contra receptor (EICR) con timoglobulina (ATG) en vez de ciclofosfamida debido a las altas dosis acumuladas de antraciclinas (para no sumar cardiotoxicidad).
- Realizar profilaxis de EICR se realiza con ATG, tacrolimus y metotrexato.
- Realizar profilaxis antiinfecciosa: pentamidina 300mg inhalada, levofloxacino oral 500 mg/día hasta fin de aplasia, fluconazol 400 mg/día, aciclovir 800 mg c/12h y hasta completar 6 meses del trasplante, Letermovir 480 mg de inicio precoz (d+1) por antecedente de reactivación de CMV.
- Realizar aloTPH infundiendo un total de 4 bolsas que contenían en su totalidad la celularidad de 5,034 x 10 E6/Kg.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 5: COMPLICACIONES DEL ALOTPH

Subjetivo

Día +5: Dolor al tragar.

Objetivo

- Día +12: Reactivación de CMV: 4060 copias/mL.
- Día +17: Cistitis hemorrágica.
- Día +20: AST /ALT 62/57 U/L. GGT 632 mg/dL; FA 290 U/L. BRB 2.2 mg/dL.
- Día +21: Fiebre sin aislamientos microbiológicos. Se realiza TAC de tórax con imágenes sospechosos de infección fúngica pulmonar.
- Día +22: BAL, BAS y AGA negativos.
- Día +27: Colestasis hepático analítico: Br total 2,5mg/dl; GGT/FA 553/267U/l. Se orienta como cuadro secundario por isavuconazol + patología en vía portal.
- Día +28: Adenovirus en orina 140.266.347 copias/mL.
- Día +29: Hemocultivos positivos para adenovirus; 3.999.350 copias/mL: Infección por adenovirus diseminado con afectación hepática y urinaria.

- Día +39: Hipertensión portal por síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS). Desarrolla ascitis, derrame pleural y pericárdico leve, constatado con TAC toracoabdominal.

Análisis

Las complicaciones del aloTPH pueden variar ampliamente y pueden afectar múltiples sistemas del organismo. Es crucial comprender y abordar estas complicaciones de manera integral para garantizar la recuperación del paciente. Algunas de las complicaciones más importantes incluyen, pero no se limitan a:

Infecciones oportunistas: Debido a la supresión inmunológica inducida por el aloTPH, los pacientes son vulnerables a infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias graves.

Enfermedad de injerto contra receptor (EICR): puede manifestarse de manera aguda o crónica y puede afectar la piel, el tracto gastrointestinal, el hígado y otros órganos.

Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS): Esta complicación puede presentarse como una obstrucción del flujo sanguíneo hepático

Trastornos pulmonares: El daño pulmonar puede ocurrir como resultado de diversas afecciones, como neumonitis o neumonía intersticial.

Problemas gastrointestinales: La mucositis, la diarrea y otras complicaciones gastrointestinales pueden ser comunes después del aloTPH. El manejo nutricional y farmacológico adecuado son cruciales para prevenir la desnutrición y otras complicaciones relacionadas.

Problemas hematológicos: Las complicaciones como la citopenia, la trombocitopenia y la anemia pueden surgir como resultado del aloTPH. El monitoreo regular y la terapia de apoyo son esenciales para mantener la función hematopoyética y prevenir complicaciones graves.

Plan

- Día +5: Iniciar nutrición parenteral total
- Día +12: STOP letermovir e inicio de foscarnet 60mg/kg/12h.
- Día +28: STOP foscarnet por inicio de cidofovir 5mg/kg/semana durante un mes por cistitis hemorrágica por Adenovirus.
- Día +50: inicio de espironolactona 100mg/24h y soporte nutricional.

- Día +59: tratamiento con infusión de linfocitos T los días +68 y +82 para la cistitis hemorrágica.
- Día +65: Se solicita uso de avatrombopag como indicación no autorizada 60mg/24h.
- Día +66: Solicitud de maribavir como uso compasivo (400 mg cada 12 horas oral).

DISCUSIÓN

El presente caso clínico ilustra la complejidad en el manejo de una LLA-B refractaria y resalta de forma especial el papel esencial del farmacéutico clínico en la toma de decisiones terapéuticas y en la optimización del tratamiento del paciente.

La intervención del farmacéutico ha sido determinante en varias fases del tratamiento. Inicialmente, su conocimiento de las interacciones farmacológicas y de las dosis acumuladas de antraciclinas permitió adaptar el régimen terapéutico a las condiciones particulares del paciente, evitando potenciales toxicidades adicionales. Asimismo, la selección de agentes de tercera y cuarta línea, como la inotuzumab-ozogamicina y la terapia CAR-T, se sustentó en la revisión crítica de la evidencia científica y en la evaluación del perfil de seguridad y eficacia, demostrando cómo el farmacéutico actúa como nexo entre la investigación y la práctica clínica.

Durante el curso del tratamiento, el farmacéutico ha desempeñado un rol fundamental en el monitoreo y la gestión de las complicaciones derivadas de las terapias avanzadas. Su participación en la identificación temprana del SLC y del SAM en el contexto de la terapia CAR-T fue crucial para la instauración oportuna de medidas como el uso de tocilizumab, dexametasona y anakinra. Este seguimiento estrecho ha permitido ajustar las intervenciones farmacoterapéuticas de forma dinámica, minimizando el riesgo de efectos adversos severos y contribuyendo a la estabilidad clínica del paciente.

Además, en el manejo del aloTPH, la contribución del farmacéutico fue indispensable para planificar y ejecutar estrategias de profilaxis tanto contra la EICR como contra infecciones oportunistas. La cuidadosa selección de agentes como ATG, tacrolimus y metotrexato, y la implementación de protocolos anti-infecciosos, evidencian cómo el farmacéutico clínico contribuye en mejorar la seguridad y la eficacia del tratamiento.

Desde una perspectiva docente, este caso destaca la relevancia de la intervención farmacéutica como pilar fundamental en la gestión multidisciplinaria de la LLA. La capacidad de evaluar críticamente las opciones terapéuticas, justificar el uso de nuevas estrategias (como la terapia CAR-T) y monitorizar la respuesta y las complicaciones, abre líneas de investigación que podrían explorar la optimización de la farmacoterapia en contextos de alta complejidad. Asimismo, enfatiza la necesidad de continuar formándose en terapias avanzadas y en la integración de la farmacología clínica en los protocolos oncológicos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la participación activa del farmacéutico clínico en este caso no solo ha permitido resolver problemas terapéuticos complejos, sino que también ha contribuido a mejorar los resultados clínicos del paciente. Este enfoque colaborativo y basado en la evidencia subraya el valor del farmacéutico en la práctica clínica y abre la puerta a futuras investigaciones orientadas a personalizar y optimizar el manejo de la LLA y otras neoplasias hematológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1030-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60457-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60457-2). PMID: 18358930.
2. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Aug;23(4):655-74. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>. PMID: 19577163.
3. Barboza-Zanetti MO, Barboza-Zanetti AC, Rodrigues-Abjaude SA, Pinto-Simões B, Leira-Pereira LR. Clinical pharmacists' contributions to hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019;25(2):423-433. <https://doi.org/10.1177/1078155218782372> Langebrake C, Admiraal R, van Maarseveen E, Bonnin A, Bauters T. Consensus recommendations for the role and competencies of the EBMT clinical pharmacist and clinical pharmacologist involved in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):62-69. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0538-9>
4. Fernandez-Llamazares CM, Calleja-Hernández MÁ, Manrique-Rodríguez S, Pérez-Sanz C, Durán-García E, Sanjurjo-Sáez M. Prescribing errors intercepted by clinical pharmacists in paediatrics and obstetrics in a tertiary hospital in Spain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1339-1345. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1257-y>
5. Zanetti MOB, Rodrigues JPV, Varallo FR, Cunha RLG, Simões BP, Pereira LRL. Impact of the insertion of the clinical pharmacist in the Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation team. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023;29(2):375-385. <https://doi.org/10.1177/10781552211073797>
6. Barboza-Zanetti MO, Barboza-Zanetti AC, Rodrigues-Abjaude SA, Pinto-Simões B, Leira-Pereira LR. Clinical pharmacists' contributions to hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019;25(2):423-433. <https://doi.org/10.1177/1078155218782372>

QUE ALGUIEN CONTROLE ESTE BROTE

Helena Suñer Barriga, David Pascual Carbonell
Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

Revisora:

Pilar López Broseta
Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa. Adaptación de: Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. *Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease*. Can J Gastroenterol. 2005;19 (Suppl A): 5-36.

Extensión (E)	Descripción
E1) Proctitis ulcerosa	Inflamación limitada al recto (sin superar la unión recto-sigmoidea).
E2) Colitis izquierda	Inflamación que afecta el colon izquierdo (sin superar el ángulo esplénico).
E3) Colitis extensa (pancolitis)	Inflamación que supera el ángulo esplénico, extendiéndose más ampliamente.
Gravedad (S)	Síntomas y criterios
S0) Colitis en remisión	No hay síntomas de la enfermedad.
S1) Colitis leve	≤ 4 deposiciones diarias con sangre. Sin fiebre, leucocitosis, taquicardia ni anemia.
S2) Colitis moderada	Síntomas intermedios entre leve y grave. Signos sistémicos leves (ver Índice de Truelove-Witts).
S3) Colitis grave	≥ 6 deposiciones diarias con sangre. Puede haber fiebre (>37,5°C), taquicardia (>90 l.p.m.), anemia (Hb <10,5 g/dl) o VSG elevada (>30 mm/h). Posible toxicidad sistémica

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica que afecta a la mucosa del colon, caracterizada por brotes de actividad y periodos de remisión. Su extensión y gravedad son variables y tienen importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. La Clasificación de Montreal

determina la localización de la enfermedad y el Índice de True-love-Witts evalúa su gravedad, clasificando la CU en inactiva, leve, moderada o grave (tabla 1).

Las manifestaciones clínicas pueden ser tanto intestinales como extraintestinales. De las intestinales las más frecuentes son diarrea, sangrado rectal, incontinencia fecal y náuseas, mientras que en las extraintestinales destacan la artropatía axial y/o periférica, la osteoporosis, uveítis, el eritema nodoso, alteraciones hepato-biliares y los fenómenos tromboembólicos.

La endoscopia es el método diagnóstico de elección, permitiendo determinar la extensión y gravedad de la enfermedad, monitorizar la respuesta terapéutica y detectar displasia. También se utilizan parámetros bioquímicos como la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina, aunque son pruebas diagnósticas inespecíficas.

Para cuantificar la gravedad se utilizan los índices de actividad y respuesta. El más utilizado es el índice de Actividad de la Clínica Mayo que mide la respuesta clínica y endoscópica. Los criterios de respuesta se basan en el Tercer Consenso Europeo Basado en la Evidencia (ECCO), considerando remisión cuando, en la escala Índice de actividad de la Clínica Mayo, el UCDAI es ≤ 2 sin ningún subscore >1 y recaída cuando hay empeoramiento de los síntomas tras la remisión, con sangrado rectal y aumento de la frecuencia deposicional. Hablamos de enfermedad grave si UCDAI >9 .



Figura 1. Esquema de tratamiento de los brotes y el mantenimiento de la colitis ulcerosa. Elaboración propia.

El tratamiento de la CU varía en cada paciente según las características individuales, las propias de su enfermedad,

la gravedad del brote y la respuesta o efectos secundarios a los tratamientos previos. El esquema de tratamiento es el siguiente (figura 1):

Los fármacos de primera línea incluyen aminosalicilatos, corticoides e inmunomoduladores, con opciones tópicas para casos específicos. Los tratamientos biológicos y pequeñas moléculas, como anti-TNF, anti-integrina, anti-IL e inhibidores de JAK (iJAK), se utilizan en segunda línea en casos de CU moderada a grave con fracaso al tratamiento convencional. Estos tratamientos tienen como objetivo tratar distintas vías inflamatorias que puedan reducir los síntomas asociados a la enfermedad, requieren seguimiento y están sujetos a restricciones de uso y financiación.

Actualmente, tienen indicación para la CU: infliximab, adalimumab (ADA) y golimumab que actúan bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa; Vedolizumab (VDZ), un anti-integrina que bloquea la proteína $\alpha 4\beta 7$ en los linfocitos; Ustekinumab (UST) inhibe las interleucinas IL-12 y 23 modulando la respuesta inmune; y tofacitinib, filgotinib y upadacitinib (iJAK) que bloquean las vías de señalización intracelular.

Pese al gran arsenal terapéutico del que disponemos, hasta un 30-40% de pacientes no responderán inicialmente a los tratamientos biológicos anti-TNF (fracaso primario) y otros presentarán pérdida de eficacia al tratamiento (fracaso secundario), intolerancia o eventos adversos que obligarán a cambiar de línea terapéutica. Esto remarca la necesidad de nuevos fármacos con mecanismos de acción diferente.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 62 años diagnosticada de CU grave de difícil manejo, en seguimiento por Farmacia y Digestivo desde su debut en 2019. Su evolución ha estado marcada por múltiples brotes y un manejo terapéutico complejo debido a la ineficacia o toxicidad de los tratamientos empleados. Entre sus antecedentes relevantes, destaca una prima hermana con enfermedad de Crohn, osteoporosis en seguimiento por Reumatología, hipertensión arterial, divertículos, pólipos de colon, probable tuberculosis pulmonar en la infancia y anemia ferropénica secundaria a la CU.

El primer episodio ocurrió en mayo de 2019, cuando se le diagnosticó CU E2 (UCDAI 3) tras un ingreso hospitalario. Fue dada de alta con tratamiento basado en corticoides orales en pauta descendente, mesalazina oral y rectal, y suplementos de calcio. Durante los años 2020 y 2021, la evolución fue relativamente estable, controlando los brotes con tandas de corticoides y en seguimiento mediante colonoscopias y análisis de calprotectina fecal. Sin embargo, en mayo de 2021, presentó un segundo brote grave que requirió ingreso hospitalario, momento en el que se añadió azatioprina 150 mg/día oral al tratamiento. No obstante, este fármaco tuvo que ser suspendido tras un mes debido a toxicidad medular (anemia, leucopenia y neutropenia) y un episodio de COVID-19 grave.

Consecuentemente, en marzo de 2022, tras evaluación por la comisión de medicamentos de dispensación ambulatoria (MHDA), se decidió iniciar tratamiento con ADA. Tras tres dosis, la paciente presentó un nuevo brote moderado-grave (UCDAI 3), lo que llevó a suspender ADA por fracaso primario y a rescatarla con ciclosporina 4 mg/kg/día intravenosa. Tras su recuperación, fue dada de alta con ciclosporina 150mg/12h oral y prednisona en pauta descendente. En julio de 2022, debido a la persistencia de la actividad inflamatoria, se inició VDZ 300mg con intensificación de tratamiento tanto en la inducción (semana 0, 2 y 5) como en la fase de mantenimiento.

A pesar de ello, la paciente presentó un nuevo brote moderado corticodependiente (UCDAI 3), que nuevamente requirió ingreso hospitalario en un contexto clínico marcado por toxicidad previa a azatioprina, fallo primario a ADA y probable fallo secundario a VDZ, con niveles de calprotectina fecal elevados (2423 µg/g). Ante la complejidad del caso, se discutió con las unidades de EII de otros centros así como en nuestro comité (integrado por farmacéuticos y digestólogos) para explorar posibles alternativas terapéuticas. Entre las opciones planteadas, se consideró la posibilidad de iniciar una biterapia con fármacos biológicos, una estrategia poco frecuente en nuestro centro, pero que podría representar una alternativa viable en este caso refractario.

Tras comentar el caso y consensuar con la paciente, después de firmar el consentimiento informado de uso compasivo por

solapamiento de tratamientos biológicos, se inicia biterapia con UST intravenoso 390 mg y VDZ por dos dosis más.

Actualmente, la paciente se encuentra estable, sin nuevos brotes ni dolor abdominal. Tras la biterapia, estuvo en tratamiento con UST durante 9 meses más y en julio de 2023, por un episodio de uveítis, se realizó cambio a infliximab 120 mg subcutáneo quinzenal. Este cambio terapéutico guiado por niveles plasmáticos durante el seguimiento ha permitido un mejor control de la enfermedad con una evolución clínica favorable hasta la actualidad.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I

Paciente ingresada por un 3º brote moderado-grave de CU refractario a varios tratamientos que tras 14 días con corticoides intravenosos no responde al tratamiento.

Subjetivo

- Tercer brote de CU: malestar general, >6 deposiciones/día pastosas y sanguinolentas, náuseas, dolor abdominal.
- Falta de respuesta a tratamientos de primera línea: pentasa, mesalazina, prednisona y azatioprina.
- Fracaso primario a ADA.

Objetivo

- Calprotectina fecal 1500-2000 µg/g
- UCDAI 3
- PCR 3,1 mg/dL

Análisis

Nos encontramos ante un brote moderado-grave corticorresistente. Ante la corticorresistencia, primero se debe evaluar que no haya otra causa responsable, por ejemplo, descartar la reactivación del citomegalovirus (CMV) en la mucosa intestinal ya que provoca una clínica muy similar a la de un brote de CU y, por la naturaleza de la infección, no responde a corticoides y se debe tratar con antivirales.

Una vez establecida la corticorresistencia, existen dos alternativas terapéuticas para el control del brote grave: la monoterapia con ciclosporina intravenosa o la administración de un fármaco anti-TNFα. La ciclosporina suele ser de elección por su

rápido efecto ya que actúa directamente sobre los linfocitos T, responsables de activar la cascada inflamatoria.

Una vez alcanzada la remisión, el tratamiento de mantenimiento en los casos de corticorrefractoriedad en los que se haya inducido la remisión con ciclosporina debe iniciarse con tiopurinas.

Plan

Primero se confirmó una posible reactivación de CMV (carga viral 53.695 UI/mL) y se inició ganciclovir. Para el rescate del brote, se recomendó iniciar ciclosporina a una dosis de 2 mg/kg por peso ideal ajustado cada 12h, preparada desde el Servicio de Farmacia. La ciclosporina puede producir hipertensión, insuficiencia renal e hipertricosis, por lo que se contactó con enfermería y médico responsable para recomendar monitorización de creatinina, magnesio, tensión y transaminasas durante el tratamiento.

Se explicó también que la administración se debe realizar en perfusión lenta (de 4h) para evitar reacciones de hipersensibilidad. Además, se hizo hincapié en la administración con equipos libres de ftalatos ya que la ciclosporina contiene como excipiente aceite de ricino capaz de disolver los ftalatos pudiendo liberarlos al torrente sanguíneo de la paciente y producir hepatotoxicidad.

Asimismo, se solicitó extracción de niveles plasmáticos de ciclosporina a los 6 días del inicio del tratamiento (referencia en CU 150-250 ng/mL) y posteriormente de forma periódica hasta el momento del alta hospitalaria.

Al alta, se pautó mantenimiento con ciclosporina 150 mg/12 horas por vía oral, evitando la prescripción de azatioprina debido a su intolerancia previa. Posteriormente, se inició VDZ 300 mg/4 semanas como tratamiento de mantenimiento.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II

Debido al fallo a los tratamientos convencionales, se plantea en el comité de EII iniciar una doble terapia biológica (VDZ + UST), tratamiento poco habitual y que se plantea como caso excepcional en nuestro centro.

Subjetivo

- Paciente ingresada en un cuarto brote moderado cortico-dependiente. Mal estado general, dolor abdominal con 6 deposiciones/día de consistencia variable y sanguinolentas.
- Fallo a ADA y probable fallo a VDZ.

Objetivo

- Calprotectina fecal 2425 µg/g
- UCDAI 3
- PCR 3,0 mg/dL
- Niveles de ADA en suero <1,3 µg/mL
- Anticuerpos anti-adalimumab <3,12 kint.u./L

Análisis

tras el tratamiento con VDZ en pauta intensificada, nuestra paciente ingresa por un cuarto brote. El tratamiento de mantenimiento indicado en un brote moderado-corticodependiente serían las tiopurinas, descartadas en nuestro caso por antecedentes de toxicidad a azatioprina. La siguiente línea sería un anti-TNF como adalimumab, infliximab y golimumab.

Ante un fracaso terapéutico, tal como recogen las recomendaciones del Catsalut, se deberían titular niveles de anti-TNF y anticuerpos anti-fármaco, con el fin de determinar si se trata de una falta de respuesta al fármaco o bien de la diana terapéutica. La presencia de anticuerpos anti-TNF contraindica el uso de ese anti-TNF mientras que niveles bajos del fármaco no lo contraindica, sino que sugiere dosis insuficiente.

El fracaso primario a ADA considerado en nuestra paciente obliga a valorar otras alternativas terapéuticas. En caso de no respuesta o cuando están contraindicados los anti-TNF α , VDZ o UST son de elección. Cuando la paciente se considera no respondedora a ninguno de estos fármacos, los iJAK, si no existen contraindicaciones individuales, serían los fármacos indicados. En los últimos años, algunos artículos recomiendan el uso de biterapia biológica en pacientes refractarios a múltiples líneas terapéuticas.

Plan

Se realizó una búsqueda bibliográfica acerca de la biterapia biológica para evaluar su viabilidad y seguridad. Se realizó en Pubmed, donde se encontraron múltiples estudios, incluyendo casos clínicos, ensayos, metanálisis y revisiones sistemáticas. En ellos se analizaron diversas combinaciones de fármacos, entre ellas la solicitada para nuestra paciente: VDZ + UST. A partir de la literatura revisada, se concluyó que la terapia combinada presentaba un perfil de seguridad similar al de la monoterapia, sin un aumento significativo en la incidencia de efectos adversos.

Constatada la seguridad, se procedió a evaluar el caso de la paciente para determinar la idoneidad del tratamiento solicitado. En casos de falta de respuesta a anti-TNF se recomienda la extracción de niveles de fármaco y/o la titulación de anticuerpos anti-fármaco. En nuestro caso, el análisis retrospectivo mostró niveles indetectables de ADA, aunque con una titulación de anticuerpos negativa. Esto sugiere un fallo de respuesta al fármaco, pero no necesariamente a la diana terapéutica. Sin embargo, en su momento, se consideró como fracaso primario a ADA y se descartó esta diana.

Ante la aparente pérdida de respuesta a VDZ, ya administrado en pauta intensificada, los otros tratamientos disponibles serían UST y los iJAK. Estos últimos se descartaron por los factores de riesgo de la paciente: edad avanzada, antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial.

Una vez seleccionado UST como tratamiento en combinación con VDZ para la biterapia, se descartaron los factores que podrían contraindicar su uso antes de su inicio, incluyendo gestación y lactancia, presencia de infecciones activas graves y latentes como tuberculosis e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Finalmente, se inició tratamiento con UST 90 mg/4 semanas, manteniendo de manera transitoria dos dosis adicionales de VDZ como terapia concomitante para conseguir la remisión.

DISCUSIÓN

El caso presentado ilustra un desafío terapéutico significativo en el manejo de una paciente con CU grave, de difícil control y

con múltiples fallos terapéuticos a lo largo de su evolución. La necesidad de optimizar el tratamiento ha llevado a la exploración de opciones menos convencionales, como la biterapia biológica.

Uno de los principales retos en esta paciente ha sido la corticorretractariedad y la ausencia de respuesta a múltiples terapias convencionales y biológicas. La corticorretractariedad requiere la evaluación de causas subyacentes como infecciones concomitantes, en este caso, la reactivación del CMV, lo que resalta la importancia del cribado adecuado en estos pacientes. Tras el tratamiento antiviral, la paciente requirió rescate con ciclosporina, un inmunosupresor con eficacia demostrada en CU corticorretractariente. Sin embargo, su perfil de efectos adversos y la necesidad de monitorización frecuente complican su uso a largo plazo.

Posteriormente, experimentó un cuarto brote en un contexto de corticodependencia y respuesta insuficiente a VDZ. En estos casos, la guía terapéutica indica el cambio de diana, dado el antecedente de fracaso a anti-TNF. La selección entre UST y los iJAK debe basarse en el perfil de seguridad individual, lo que en este caso llevó a descartar los iJAK debido a los factores de riesgo cardiovascular y tromboembólico de la paciente.

Ante la falta de opciones terapéuticas efectivas en monoterapia, la evidencia emergente sobre la doble terapia biológica en EII refractaria se consideró una estrategia viable. La combinación de VDZ y UST se basa en la acción sinérgica de sus mecanismos: VDZ bloquea la migración de linfocitos al intestino mediante la inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 7$, mientras que UST modula la respuesta inmune mediante la inhibición de IL-12/23. Esta estrategia podría proporcionar un control inflamatorio más efectivo en enfermedad refractaria.

La decisión de implementar la biterapia en esta paciente se tomó tras una revisión exhaustiva de la literatura y la discusión en comité de EII. Si bien la experiencia con esta estrategia es limitada, los datos disponibles sugieren que podría ser segura y efectiva en casos seleccionados. La evolución favorable de la paciente hasta el momento refuerza la necesidad de continuar explorando este enfoque en contextos de refractariedad severa.

Finalmente, este caso destaca la importancia de la toma de decisiones multidisciplinaria en el manejo de pacientes con CU grave. La colaboración entre gastroenterología y farmacia hospitalaria ha sido clave para optimizar el tratamiento y minimizar

los riesgos. La monitorización de niveles de fármacos, el cribado de infecciones y la evaluación periódica de la respuesta terapéutica continúan siendo pilares fundamentales en el seguimiento de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

En conclusión, este caso resalta la complejidad del manejo de la CU grave refractaria y la necesidad de estrategias terapéuticas innovadoras. La biterapia biológica podría representar una alternativa viable, aunque se requieren estudios adicionales para consolidar su rol en la práctica clínica. La experiencia acumulada en estos casos podría ayudar a definir mejor los perfiles de pacientes que más se benefician de esta estrategia y contribuir a futuras guías de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCormack MD, Wahedna NA, Aldulaimi D, Hawker P. Emerging role of dual biologic therapy for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases.* 2023 ;11(12):2621-30.
2. Goessens L, Colomel J, Outtier A, Ferrante M, Sabino J, Judge C, et al. Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: A European retrospective observational study. *UEG Journal.* 2021;9(10):1136-47.
3. Wlazło M, Kierkuś J. Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *JCM.* 2022;11(7):2004.
4. Abdullah I, AlMojil K, Shehab M. Effectiveness of Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Achieving Endoscopic Remission in Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Diseases.* 2022;10(4):102.
5. Liu EY, Loomes DE. Ustekinumab and Vedolizumab Dual Biologic Therapy in the Treatment of Crohn's Disease. *Case Reports in Medicine.* 2017;2017:1-2.
6. Ahmed W, Galati J, Kumar A, Christos PJ, Longman R, Lukin DJ, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022;20(3):e361-79.
7. Guía de práctica farmacéutica en enfermedad inflamatoria intestinal. SEFH; 2022. 95 p.
8. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterología y Hepatología.* 2020 ;43:1-57.
9. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología.* 2018;41(8):514-29.
10. Beltrán B, Sáez-González E, Mateos B, Moret I. Enfermedad inflamatoria del tracto intestinal. Colitis ulcerosa. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2020;13(11):591-602.

DISELECTROLITEMIAS PERSISTENTES EN NEONATO INDUCIDAS POR ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Adrian Puertas Sanjuan y Javier Gómez Alonso
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Revisor

Carlos Javier Parramón-Teixidó
Hospital Universitari Vall d'Hebron

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas representan una causa importante de morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer. La candidiasis neonatal es una de las infecciones fúngicas más comunes en unidades de cuidados intensivos neonatales, con una incidencia estimada de 18,8 por 1.000 nacidos vivos con peso inferior a 1.000 gramos. En estos pacientes, la infección del sistema nervioso central (SNC) es una complicación grave que requiere tratamiento antifúngico eficaz con adecuada penetración en líquido cefalorraquídeo (LCR). La anfotericina B desoxicolato (AMF-D) ha sido históricamente el tratamiento de elección para infecciones fúngicas invasivas con afectación del SNC. No obstante, su uso se ha visto limitado por su elevada nefrotoxicidad. Por esta razón, las formulaciones liposomales de anfotericina B (AMF-L) han sustituido progresivamente a AMF-D en la práctica clínica, al ofrecer un perfil de seguridad más favorable y menor toxicidad renal (1-2).

A pesar de su menor toxicidad glomerular, AMF-L se ha asociado con hipokalemia como efecto adverso frecuente, con incidencias reportadas entre el 36-53%, que en la mayoría de los casos se resuelven tras la suspensión del fármaco. Sin embargo, la evolución de estas alteraciones en neonatos prematuros no ha sido ampliamente estudiada (1,3,4).

Presentamos el caso de un neonato extremadamente prematuro de 25 semanas de gestación y un peso de 680 gramos que, tras el tratamiento con AMF-L intravenoso (IV) e intratecal AMF-D por una infección del SNC por *Candida albicans*, desarrolló una diselectrolitemia grave y persistente. La relevancia de este caso radica en la prolongada duración de la alteración electrolítica, incluso después de la retirada del tratamiento antifúngico.

EXPOSICIÓN DEL CASO

(S): Datos subjetivos

Información inicial del paciente, síntomas, observaciones clínicas.

Recién nacido pretérmino de **25 semanas de gestación, peso de 680 g al nacer.**

- Al nacimiento presenta enfermedad de membrana hialina grave, requiriendo administración de surfactante, ventilación mecánica de alta frecuencia y soporte vasoactivo.
- +2-3 días de vida (ddv): hemorragia intraventricular con progresión a dilatación ventricular, requiriendo drenaje ventricular externo (DVE) a los 10 ddv.
- Primer mes de vida: hiponatremia leve, con función renal y otros electrolitos dentro de los valores normales para su edad gestacional.

(O): Datos objetivos

Signos clínicos, pruebas de laboratorio, imágenes, cultivos.

Episodio infeccioso

1. +29 ddv:
 - a. Se obtiene cultivo positivo para *Candida albicans* en LCR a través del DVE, y confirmado en un segundo cultivo.
 - b. Hemocultivo negativo.
2. +32 ddv: se inicia tratamiento con AMF-L (5 mg/kg) IV y se retira el DVE.
3. +34 ddv: hiponatremia grave con valores de Na⁺ entre 117-119 mmol/L

- a. Corrección IV con 9 mEq/kg/día.
4. +36 ddv: empeoramiento clínico con hallazgos compatibles con posible tubulopatía proximal con proteinuria y con: hipokalemia (K^+ 2.8 mmol/L, valor de referencia (VR): 3.5–5.1), hipomagnesemia (Mg^+ 1.8 mg/dL, VR: 1.8–2.6) e hiponatremia persistente (Na^+ 131 mmol/L, VR: 136–146).
 - a. Reposición de electrolitos con suero glucosalino al 5% a 100 ml/kg/día, sodio (5 mEq/kg/día), potasio (2 mEq/kg/día) y magnesio (0.3 mEq/kg/día).
5. +39 y 40 ddv: K^+ 2.5 y 3.1 mmol/L, respectivamente.
6. +40 ddv: se inicia AMF-D intratecal (25 mcg cada 72 h) por persistencia de levaduras en LCR tras colocación de un nuevo DVE.

(A) Evaluación

Diagnóstico diferencial, causas posibles, análisis de problemas activos.

1. Hiponatremia neonatal (hipovolémica, hipervolémica o euvolémica) (5)
 - Posibilidad de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) SIADH, (el cual puede estar asociado a hemorragia intracraneal e infecciones del SNC, ambas presentes en este paciente.
 - Estrategia adoptada:
 - Posibilidad de pérdida de sodio secundaria a hemorragia intracraneal debido a SIADH.
 - Actitud expectante ante diuresis adecuada y ausencia de síntomas graves, con corrección prudente de electrolitos.
 - Tratamiento: glucosado 5% o suero fisiológico al 0,9% IV con reposición de sodio.
2. Tubulopatía proximal (Síndrome de Fanconi) con proteinuria y glucosuria: se realiza una revisión exhaustiva de las posibles causas de las diselectrolitemias teniendo en cuenta las patologías que pueden derivar en afectaciones a este nivel (6-11).
 - Formas congénitas de tubulopatía proximal

- Cistinosis: Descartada.
 - Ausencia de depósitos de cristales corneales (criterio diagnóstico).
 - No hay daño renal ni hepatomegalia.
 - Inicio de la enfermedad típicamente más tardío.

- Galactosemia: Descartada.
 - Cribado neonatal negativo.

- Tirosinemia, intolerancia a la fructosa, enfermedad de Wilson, glucogenosis, intoxicación por metales pesados y glucoglicinuria.
 - No hay evidencia clínica o de laboratorio que sugiera estas patologías.

- Se llevan a cabo pruebas complementarias para descartar posibles patologías subyacentes.
 - Ecografía renal: riñones con estructura normal.
 - Se descarta la presencia de nefrocalcinosis.
 - Función glomerular preservada en todo momento.
 - No hipercalciuria, y los niveles de calcio se mantuvieron estables sin suplementación.

- Tubulopatía proximal secundaria inducida por fármacos: Nos centramos en esta posibilidad.

(P) Plan

Decisiones tomadas, tratamiento, seguimiento.

1. Revisión del plan farmacoterapéutico, se descartan otros fármacos y se realiza un algoritmo de Naranjo (12) para evaluar la posible atribución de la tubulopatía proximal al tratamiento con AMF-L.
 - a. Puntuación de 3 = posiblemente relacionado. (Tabla 1)
2. Revisión de bibliografía existente sobre este problema de salud relacionado con los medicamentos en esta población (neonatos).

3. +48 ddv: se suspendió el tratamiento con AMF-L IV y AMF-D intratecal (tras 16 y 7 días de tratamiento, respectivamente) y se secuenció a fluconazol por buena evolución clínica y cultivos negativos de LCR.
4. Persistencia de alteraciones hidroelectrolíticas tras suspensión de AMF-L IV (Figura 1):
 - +53 ddv: estudio de iones en orina: pérdidas renales de electrolitos, proteinuria e hipofosfatemia (P^+ 3.0 mg/dL, VR: 4.8-7.2).
 - +60 ddv: Tendencia a edematización con hiponatremia hipoosmolar (124 mmol/L) e hipokalemia (2.4 mmol/L).
 - +66 ddv: Persistencia de hipokalemia (3.1 mmol/L).
 - +115 ddv: Persistencia de tubulopatía proximal con glucosuria, proteinuria tubular y pérdidas de sodio y fósforo.
 - Requiere suplementación con sodio oral (5 mEq/kg/día) y fosfato (2 mEq/kg/día).
 - Finalmente, ante buena evolución clínica se opta por seguimiento estrecho del paciente con un estudio completo de orina cada 2 semanas, bioquímica sanguínea y gasometría.

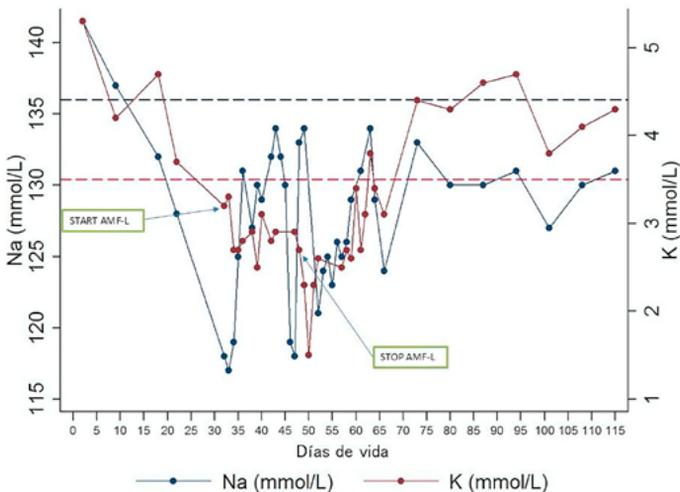


Figura 1: Evolución del potasio y sodio en el tiempo.

Tabla 1. Algoritmo de naranjo (12).

ALGORITMO DE NARANJO	SI	NO	DESC./NA
¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el placebo?	-1	+1	0
¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis del fármaco o menos severa cuando se disminuyó la dosis del fármaco?	+1	0	0
¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo fármaco o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
PUNTUACIÓN TOTAL	+3		

DISCUSIÓN:

El caso mencionado, es especialmente relevante porque, si bien se han descrito alteraciones electrolíticas transitorias aso-

ciadas a AMF-L en adultos y pacientes pediátricos, no existen reportes previos en neonatos prematuros en los que estas alteraciones persistan durante un período prolongado tras la suspensión del fármaco. En estudios previos, como el de Usami et al. (1), las alteraciones hidroelectrolíticas se resolvieron en 2-3 días tras la retirada de AMF-L, mientras que en el de Yamazaki et al. (13), la hipokalemia persistió a largo plazo. No obstante, el perfil de los pacientes en estos estudios es completamente diferente al de nuestro caso, lo que sugiere que factores propios del neonato prematuro (como la inmadurez tubular) podrían influir en la duración y gravedad de la toxicidad renal (6). Además, cabe destacar la posibilidad de que un posible SIADH pudiera empeorar la hiponatremia que el paciente presentó (5).

Las principales acciones llevadas a cabo por el farmacéutico clínico fueron:

- Revisión bibliográfica de los efectos adversos de AMF-L en neonatos y comparación con estudios en otras poblaciones.
- Revisión detallada de la medicación del paciente, identificando AMF-L como posible agente causal de la alteración electrolítica persistente.
- Aplicación del algoritmo de Naranjo, lo que permitió clasificar la relación entre AMF-L y la tubulopatía como posiblemente relacionada.
- Colaboración en la optimización del tratamiento electrolítico, asegurando una reposición adecuada de sodio, potasio, fósforo y magnesio según la evolución del paciente.
- Evaluación del tratamiento antifúngico, apoyando la desescalada a fluconazol para reducir la exposición a AMF-L y su potencial nefrotoxicidad.

CONCLUSIÓN:

El presente caso clínico pone de manifiesto el papel fundamental del farmacéutico clínico en la detección, análisis y seguimiento de efectos adversos en neonatos prematuros, una población especialmente vulnerable y con escasa evidencia sobre la seguridad de muchos tratamientos, y donde la prema-

turidad extrema podría haber influido en la prolongación de las alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA:

- Usami E, Kimura M, Kanematsu T, Yoshida S, Mori T, Nakashima K, et al. Evaluation of hypokalemia and potassium supplementation during administration of liposomal amphotericin B. *Exp Ther Med.* (2014) 7(4):941-6. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1534>
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* (2016) 62(4):e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- Ringdén O, Andström E, Remberger M, Svahn BM, Tollemer J. Safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) in 187 transplant recipients treated with cyclosporin. *Bone Marrow Transplant.* (1994) 14(Suppl 5):S10-4.
- Sunakawa K, Tsukimoto I, Tsunematsu Y, Honda M, Iwai N, Suzuki K, et al. Evaluation of the safety and efficacy of liposomal amphotericin B (L-AMB) in children. *J Infect Chemother.* (2012) 18(4):456-65. <https://doi.org/10.1007/s10156-011-0357-4>
- Manzanares W, Aramendi I, Langlois PL, Biestro A. Hiponatremias en el paciente neurocrítico: enfoque terapéutico basado en la evidencia actual. *Medicina Intensiva.* Ediciones Doyma, S.L. (2015) 39:234-43. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.004>
- Melgosa Hijosa M, Fons Moreno J. Enfermedades renales más frecuentes en el periodo neonatal. In: Espino Hernandez MM, Luis Yanes MI, Ordoñez Alvarez FA, Ortega Lopez PJ, Gonzalez Rodriguez JD (Coords). *Protocolos Diagnósticos y terapéuticos en nefrología pediátrica, 4.a ed.* Madrid: Protocolos AEP (2022);1:233-52.
- Andreoli SP. Kidney injury in the neonate. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology.* Neonatology questions and controversies, 2.a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders (2012). 285-303.
- Luis Yanes MI, García García PM, García Nieto V. Tubulopatías [Internet]. In: Lorenzo V, López Gómez JM, editors. *Nefrología al día*, Barcelona: Elsevier España (2022). Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/253> (Accessed December 06, 2022).
- Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, et al. Cistinosis en pacientes adolescentes y adultos: recomendaciones para la atención integral de la cistinosis. *Nefrología.* (2015) 35 (3):304-21. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.00410.1016/j.nefro.2015.05.019>
- Puentes RR, Ibáñez TS, Solar GE, Valenzuela LA, Aracena AM. Cistinosis nefropática infantil. *Rev Chil Pediatría.* (2000) 71(2):122-7. doi: 10.4067/S0370-41062000000200007. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000200007&lng=en&nrm=iso&tng=en
- Díaz Ruiz J, Córdón Martínez A, López López J, Jurado Ortiz A. Galactosemia. *An Pediatr.* (2011) 75(1):65-6. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.031>
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* (1981) 30(2):239-45. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.03110.1038/clpt.1981.154>
- Yamazaki H, Kondo T, Aoki K, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Occurrence and improvement of renal dysfunction and serum potassium abnormality during administration of liposomal amphotericin B in patients with hematological disorders: a retrospective analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (2018) 90 (2):123-31. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.03110.1016/j.diagmicrobio.2017.10.018>

MONITORIZACIÓN DE LINEZOLID EN PEDIATRÍA

Begonya García Javier, Marta Sancho Riba
Consorci Sanitari del Maresme. Hospital de Mataró

Supervisor

Verónica Aguilera Jimenez
Consorci Sanitari del Maresme. Hospital de Mataró

INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares son poco frecuentes en la edad pediátrica, pero requieren un alto índice de sospecha, debido a las complicaciones y secuelas asociadas, en caso de no instaurar un tratamiento adecuado precoz. Existen dos entidades principales, la artritis séptica y la osteomielitis. La osteomielitis es un proceso inflamatorio secundario a una infección que afecta al hueso. En algunos casos se conoce también como osteítis, y puede implicar una o diversas zonas del hueso. Las vías de contaminación más comunes incluyen la hematógena, que es predominante en niños, la inoculación directa o la propagación desde focos adyacentes, más frecuentes en adultos, y las infecciones asociadas a insuficiencia vascular, como en el caso del pie diabético.

La incidencia de las infecciones osteoarticulares es variable según el grupo de edad y los factores de riesgo, siendo superior en adultos a causa del aumento de prótesis, la esperanza de vida y las comorbilidades asociadas. En pediatría, pese a que las tasas de incidencia son menores, los niños con edades inferiores a los cinco años, tienen un riesgo elevado, especialmente en el caso de infecciones por vía hematógena.

La osteomielitis se puede clasificar en función de la temporalidad del proceso, en aguda, subaguda y crónica. Se puede clasificar también según el sistema de Cienry-Mader, teniendo en

cuenta tanto la anatomía como las características del huésped. Su presentación clínica puede variar en función de la localización de la infección y la edad del paciente. Signos locales como el eritema y la tumefacción, el dolor localizado y la limitación de la movilidad, con los síntomas clásicos que se manifiestan en la osteomielitis. La presencia de fiebre, puede acompañar a estos síntomas, pero ésta no está siempre presente.

La microbiología asociada a la osteomielitis varía. Los microorganismos más comunes son *Staphylococcus* y *Streptococcus*, pudiendo estar presentes también microorganismos gramnegativos como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas*, en pacientes con prótesis o fracturas. La identificación precoz y un tratamiento adecuado son la base del abordaje terapéutico, teniendo en cuenta los factores de riesgo y las características específicas de cada paciente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Este caso clínico describe a un niño de 14 años sin alergias conocidas a medicamentos ni hábitos tóxicos, que consulta a urgencias por limitación funcional, tumefacción y dolor en el tobillo izquierdo. Afirma no haber recibido ningún golpe, ni haber padecido ninguna torcedura. Como antecedentes destaca una caída en bicicleta hace unos días. En esta caída sufrió una herida en el antebrazo con costra y sangrado. En la analítica destaca una elevación de reactantes de fase aguda, así como de los leucocitos. Se cursan hemocultivos y cultivos del líquido articular donde se aísla *Staphylococcus aureus* meticilin resistente. Se cursa una ecografía del tobillo izquierdo que muestra abundante cantidad de líquido en el receso tibioastragalino anterior y lateral interno y un importante edema subcutáneo. Se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) que destaca un foco importante de osteomielitis a nivel del calcáneo y abundante líquido peroneoastragalino. Se diagnostica osteomielitis y se decide empezar tratamiento antibiótico.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS SEGÚN EL MÉTODO SOAP

Problemas farmacoterapéuticos identificados:

- Diagnóstico e inicio de tratamiento de la osteomielitis.
- Leucocidina de Panton-Valentine.
- Monitorización farmacocinética de linezolid.

PROBLEMA 1: DIAGNÓSTICO E INICIO DE TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS.

Subjetivo

El paciente acude a urgencias con limitación funcional, tumefacción y dolor en el tobillo izquierdo. No refiere haber padecido ninguna contusión en el tobillo. Refiere una caída en bicicleta con una herida en el antebrazo con costra y sangrado.

Objetivo

Constantes: frecuencia cardíaca 85 lpm, frecuencia respiratoria 20 rpm, SpO2 basal 98%. Temperatura axilar: 37,8°C.

Pruebas complementarias: Proteína C reactiva 26.91 mg/dL, hemoglobina 13 g/dL, leucocitos 13.020/uL, plaquetas 220.000.

Exploración: tumefacción y edema de tobillo izquierdo con movilidad pasiva y activa limitada por dolor. Flogosis de la zona del maléolo externo, con pequeña **placa** eritematosa de aproximadamente 2 cm. No se observa ninguna puerta de entrada en el tobillo.

Hemocultivos: cocos gram positivos en disposición de estafilococos.

Cultivo de líquido articular: cocos gram positivos, probable *Staphylococcus aureus* MRSA positivo.

Ecografía tobillo derecho: Abundante cantidad de líquido en el receso tibioastragalino anterior y lateral interno, con un grosor aproximado de 1 cm. Importante edema subcutáneo en todo el compartimento externo del tobillo y retropié.

RMN del tobillo y retropié pendiente, para descartar osteomielitis.

Análisis

Una vez realizada la exploración en urgencias y con los resultados de las pruebas complementarias y microbiológicas, se diagnostica osteomielitis. Por lo general, las osteomielitis suelen estar causadas por un solo microorganismo. En los adultos la infección suele localizarse en las vértebras, la sínfisis del pubis, y las articulaciones sacroilíacas y esternoclaviculares. Es más común en personas de edad avanzada, en aquellos con uso prolongado de drogas intravenosas o pacientes portadores de catéteres de larga duración. En los niños, la diseminación de la

infección a través de la sangre, generalmente ocurre en áreas donde ha habido microhemorragias debido a traumatismos. Cuando se afectan las metáfisis intraarticulares, la infección puede propagarse a la articulación.

La etiología de la osteomielitis varía según el grupo etario, debido a las diferencias en la microbiología, las condiciones subyacentes y los factores de riesgo.

En pediatría, los agentes causales predominantes dependen de la edad, siendo *S. aureus* y *S. pyogenes* los más comunes a partir de los 3 meses. En los primeros meses de vida, *S. agalactiae* y *Escherichia coli* también son agentes frecuentes.

En los adultos jóvenes sin factores de riesgo, las infecciones son típicamente causadas por *S. aureus*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, mientras que, en adultos con infecciones crónicas o prótesis, los patógenos son más variados, con una inclusión de anaerobios, *Pseudomonas* y *Escherichia coli*.

Plan

Desde urgencias se decide empezar tratamiento con Vancomicina 750mg/8h (15mg/Kg/8h) para cubrir *S. aureus* MRSA positivo. Se decide cursar ingreso para tratar la infección, descartar absceso óseo y monitorizar el tratamiento antibiótico.

PROBLEMA 2: DETECCIÓN DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILIN-RESISTENTE PORTADORA DE LEUCOCIDINA DE PANTON-VALENTINE

Subjetivo

El paciente sigue refiriendo dolor y continua con sensación de hipertermia y malestar.

Objetivo

Se retira el yeso y se objetiva edema, tumefacción y eritema. Aumento del calor local.

Cultivos del líquido sinovial: *S. aureus* MRSA positivo. Toxina Panton-Valentine positiva.

RMN: foco importante de osteomielitis a nivel del calcáneo y abundante líquido peroneoastragalino.

Análítica: PCR: 45, leucocitos: 13.33, Hb: 11.2, plaquetas 273.

Necesidad de desbridamiento para controlar el foco de la infección.

Análisis

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA) portador del gen leucocidina de Pantón Valentine (PVL+) representa entre el 2% y el 5% de las cepas, siendo responsable de infecciones graves, especialmente en piel y tejidos blandos. Este patógeno tiene un alto riesgo de complicaciones, como abscesos subperiósticos, neumonía necrotizante y osteomielitis. La leucocidina PVL contribuye a una mayor virulencia, incrementando la gravedad de las infecciones. Aunque la relación entre PVL y osteomielitis no es definitiva, los pacientes infectados por cepas PVL+ suelen experimentar más días de fiebre y complicaciones adicionales, como trombosis o infecciones crónicas. El clon USA300 es común en Estados Unidos, mientras el CC80 lo es en Europa.

El manejo clínico incluye múltiples procedimientos para controlar la infección. La medida más importante es el manejo del control del foco ya que hasta el 71% necesitará hasta 3 desbridamientos. En segundo lugar, será clave la terapia antibiótica ya que la resistencia a meticilina, la presencia de PVL puede ser un factor clave en la severidad de la enfermedad, independientemente de la resistencia antibiótica. La primera línea de tratamiento incluye clindamicina combinado con cloxacilina o vancomicina en función de la sospecha de *S. aureus* meticilina sensible o resistente, respectivamente. En infecciones graves, se utilizan alternativas como linezolid o cotrimoxazol combinado con rifampicina. En estas combinaciones, clindamicina, linezolid y rifampicina, son los antimicrobianos con acción anti-toxina PVL.

Plan

Debido a la severidad de la infección y a los resultados obtenidos, se inicia tratamiento con linezolid 600mg/12h intravenoso. A las dos semanas, se decide añadir rifampicina para asegurar la eficacia terapéutica. Una vez completados los 50 días desde el inicio del tratamiento y al objetivar una notable mejoría clínica, se decide dar el alta hospitalaria. En sesión de infecciosas, se acuerda continuar el tratamiento ambulatorio con levofloxa-

cino 750mg/24h y rifampicina 600mg/ 24h. La duración del tratamiento será de 3-6 meses en función de la evolución clínica.

PROBLEMA 3: MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE LINEZOLID

Subjetivo

Pese al tratamiento antimicrobiano dirigido, el paciente sigue refiriendo dolor y continua con sensación de hipertermia y malestar.

Objetivo

AS (día +5 tras inicio de linezolid, concentración plasmática predosis): 0,9 mg/L

Análisis

Linezolid es un antibiótico sintético perteneciente a las oxazolidinonas. Inhibe selectivamente la síntesis de las proteínas bacterianas a través de un mecanismo de acción específico, inhibiendo de este modo el proceso de traducción. Su espectro incluye patógenos Gram positivos resistentes a betalactámicos y glucopéptidos, como el *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA). En adultos se administra en dosis de 600mg cada 12 horas, tanto por vía oral como intravenosa, y está indicado para infecciones como neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Está disponible en comprimidos, granulados para suspensión oral y perfusión intravenosa.

Entre los efectos adversos destacan la toxicidad hematológica (trombopenia y anemia), neuropatía óptica y acidosis láctica. Su absorción es rápida y completa, distribuyéndose ampliamente en el cuerpo, con un volumen de distribución de 0.7L/Kg. Se metaboliza por oxidación y se elimina un 35% por vía renal, con una semivida de 5-7 horas y un efecto post-antibiótico de 3-4 horas.

Se recomienda monitorización farmacocinética debido a la variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas con la dosis estándar de linezolid.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, hay un riesgo mayor de mielotoxicidad, y en pacientes críticos, la dosis están-

dar puede ser subóptima. En pacientes pediátricos menores de 12 años, también se observa gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas. El objetivo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) es una AUC_{24h}/CMI de 80-120 mg·h/L y una concentración mínima de 2-8 mg/L. Linezolid puede interactuar con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y ciertos anti-depresivos, lo que puede requerir ajustes de dosis.

Su actividad antibacteriana es tiempo-dependiente, y el objetivo PK/PD es mantener las concentraciones plasmáticas por encima de la CMI del patógeno ($T > CMI$).

La extracción debe realizarse a los 3-5 días de iniciar el tratamiento, para asegurar que nos encontramos en estado estacionario. Se monitorizan las concentraciones valle, 30 minutos antes o inmediatamente antes de la administración de la dosis de la mañana de linezolid.

Plan

Al iniciar el tratamiento con linezolid, se decide monitorizar las concentraciones plasmáticas. Tras la primera determinación de niveles, se observa que están por debajo del límite inferior. Se aumenta la dosis de linezolid a 600mg/8 horas. Se vuelven a realizar niveles a los 3 días. Esta vez están dentro del rango (2-8 mg/mL), por lo que se decide mantener las dosis. Se mantiene la misma dosis hasta que dos determinaciones después, las concentraciones plasmáticas superan el límite superior. Se modifica entonces la dosis de linezolid a 600mg/12h. Se mantiene el tratamiento hasta el alta del paciente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La osteomielitis, causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y la detección de la toxina de Panton Valentine, se asocian con infecciones graves y un potencial riesgo para causar daño en los huesos y tejidos circundantes. La resistencia a los antibióticos es un factor de elevada relevancia en nuestro caso, lo que requiere un tratamiento adecuado con antibióticos específicos y un enfoque multidisciplinario que involucre cirugía para realizar desbridamientos.

Staphylococcus aureus es un patógeno agresivo, por lo que la evolución clínica se debe monitorizar de cerca. Se deben ajustar

las dosis según la respuesta del paciente, sus características fisiopatológicas y los resultados analíticos de las concentraciones plasmáticas del fármaco. La presencia de la toxina Pantón-Valentine requiere un manejo rápido y adecuado para evitar complicaciones graves, como la sepsis o la pérdida de función de la zona afectada.

Este caso destaca la importancia de la intervención del farmacéutico hospitalario en las sesiones multidisciplinarias, donde puede participar en la toma de decisiones terapéuticas complejas, y con la ayuda de la revisión de la literatura, optimizar la terapia antibiótica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL: Pantón-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics*. 2006, 117: 433-440. 10.1542/peds.2005-0566.
2. Sdougkos G, Chini V, Papanastasiou DA, Christodoulou G, Tagaris G, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Pantón-Valentine leukocidin as a cause of acute osteomyelitis in children. *ClinMicrobiolInfect*. 2007, 13: 651-654. 10.1111/j.1469-0691.2007.01713.x.
3. Holmes A, Ganner M, McGuane S, Pitt TL, Cookson BD, Kearns AM: *Staphylococcus aureus* isolates carrying Pantón-Valentine leukocidin genes in England and Wales: frequency, characterization, and association with clinical disease. *J Clin Microbiol*. 2005, 43: 2384-2390. 10.1128/JCM.43.5.2384-2390.2005.
4. Epidemiología y forma de presentación clínica de las infecciones originadas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina productor de leucocidina de Pantón-Valentine N. Cobos-Trigueros, et al *RevEspQuimioter* 2010;23(2):93-99
5. Pragmatic management of Pantón-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. Y. Gillet et al. / *InternationalJournal of Antimicrobial Agents* 38 (2011) 457-464
6. Lin B, et al (2022) Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front.Public Health* 10:967311. doi: 10.3389/fpubh.2022.967311
7. Sasaki T, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect,Thrombocytopenia, in Japanese Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):1867-73.

MANEJO DE UN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A VIH

Nerea Lucas Irazo, Íñigo González Caballero
Hospital Universitario de Bellvitge.

Revisora

Marta Alonso Moreno
Hospital Universitario de Bellvitge.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un trastorno progresivo caracterizado por un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 20 mmHg en reposo medida por cateterismo cardíaco derecho (CCD).

Su fisiopatología involucra vasoconstricción y remodelado de las pequeñas arterias pulmonares (engrosamiento de sus paredes y reducción de su luz), lo que aumenta la resistencia vascular pulmonar y obliga al ventrículo derecho a un mayor esfuerzo. Con el tiempo, esta sobrecarga del corazón derecho puede llevar a insuficiencia cardíaca derecha. Según la Guía ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, podemos clasificar la misma en cinco grupos según su etiología. El Grupo I, HAP precapilar o arterial, incluye la HAP idiopática, hereditaria y las formas asociadas a enfermedades sistémicas, a hipertensión portal, al uso de fármacos o tóxicos, y a infecciones, como el VIH. Los grupos II a V corresponden a hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías izquierdas, enfermedades pulmonares crónicas/hipoxia, tromboembolia pulmonar crónica y causas multifactoriales.

En pacientes con VIH, la HAP (Grupo I) es una complicación infrecuente, pero de gran relevancia clínica. Se estima una prevalencia de alrededor del 0,5% en la población con VIH, cifra

significativamente más alta que en la población general. El mecanismo fisiopatológico de la HAP asociada al VIH no está completamente esclarecido. Se postula que proteínas virales (Nef, Tat), la activación inmunitaria crónica, co-infecciones (como hepatitis virales) y factores de riesgo concurrentes (como el consumo de drogas intravenosas) contribuyen al daño endotelial y al remodelado vascular pulmonar. Clínicamente, los pacientes con VIH y HAP suelen presentar disnea progresiva, fatiga y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La presencia de HAP agrava notablemente el pronóstico de estos pacientes. Si bien el tratamiento antirretroviral eficaz y las terapias específicas para la HAP han mejorado la supervivencia, la mortalidad sigue siendo elevada (1),(2).

El caso clínico desarrollado a continuación trata de una paciente con infección por VIH de corta evolución que es diagnosticada de hipertensión arterial pulmonar tipo 1 asociada VIH tras acudir a urgencias por un cuadro insidioso de disnea progresiva de 2-3 meses de evolución.

En este contexto, el farmacéutico hospitalario desempeña un papel clave en el manejo farmacoterapéutico de estos pacientes altamente complejos. La monitorización de los efectos adversos derivados tanto del tratamiento antirretroviral como de las terapias específicas para la HAP es fundamental para minimizar toxicidades y optimizar la tolerancia a la medicación. Asimismo, es clave la monitorización de posibles interacciones farmacológicas entre los diversos grupos farmacológicos, que podrían conllevar tanto un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento como, por el contrario, una disminución del efecto del mismo. Además, el farmacéutico hospitalario juega un papel esencial en el seguimiento de la adherencia terapéutica, proporcionando educación al paciente sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento y realizando seguimientos estrechos para garantizar su eficacia. La colaboración estrecha con el equipo multidisciplinario permite la individualización del tratamiento y la optimización de resultados clínicos, impactando directamente en la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes.

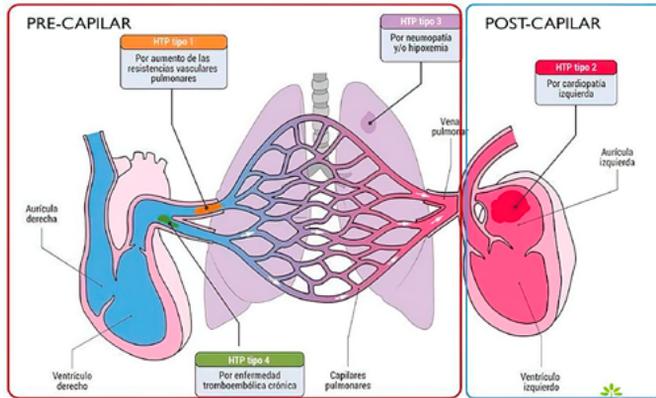


Figura 1. Clasificación fisiopatológica de la hipertensión arterial pulmonar

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 50 años, fumadora social hasta 2008, sin alergias medicamentosas conocidas. Antecedentes de carcinoma in situ de cuello uterino, cólicos nefríticos de repetición sin complicaciones nefrológicas derivadas. Diagnosticada de infección VIH en enero de 2010 con carga viral importante (60.000 copias) e inmunodeficiencia moderada (linfocitos CD4: 496/ul). Inicia tratamiento antirretroviral (TAR) con abacavir 600 mg/24h, lamivudina 300 mg/24h y nevirapina 200 mg/12h.

A los dos meses del diagnóstico la paciente acude al servicio de Urgencias de nuestro centro por un cuadro clínico insidioso de disnea progresiva de 2-3 meses de evolución que llega a ser de reposo y le condiciona dificultad para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).

Se procede al ingreso hospitalario de la paciente para la realización de estudio clínico y diagnóstico. Se efectúan las pertinentes pruebas diagnósticas como un cateterismo cardíaco derecho y una ecografía cardíaca transtorácica, además de otra serie de test complementarios, (test de vasorreactividad, test de la marcha, niveles sanguíneos de proBNP (péptido natriurético B) entre otros), y se concluye que el paciente presenta una

Hipertensión Arterial Pulmonar precapilar tipo I asociada a la infección por VIH.

La paciente se deriva a la Unidad de HAP dependiente del Servicio de Neumología para tratamiento y control definitivo: Se realiza estratificación del riesgo de la de acuerdo con la nueva guía de la ESC, y se concluye que la paciente presenta un riesgo intermedio. Siguiendo el algoritmo de tratamiento de la guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar, se indica tratamiento con sildenafilo 20 mg/8h (inhibidor de la fosfodiesterasa 5) y bosentan 62.5 mg/12h (antagonista de receptores de la endotelina).

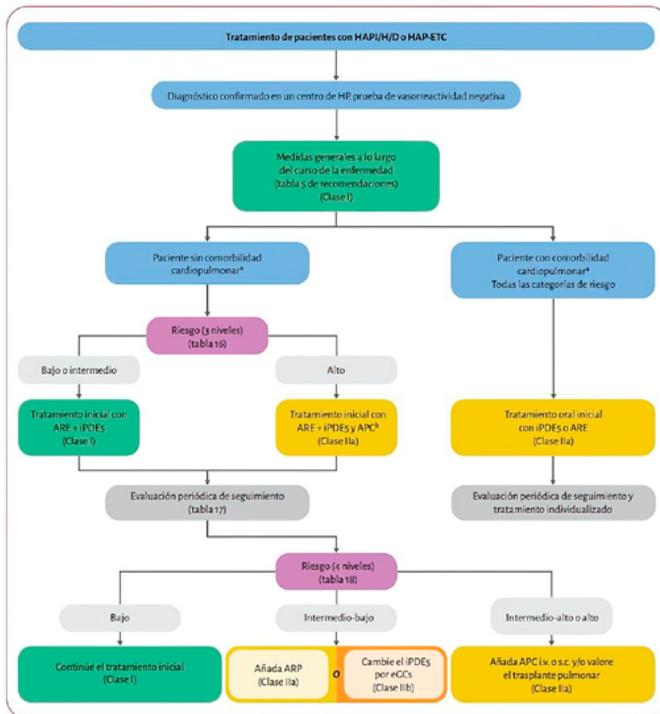


Figura 2. Algoritmo de tratamiento en pacientes con hipertensión arterial pulmonar según la guía de la Sociedad Española de Cardiología.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1. REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON TAR.

Subjetivo

Durante el ingreso hospitalario, tras la instauración del tratamiento contra la HAP (sildenafil 20 mg/8h y bosentan 62.5 mg/12h), la paciente refiere fatiga e hinchazón en extremidades inferiores.

Objetivo

- Se objetiva anemia progresiva en analítica Hb 137-132-128-120-94-85 g/L.
- Edema blando/depresible con signo de Godet positivo en tobillos y piernas.
- Signos de daño hepático con incremento de transaminasas en analítica.

Análisis

Se identifica una posible reacción adversa multifactorial relacionada con la combinación de bosentan y nevirapina, ambos asociados a hepatotoxicidad. La anemia es un efecto secundario frecuente del bosentan (3), mientras que la retención de líquidos podría estar vinculada tanto a la disfunción endotelial subyacente como a la administración del fármaco. La insuficiencia cardíaca derecha se asocia con la retención sistémica de fluidos, flujo sanguíneo renal reducido y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Existen diversas clasificaciones del SN. Según la etiología, se puede clasificar en SN primario (idiopático, congénito (manifestación < 6 meses nacimiento) o genético) o secundario a otra patología como puede ser glomerulonefritis, enfermedades sistémicas, víricas, parasitarias, neoplasias o debido a fármacos.

Plan

- Desde el servicio de Farmacia Hospitalaria se consensúa con el equipo médico la suspensión de nevirapina y su sustitución por raltegravir, debido a su menor hepatotoxicidad en combinación con bosentan. Además, se detecta una interacción farmacológica entre bosentan (inductor metabólico de CYP3A4) y nevirapina, (sustrato de la

- misma enzima) lo cual podría desembocar en el incremento del aclaramiento del tratamiento antirretroviral.
- Monitorización estricta de hemoglobina y parámetros hepáticos.
 - Evaluación de la necesidad de reducir la dosis o suspender bosentan en caso de progresión de la hepatotoxicidad.
 - Coordinación con el equipo multidisciplinario para individualizar el tratamiento y optimizar la seguridad del paciente.
 - En la ecocardiografía previa al alta se observa una mejora significativa de PAPm, (presión arterial pulmonar media) de 83 mmHg al ingreso a 54 mmHg. Además de mejoría de la función del ventrículo derecho y un incremento en la TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) de 18 a 24.
 - De cara al alta se instauran una serie de medidas soporte tanto farmacológicas como no farmacológicas:
 - Medidas de soporte para el manejo del edema, incluyendo restricción de sodio e introducción de tratamiento diurético, furosemida 20 mg/12h.
 - Introducción en el plan de medicación crónico de la paciente un antagonista de vitamina K bajo estrecha supervisión del equipo de hemostasia para evitar trombosis in situ en vasculatura pulmonar.
 - Aporte de hierro oral por la anemia anteriormente reportada posiblemente relacionada con el tratamiento con bosentan + el aumento de la prevalencia de déficit de hierro en un 40-50% en pacientes con HTP.
 - Un año después del alta la paciente presenta una mejoría a nivel de PAPm, proBNP, y prueba de la marcha y solicita una simplificación de la pauta.
 - Se decide un cambio en el inhibidor de PDE-5 a tadalafilo 40 mg/24h. (Pauta más cómoda, menor interacción con bosentan y mayor selectividad por el receptor, lo que conlleva menor toxicidad oftálmica).

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2. DETERIORO FUNCIONAL COINCIDIENDO CON EMPEORAMIENTO EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.

Subjetivo

La paciente vuelve a presentar mal estado general, con disnea de moderado esfuerzo, y refiere problemas para cumplir con el plan de medicación.

Objetivo

- Aparición de edemas en extremidades inferiores.
- Aumento del grado funcional.
- Deterioro proBNP
- Empeoramiento test de la marcha.

Análisis

Desde el servicio de Farmacia se realiza un seguimiento de la adherencia según dispensaciones. Para ello se cuantifican las unidades de comprimidos o cápsulas que el paciente ha tomado entre dos citas de dispensación. Para calcular % de adherencia comparamos este valor con el nº de unidades dispensadas al paciente.

Se detecta un descenso en la adherencia del 100% al 60 % en un año. Se concluye que la paciente ha estado un total de 6 meses sin tomar bosentan y tadalafilo.

Plan

- Modificación del fármaco antagonista del receptor de endotelina para simplificar la pauta, de bosentan 125 mg/12h a ambrisentan 5 mg/24h.
- Desde el servicio de Farmacia se realiza educación sanitaria y se refuerza la importancia de la buena adherencia al tratamiento (4).
- Además, con el tratamiento con ambrisentan se pretende reducción de edemas e interacciones farmacológicas con etravirina.
- Basado en un meta-análisis 2022 (5), se evidencia que ambrisentan tiene menor riesgo de daño hepático, aunque sin una superioridad demostrada en eficacia sobre bosentan.

- Un mes después se realiza un nuevo ecocardiograma que muestra un ventrículo derecho no dilatado con contractilidad conservada. Además, se evidencia una mejora en los valores de PAPs hasta 39 mmHg
- Por tanto, ante la buena tolerancia y respuesta mostrada, se decide el aumento de dosis de ambrisentan a 10 mg según lo estipulado en ficha técnica (6).

DISCUSIÓN

En este caso resalta la complejidad del manejo de la HAP asociada al VIH y el papel clave del farmacéutico hospitalario en la optimización terapéutica. La detección temprana de efectos adversos e interacciones farmacológicas permitió ajustar el tratamiento, sustituyendo nevirapina por raltegravir para reducir la hepatotoxicidad asociada y minimizar interacciones farmacológicas.

El seguimiento de la adherencia fue determinante, detectándose una drástica disminución de la misma por parte del farmacéutico, lo que se relacionó con un franco empeoramiento clínico de nuestra paciente. La simplificación del esquema con la transición de bosentan a ambrisentan mejoró la tolerancia y redujo efectos adversos, favoreciendo el cumplimiento terapéutico. El ajuste farmacológico permitió un mejor control de la HAP, con mejoría en la PAP y parámetros ecocardiográficos.

Las intervenciones realizadas demuestran el impacto de la atención farmacéutica en la personalización del tratamiento. Este caso refuerza la importancia del trabajo multidisciplinario y subraya la necesidad de futuras investigaciones en estrategias para mejorar la adherencia y la seguridad del tratamiento en HAP asociada al VIH.

CONCLUSIÓN

El manejo de la HAP asociada al VIH ha mejorado considerablemente en los últimos años gracias a los tratamientos antirretrovirales de alta actividad y a la optimización del tratamiento específico de la HAP. Sin embargo, la patogenia de esta entidad sigue sin estar completamente esclarecida, lo que justifica la necesidad de mayor investigación.

Este caso destaca la importancia de la monitorización farmacoterapéutica y el seguimiento estrecho por parte del servicio de Farmacia para optimizar el tratamiento, minimizar efectos adversos y mejorar la adherencia. La adherencia terapéutica ha sido un factor clave, evidenciando que la descompensación clínica estuvo directamente relacionada con la falta de cumplimiento del tratamiento. La simplificación de la pauta terapéutica y la adaptación del tratamiento según la tolerancia y necesidades del paciente fueron estrategias esenciales para la mejoría clínica.

A nivel global, este caso refuerza la importancia del trabajo multidisciplinario en el tratamiento de la HAP asociada a VIH, así como la aplicación de guías clínicas actualizadas para optimizar el manejo de la enfermedad y personalizar la atención según las características de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
2. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022 Apr 12;327(14):1379-1391. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>.
3. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Ficha técnica de bosentan [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/81032/FichaTecnica_81032.html.
4. Kjellström B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, Nisell M, Näsman P, Ivarsson B. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res*. 2020 Dec 7;6(4):00299-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00299-2020>.
5. Zhao Q, Guo N, Chen J, Parks D, Tian Z. Comparative assessment of efficacy and safety of ambrisentan and bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Feb;47(2):146-156. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13481>.
6. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Ficha técnica de ambrisentan [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84716/84716_ft.pdf.

PERICARDITIS: ERRORES COMUNES EN LA VALIDACIÓN

Andrés-Joaquim Reyner Para

Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España.

Revisor:

Pablo Yanes Sánchez

Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

INTRODUCCIÓN

La pericarditis es una enfermedad cardíaca desconocida en comparación con otras como son el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardíaca o las arritmias. Sin embargo, es una patología más frecuente de lo que se pueda suponer, con una incidencia de 27,7 casos por cada 100.000 habitantes por año, siendo más frecuente en varones jóvenes⁶.

Se define como la inflamación de la doble membrana que rodea el corazón, entre las cuales se encuentra el líquido pericárdico⁸. Es una enfermedad con buen pronóstico, caracterizada por un curso benigno y autolimitado en la mayoría de casos. No obstante, puede presentar complicaciones como el taponamiento cardíaco, la pericarditis recurrente o la pericarditis constrictiva^{5, 6}.

Las causas de la pericarditis son variadas e incluyen origen microbiológico, neoplasias, procesos inflamatorios inespecíficos y enfermedades autoinmunitarias sistémicas³. Generalmente, la causa principal de pericarditis en los países desarrollados es idiopática, de origen vírico⁵, hasta un 80-85% de los casos⁶. En cambio, en los países en vías de desarrollo es la tuberculosis^{3, 6}.

A grandes rasgos, la pericarditis se puede clasificar en: crónica, cuando la evolución es superior a 3 meses con manifestaciones clínicas, y recurrente, en el caso de persistencia de los síntomas tras un periodo asintomático de 6 semanas^{2, 4}.

Cabe destacar que la pericarditis recurrente es la complicación más frecuente, afectando a 15-30% de los pacientes después de un primer episodio de pericarditis⁶ y se atribuye su etiología a tratamientos inadecuados o insuficientes, aunque no se conoce con exactitud².

Clínicamente, la pericarditis presenta pródromos con fiebre, mal estado general y mialgia, aunque no todos los pacientes presentan estas manifestaciones⁴. El síntoma principal de la pericarditis es el dolor torácico de aparición rápida, pero menos abrupta que el IAM. Es de larga duración, incluso hasta varios días, localizado en la región precordial o retroesternal y puede irradiarse al cuello, espalda, hombro y brazo izquierdo³.

El signo característico y patognomónico de la pericarditis aguda es el roce pericárdico, auscultable en el 60% de los casos. Otros síntomas comunes son la disnea, tos y astenia.

En cuanto al diagnóstico, la pericarditis aguda es un síndrome clínico que se manifiesta por dolor torácico, roce pericárdico y cambios evolutivos de la repolarización en el electrocardiograma (ECG)³. Para su diagnóstico se necesitan 2 de los siguientes criterios⁵: dolor pericárdico típico, roce pericárdico, alteraciones difusas de la repolarización en el ECG y/o derrame pericárdico significativo.

Las pruebas diagnósticas incluyen exploración física, ECG, analítica completa con reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular (VSG) y daño miocárdico (creatina quinasa y troponina), ecocardiografía y radiografía de tórax⁸.

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades como isquemia miocárdica, embolismo pulmonar, disección aórtica, neumonía o patologías benignas como el reflujo gastroesofágico o dolor musculoesquelético⁶. En la práctica, el diagnóstico de pericarditis es por exclusión de otras patologías.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 50 años que presenta dolor torácico opresivo irradiado a la espalda, persistiendo durante la noche y con incremento de intensidad en la mañana siguiente, obligando a avisar al Servicio de Emergencias Médicas (SEM). A la llegada de SEM,

el ECG muestra elevación del segmento ST, por lo que se activa el código infarto y se traslada al hospital.

Una vez allí, se realiza un cateterismo en el que no se observan lesiones coronarias; orientándose el diagnóstico hacia pericarditis aguda. Como antecedentes destacan un peso de 61 Kg, fumador y bebedor ocasional.

El paciente se encuentra hemodinámicamente estable. Sigue con persistencia del dolor aunque con menor intensidad gracias a la medicación con paracetamol y dexketoprofeno. No presenta fiebre ni otra clínica a destacar. En la exploración física no se detecta roce pericárdico y los tonos cardíacos son rítmicos, sin soplos. La clínica y el ECG son compatibles con pericarditis aguda.

Tras descartar el IAM, se inicia el tratamiento para pericarditis aguda.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

Subjetivo

- Dolor torácico, opresivo e irradiante a espalda.

Datos objetivos

- ECG con elevación del segmento ST.
- Ecocardiograma dentro de la normalidad, con función sisto-diastólica de ventrículo izquierdo preservada y sin evidenciar derrame pericárdico.
- Cateterismo cardíaco: arterias coronarias epicárdicas sin lesiones significativas, CDM 35%, dominancia derecha y FEVI hiperdinámica por ventriculografía.
- Analítica sanguínea:
 - o Leucocitos $12.03 \times 10^9/L$ (4 - 11), neutrófilos $8.75 \times 10^9/L$ (2.5 - 7.5), glucosa 72 mg/dL (70 - 110).
 - o Urea 29 mg/dL (10 - 50), creatinina 0.91 mg/dL (0.7 - 1.2), sodio 139 mEq/L (136 - 145) y potasio 3.9 mEq/L (3.5 - 5).
 - o Aspartato aminotransferasa (AST) 28 U/L (0 - 38), Alamina aminotransferasa (ALT) 17 U/L (10 - 41).

- o Creatinquinasa (CK) 180 U/L (0 - 195), proteína C reactiva 4.23 mg/dL (0 - 0.5) y troponina T u.s. 42 ng/L (0 - 13).

Evaluación

- La clínica y el ECG son compatibles con pericarditis aguda. Después de realizar varias pruebas complementarias se descarta el IAM y se inicia el tratamiento para pericarditis aguda.
- El tratamiento propuesto por cardiología fue el siguiente:
 - Ibuprofeno 600 mg en comprimidos cada 6h.
 - Omeprazol 20 mg en cápsulas cada 12h.
 - Colchicina 1 mg en comprimidos cada 12h.
 - Paracetamol 1 g IV cada 8h alternado con metamizol 2g IV cada 8h, si precisa.
 - Lorazepam 1 mg, si precisa.
- Según las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology* (ESC) los objetivos del tratamiento de la pericarditis son: aliviar el dolor, resolver la inflamación del proceso y prevenir las recurrencias.
- El tratamiento de primera y segunda línea de la pericarditis se detalla a continuación según la guía ESC²:

Tabla 1. Tratamiento de primera y segunda línea de pericarditis (adaptada de guía ESC²).

<i>Fármacos</i>	<i>Pauta inicial</i>	<i>Reducción gradual</i>
AAS	1.000 mg cada 8h	1.000 mg + 500 mg + 1.000 mg durante 1 semana, seguido de 1.000 mg + 500 mg + 500 mg durante 1 semana, seguido de 500 mg cada 8 h, seguido de retirada
Ibuprofeno	600 mg cada 8h	600 mg + 400 mg + 600 mg durante 1 semana, seguido de 600 mg + 400 mg + 400 mg durante 1 semana, seguido de 400 mg cada 8 h, seguido de retirada

Tabla 1. Tratamiento de primera y segunda línea de pericarditis (adaptada de guía ESC²).

<i>Fármacos</i>	<i>Pauta inicial</i>	<i>Reducción gradual</i>
Indometacina	50 mg cada 8h	50 mg + 25 mg + 50 mg durante 1 semana, seguido de 50 mg + 25 mg + 25 mg durante 1 semana, seguido de 25 mg cada 8 h, seguido de retirada
Colchicina	0,5 mg cada 12h (0,5 mg al día si peso <70 Kg)	Mantener durante 3 meses (pericarditis aguda) o durante 6-12 meses en las recurrencias.
Prednisona	0,2-0,5 mg/Kg/día	<p>En función de la pauta inicial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la pauta es de >50 mg/día, la reducción es de 10 mg/día cada 1-2 semanas. • Si la pauta es de 25-50 mg/día, la reducción es de 5-10 mg/día cada 1-2 semanas. • Si la pauta es de 15-25 mg/día, la reducción es de 2,5 mg/día cada 2-4 semanas. • Si la pauta es de <15 mg/día, la reducción es de 1,25-2,5 mg/día cada 2-6 semanas

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Son el tratamiento de primera línea según la revisión sistemática realizada por Lotrionte M et al⁹ e incluyen a: ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno o indometacina.
 - Se ha establecido ibuprofeno como primera opción según consenso de expertos de la guía previa¹⁰. Sin embargo, el AAS se prefiere particularmente en la pericarditis postinfarto debido a que los AINE pueden retrasar la cicatrización adecuada del miocardio en el IAM.
 - Además, la mayoría de AINE se encuentran contraindicados en pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr) inferior a 30 mL/min/1,73m² y se debe utilizar con precaución con CLcr de 30-50 mL/min/1,73 m².

- La duración del tratamiento con AINE depende de la resolución del cuadro sintomático de la pericarditis y de la normalización de los reactantes de fase aguda como es el valor de la PCR. Se recomienda una disminución progresiva de la pauta de AINE para evitar la posible recurrencia.
- **Inhibidores de Bomba de Protones (IBP).** El uso de AINE a dosis elevadas y durante un tiempo prolongado requiere la administración de IBP para evitar la toxicidad gastrointestinal, particularmente en edad >65 años, antecedentes de úlcera péptica o tratamiento simultáneo con un anticoagulante y/o corticoides⁴.
- **Colchicina.** Es un fármaco indispensable en el tratamiento de la pericarditis, ya sea el primer episodio o recurrente, según los resultados obtenidos de varios ensayos aleatorizados como CORP-2^{11,12}. Es el único tratamiento eficaz que ha demostrado eficacia tanto para el tratamiento del ataque agudo como para la prevención de recidivas de la pericarditis aguda o recurrente⁴.
 - Para la indicación del tratamiento de la pericarditis, colchicina se dosifica por peso de la siguiente forma:
0,5 mg cada 24h para peso < 70 Kg.
0,5 mg cada 12h para peso ≥ 70 Kg.
 - También, se debe ajustar por función renal según CLcr y función hepática⁶. En caso de enfermedad renal grave (CLcr <30 mL/min/1,73 m²) o enfermedad hepática grave está contraindicada¹.
 - Es un fármaco de estrecho margen terapéutico. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal, principalmente náuseas y/o diarrea, alcanzado el 10% de los casos y condicionando el abandono del tratamiento⁶. Otros efectos adversos son: hepatotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, rash o infecciones¹.
 - La colchicina a dosis bajas es un adyuvante a considerar al uso de un AINE o un corticoide para todos los pacientes con pericarditis aguda y, sobre todo, en la pericarditis recurrente².

- De forma general, la colchicina debe administrarse durante 3 meses en el caso del primer episodio de pericarditis aguda, y al menos 6 meses en formas recurrentes⁶ según evolución clínica y marcadores analíticos de inflamación.
- **Corticoides.** Es tratamiento de segunda línea, ya que se ha relacionado con mayor tasa de recurrencias al suspender el tratamiento¹³. Se reservan en situaciones de contraindicación a AINE como puede ser la insuficiencia renal, en situaciones especiales (comorbilidad de una enfermedad autoinmunitaria) o en ausencia de respuesta tras tratamiento convencional de 7 a 10 días⁶.
 - Se recomienda prednisona 0,2-0,5 mg/Kg/día (o corticoide equivalente) durante 2 a 4 semanas, seguida de una reducción progresiva hasta su retirada. Las dosis altas (prednisona, 1-1,5 mg/Kg/día) no deben usarse como tratamiento de primera elección, ya que aumentan el riesgo de efectos secundarios y hospitalizaciones².
 - Los pacientes en tratamiento con glucocorticoides pueden presentar recurrencias durante la fase de supresión de la medicación y se recomienda que la reducción de los mismos se realice de forma paulatina y acorde a la clínica y marcadores de inflamación del paciente³.
- Otras opciones terapéuticas con menor evidencia que se han utilizado en casos de pericarditis recurrentes tras ausencia de respuesta al tratamiento convencional (AINE, colchicina y/o corticoides) son: azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, hidroxicloroquina o inmunoglobulina endovenosa, anakinra o rinolacept. Son tratamientos con menor eficacia y seguridad en la pericarditis².

Plan

- Se identificaron varios Problemas Relacionados con la Medicación (PRM), destacando una frecuencia excesiva en la administración de ibuprofeno y omeprazol, así como una sobredosificación de colchicina.

- Al validar las prescripciones, Farmacia contactó con cardiología para comentar el caso y adecuar la medicación a este paciente en concreto, ya que con un peso de 61 Kg es preciso ajustar la dosis de colchicina, y reducir la frecuencia de ibuprofeno y omeprazol; tal como se indica a continuación:
 - Colchicina 0,5 mg cada 24h (se ajustó según el peso del paciente, <70 Kg, y a la función renal).
 - Ibuprofeno 600 mg cada 8h.
 - Omeprazol 20 mg cada 24h.
- Además, al revisar el caso con cardiología se enfatizó y recomendó realizar un seguimiento estrecho de la pauta descendente de ibuprofeno y colchicina con el fin de evitar una posible recurrencia.
- El paciente respondió adecuadamente al tratamiento ajustado con buen control del dolor torácico. La analítica sanguínea previa al alta mostró los siguientes valores:
 - Leucocitos $9.11 \times 10^9/L$ (4 - 11), neutrófilos $5.68 \times 10^9/L$ (2.5 - 7.5).
 - Creatinina 1.06 mg/dL (0.7 - 1.2), sodio 136 mEq/L (136 - 145) y potasio 4.1 mEq/L (3.5 - 5).
 - Aspartato aminotransferasa (AST) 34 U/L (0 - 38) y Alanina aminotransferasa (ALT) 22 U/L (10 - 41).
 - Proteína C reactiva 0.33 mg/dL (0 - 0.5) y troponina T u.s. 16 ng/L (0 - 13).
- Se decidió alta hospitalaria con seguimiento por cardiología en consultas externas para ir reduciendo la pauta de ibuprofeno y, a los 3 meses, valorar la suspensión del tratamiento con colchicina si la evolución es favorable.

DISCUSIÓN

La intervención del farmacéutico es esencial en la validación de tratamientos, teniendo en cuenta la individualización de cada caso y aportando planes de medicación eficaces y seguros.

El caso clínico descrito es un ejemplo de un tratamiento que no destaca por su complejidad y que aparentemente podríamos no prestar la atención adecuada en la práctica clínica diaria. Sin embargo, el ajuste individualizado de tratamiento es crucial

para garantizar una evolución favorable del paciente, evitando un fracaso terapéutico y/o complicaciones derivadas.

El presente caso conlleva una serie de consecuencias a considerar si no hubiese intervenido un farmacéutico: fallo de tratamiento, seguridad del paciente, aumento del gasto sanitario e incremento de la morbilidad; que realizando una validación farmacéutica adecuada permite evitarlas.

Además, en patologías con alto riesgo de recidiva como es el caso de la pericarditis recurrente es necesario realizar un seguimiento estrecho para garantizar la adherencia al tratamiento. Según la evolución clínica se plantea realizar un descenso gradual de AINE o corticoides y se recomienda prolongar la administración de colchicina a 3 meses en pericarditis aguda y 6 en pericarditis recurrente.

CONCLUSIÓN

La pericarditis al ser una patología relativamente desconocida y con un tratamiento farmacológico aparentemente sencillo es frecuente que no se preste atención al ajuste del mismo. Sin embargo, una prescripción inadecuada puede comprometer tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento.

En este contexto, la validación farmacéutica desempeña un papel fundamental, ya que permite garantizar que el tratamiento prescrito sea el más adecuado para cada paciente, considerando su estado clínico, comorbilidades y evolución de la enfermedad. La adherencia al tratamiento es fundamental para que éste sea exitoso y reducir recaídas. Por tanto, la optimización del tratamiento no sólo permite reducir costes sanitarios y reingresos, sino que, sobretodo, mejora la evolución clínica del paciente, alcanzando una eficacia esperable y minimizando riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42:2745-60. doi:10.1093/eurheartj/ehab221.
2. Imazio M. Treatment of recurrent pericarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(5):345-8. doi:10.1016/j.recesp.2013.08.016.
3. Sagristá Sauleda J. Pericarditis aguda. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(13):505-8.
4. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades del pericardio. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(11):1990-114.

5. Sánchez MA, Castillo Domínguez JC, Ruiz Ortiz M, Mesa Rubio D. Pericarditis aguda. *Medicine (Baltimore)*. 2005;9(43):2841-6.
6. Lazarou E, Tsioufis P, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Lazaros G. Acute Pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:905-13. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01710-8>.
7. Kariyanna PT, Sabig A, Surtajono B, Shah K, Vargas Peláez A, Lewis J, et al. A Systematic Review of COVID-19 and Pericarditis. *Cureus*. 2022;14(8):e27948. <https://doi.org/10.7759/cureus.27948>.
8. Ruiz Garcia E, Ruiz Garcia MI, Vela Colmenero RM, Ruiz Garcia RA. Pericarditis aguda. Artículo de revisión. *Med Fam Andal*. 2017;18(2):186-95.
9. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, Castagno D, Moretti C, Abbate A, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. *Am Heart J*. 2010;160:662-70.
10. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, et al. Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2004;25:587-610.
11. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, Demarie D, Forno D, Ferro S, Maestroni S, Belli R, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-1528.
12. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, Demarie D, Ferro S, Forno D, Maestroni S, Cumetti D, Varbella F, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:2232-7.
13. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demichelis B, Ferro S, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118:667-71.

MIGRAÑA CRÓNICA SECUNDARIA AL COVID

Barbara Bennassar Rosselló, Carla Esteban González
Hospital Universitari Sagrat Cor (Barcelona)

Revisora

Leonor Sanchez Dorrego
Hospital Universitari Sagrat Cor (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante que presenta una elevada prevalencia (12.6%). En España hay 5 millones de pacientes con migraña, de ellos el 75% son mujeres en edad fértil (mayor prevalencia entre los 25-55 años). La migraña supone un gran impacto personal y socioeconómico. Más del 80% de los pacientes sufre algún grado de discapacidad relacionada con esta cefalea. Sin embargo, es un trastorno insuficientemente reconocido y tratado del que no se dispone de marcadores fiables para confirmar el diagnóstico.

Dentro de la difusa entidad clínica conocida como COVID persistente o síndrome post-COVID-19, la existencia de una cefalea que se mantiene en el tiempo desde la infección supone un tema controvertido entre los neurólogos y, a pesar de que existe una estrecha relación temporal entre la infección por COVID-19 y la aparición de cefaleas, resulta complicado determinar la relación causa-efecto con certeza.

A pesar de ello, puede que la presentación de este curioso caso clínico haga más probable establecer dicha asociación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente de 16 años, sin ningún antecedente médico ni quirúrgico, sin alergias medicamentosas conocidas y

bajo ningún tratamiento farmacológico. Se trata de una joven, sin hábitos tóxicos, estudiante de bachillerato y deportista de élite, ya que practica *ballet*. Como antecedentes familiares destaca que sus dos tías maternas cuentan con un diagnóstico de migraña.

En octubre del 2020 la paciente da positivo en un test para detectar el virus del SARS COV 2. Unos días más tarde acude al médico de atención primaria (MAP) porque presenta cefaleas intensas y persistentes a raíz de la infección. Se le prescribe naproxeno 500mg/8h, pero el dolor continúa, las cefaleas se vuelven más persistentes, con dolor bilateral, opresivo y continuo, asociado a náuseas. Además, la paciente también presenta insomnio de debut e incapacidad para realizar ejercicio físico. Se deriva al servicio de neurología para realizar un estudio más completo.

PRINCIPAL PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO

Migraña crónica y refractaria, probablemente desencadenada por el virus del COVID.

MÉTODO SOAP

Subjetivos

Cefaleas, disnea, astenia, odinofagia, anosmia, insomnio, dolor, sonofobia, fotofobia, náuseas.

Objetivos

Tos, resonancia magnética craneal dentro de la normalidad, analítica sanguínea correctas, test covid positivo.

Evaluación

En la inmensa mayoría de los casos, el diagnóstico de la migraña únicamente requiere una anamnesis dirigida sin ser necesarios estudios complementarios. Las características clínicas típicas son cefaleas de entre 4 - 72 horas de duración, de localización unilateral, carácter pulsátil, que empeora con la actividad física rutinaria y asociada a náuseas y/o fotofobia y fonofobia. Una tercera parte de los pacientes pueden presentar aura (síntomas visuales, sensitivos o del lenguaje, reversibles)

que suele manifestarse antes de la cefalea, pero que también puede empezar poco después del inicio de la fase de dolor o continuar durante la cefalea.

El tratamiento incluye tres pilares que deben abordarse de manera combinada: manejo de los factores desencadenantes (estrés, ayuno, cambios hormonales, alteraciones del sueño, entre otros), tratamiento sintomático y tratamiento profiláctico.

Tratamiento sintomático

Se pueden utilizar tratamientos inespecíficos (analgésicos y AINEs), específicos (derivados ergóticos y triptanes) y adyuvantes (antieméticos y procinéticos). Los derivados ergóticos han pasado a un segundo plano, ya que los triptanes son más efectivos y producen menos efectos adversos. Las crisis leves o moderadas pueden tratarse inicialmente con AINEs por vía oral, preferentemente en combinación con metoclopramida o domperidona. Los que han demostrado más eficacia son el ácido acetilsalicílico, el naproxeno, el ibuprofeno, el diclofenaco y el dexketoprofeno. Los pacientes con falta de respuesta o intolerancia a los AINEs deben tratarse con triptanes.

En las crisis moderadas-graves, los **triptanes** son el tratamiento de elección. Son agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/1D/1F}. Son efectivos sobre la cefalea, los síntomas digestivos, la fonofobia y la fotofobia. La eficacia es mayor al inicio del ataque. Si un paciente no responde a un triptan en la primera crisis puede responder al mismo triptan en otra crisis.

Tratamiento profiláctico/preventivo

El tratamiento profiláctico tiene como objetivo fundamental reducir la frecuencia, intensidad y número de crisis. Los principales fármacos profilácticos orales són: Beta-bloqueadores (propranolol, metoprolol, atenolol, nebivolol), antiepilépticos (topiramato, ácido valproico), IECAS y ARA-II (lisinopril, candesartan), antagonistas del calcio (flunarizina) y antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina). La selección de estos tratamientos debe hacerse en función de las características del paciente.

En los últimos años se han aprobado varios anticuerpos monoclonales para el tratamiento preventivo de la migraña. Estos son **erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptine-**

zumab. Son los primeros fármacos preventivos dirigidos a bloquear el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor, ya que hasta ahora las opciones terapéuticas provenían de otros grupos farmacológicos ya conocidos.

A continuación, se muestra una tabla resumen de las principales características de estos anticuerpos.

Tabla 1: Resumen de las principales características de los anticuerpos monoclonales anti CGRP.

CARACTERÍSTICAS AC ANTI CGRP				
	ERENUMAB	FREMANEZUMAB	GALCANEZUMAB	EPTINEZUMAB
Vía adm.	SC	SC	SC	IV
Frecuencia	Mensual	Mensual/trimestral	Mensual	Trimestral
Dosis (mg)	70 o 140	225/mes o 675/trimestre	240 inicio 120/mes	100-300
Anticuerpos	Humano	Humanizado	Humanizado	Humanizado
Diana	Receptor CGRP	CGRP ligando	CGRP ligando	CGRP ligando
Efectos adverso	Dolor en PI Estreñimiento Prurito	Dolor en PI Eritema Prurito	Dolor en PI Estreñimiento Prurito	Rx. hipersensibilidad Rx. infusionales Fatiga Nasofaringitis

Plan

Servicio de Neurología

se inicia tratamiento con amitriptilina 10 mg/24h. Al cabo de 3 meses, la cefalea sigue persistiendo y es de carácter opresivo, bitemporal, no pulsátil y con predominio al mediodía. Presenta un dolor 7/10 según la escala EVA. Se añade flunarizina 2.5 mg/24h y aumenta dosis de amitriptilina a 25 mg/24h junto con los analgésicos si precisara.

Unidad de Cefaleas

1ª Valoración: La paciente presenta cefalea bilateral, de predominio izquierdo, constante, de intensidad 7-8/10, que dura entre 1-3 días, que empeora con el movimiento y además también presenta sonofobia y fotofobia. Cefaleas diarias y 8 días/mes: cefaleas de elevada intensidad.

1º Plan terapéutico: Flunarizina no efectiva (se retirada) y amitriptilina efectiva para el insomnio: reduce dosis a 10mg/24h.

Añade topiramato 25 mg/24h y zolmitriptán 2,5 mg (en caso de crisis).

2ª Valoración: 11 episodios de migraña graves y 11 moderados al mes y 7 días al mes sin dolor. Topiramato mejora la frecuencia de dolor y zolmitriptan reduce la intensidad.

2º Plan terapéutico: Stop amitriptilina; aumenta topiramato a 25 mg/12h. Posibilidad de administrar toxina botulínica. Recibe primera dosis de 150 UI.

3ª Valoración: Buenos resultados: solamente ha tenido 1 episodio de migraña de 3 días de duración.

3º Plan terapéutico: Disminuir topiramato: 25 mg/24h. Reinicia Amitriptilina 10mg/24h por insomnio. Continuar con toxina botulínica hasta intolerancia o progresión.

4ª Valoración: En la segunda administración de la toxina, la paciente sufre un cuadro vasovagal siendo imposible continuar con la infiltración.

4º Plan terapéutico: Paciente candidata a iniciar tratamiento con anti CGRP. Inicia tratamiento con galcanezumab.

DISCUSIÓN

En la migraña se produce una activación del sistema trigémino-vascular que actúa en dos sentidos. Por un lado, transmite información nociceptiva hasta el núcleo caudal y espinal del trigémino que llegará hasta la corteza sensorial para generar la sensación subjetiva de dolor. Por otro lado, libera péptidos vasoactivos a nivel de las meninges que originan inflamación. Entre estos se encuentra el CGRP, molécula clave en los tratamientos aprobados más recientemente.

La **toxina botulínica** está aprobada en España para el tratamiento preventivo de la migraña crónica en pacientes que no han respondido o son intolerantes a los medicamentos profilácticos. Los ensayos clínicos pivotaes Preempt I y Preempt II mostraron resultados de eficacia para el tratamiento preventivo, demostrando la disminución del número de días de cefalea, la duración, la intensidad y frecuencia de la misma y una mejora en la actividad diaria.

El papel del fármaco hospitalario en cuanto a los pacientes con migraña ha cambiado desde que existen los nuevos tratamientos preventivos de dispensación hospitalaria como los

anticuerpos monoclonales anti CGRP. Estos fármacos se dispensan con una estricta educación al paciente. En la consulta farmacéutica, se realiza una visita de inicio donde se presenta el tratamiento a la paciente, explicando su forma de administración subcutánea, posología y efectos adversos. Se enfatiza la conservación en nevera y se proporciona un folleto informativo.

Es esencial que los farmacéuticos validen correctamente los tratamientos, asegurándose de que cumplan con los requisitos de indicación y financiación. En el caso concreto de galcanezumab, la *indicación de tratamiento* es cuando hay al menos 3 crisis de migraña al mes, crisis prolongadas o intensas con respuesta inadecuada a otros tratamientos. Las *condiciones de financiación* son más estrictas, requiriendo al menos 8 días de migraña al mes y fracaso a 3 tratamientos previos, incluyendo la toxina botulínica para pacientes con migraña crónica.

Además, el hecho de ser de dispensación hospitalaria permite hacer un seguimiento continuo del paciente valorando la adherencia al tratamiento, los posibles efectos adversos e incidencias relacionadas con la medicación. Todo ello conlleva mejores resultados en salud.

A diferencia de los tratamientos preventivos orales, la respuesta se inicia de manera rápida, durante la primera semana. La tolerabilidad es excelente. Su elevado peso molecular impide que atraviesen la barrera hematoencefálica, por lo que no se asocian a efectos adversos a nivel del SNC. Las interacciones farmacológicas no son esperables ni tampoco el daño hepático o renal ya que son eliminados por el retículo endoplasmático. Hasta el momento no se han descrito reacciones adversas graves. Los datos disponibles en vida real están limitados a la recopilación de datos retrospectivos, el pequeño número de pacientes y los cortos períodos de seguimiento. Por el momento, la mayoría de los estudios en vida real parecen respaldar la buena eficacia y tolerabilidad de los AC anti-CGRP aunque las comparaciones directas entre los ACs anti-CGRP presentan resultados muy heterogéneos.

Por otro lado, en ocho estudios publicados se concluye que después de 4-12 semanas de interrumpir el fármaco anti-CGRP, aumenta la frecuencia de migraña. La respuesta no perdura más de 3 meses sin anti-CGRP y más del 75% de los pacientes cumplen criterios de reinicio de los anti-CGRP a los 3 meses de

la interrupción. Es por ello que en las últimas décadas se han desarrollado nuevos fármacos dirigidos contra el CGRP (gepan-tes) y el receptor serotoninérgico 5-HT_{1F} (ditanes), también de dispensación hospitalaria.

Los **gepan-tes** son moléculas pequeñas que bloquean la respuesta biológica del CGRP. Aunque varios gepantes no progresaron por hepatotoxicidad, recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha autorizado dos: *atogepant* como tratamiento preventivo y *rimegepant* como tratamiento agudo y preventivo, siendo el único con acción dual para la migraña con y sin aura. El primer ensayo clínico de fase II incluyó distintas dosis de rimegepant (de 10 a 600 mg), y se comparó con placebo y sumatriptán 100 mg. Las dosis de atogepant se estudiaron en un primer ensayo clínico de fase II/III que incluyó a 834 participantes con migraña episódica que recibieron aleatoriamente dosis de atogepant de 10, 30 o 60 mg diariamente (una o dos veces al día) durante 12 semanas.

Para ambos gepantes, se registraron efectos adversos leves y dependientes de la dosis, como náuseas, mareos y vómitos, y no se informó de eventos cardiovasculares.

Los **ditanes** son agonistas selectivos para el receptor 5-HT_{1F}, con poca afinidad por el receptor 5HT_{1B}, lo que reduce los efectos secundarios relacionados con la vasoconstricción. *Lasmiditan* está autorizado en España para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña con o sin aura. Lasmiditán es el único ditán oral que no mostró hepatotoxicidad y progresó a ensayos clínicos de fase III, demostrando eficacia y seguridad.

Basándonos en los resultados hasta ahora publicados, podemos concluir que el perfil de seguridad cardiovascular de los nuevos tratamientos es favorable. Pero para confirmar estos resultados son necesarios estudios de seguridad a más largo plazo.

Por último, comentar que la evidencia existente sobre la migraña post-Covid es escasa. En un estudio retrospectivo de una serie de casos de un solo centro se concluye que los casos graves de Covid pueden asociarse a deterioro neurológico severo como Síndrome de Guillain-Barré, radiculopatía y migraña. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones importantes como el pequeño tamaño de la muestra y el corto período de seguimiento. Otros estudios mencionan cefalea post-Covid que

comúnmente se describe como persistente, moderado o grave y refractario al tratamiento, pero no hablan específicamente de migraña.

CONCLUSIONES

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante, que puede afectar considerablemente la calidad de vida de quienes la padecen.

Un tratamiento preventivo adecuado es crucial para evitar la cronificación de la enfermedad y mejorar el control de las crisis. En este sentido, los anticuerpos anti-CGRP han demostrado ser altamente eficaces, con mínimos efectos adversos, lo que los convierte en una muy buena opción terapéutica.

El paciente con migraña se mueve por todo el sistema sanitario ya que requiere seguimiento de la enfermedad y del tratamiento. Un tratamiento preventivo adecuado hará que esta ruta asistencial sea más reducida, facilitando el día a día del paciente. El papel del farmacéutico hospitalario en la dispensación de los nuevos fármacos para la prevención y el tratamiento de la migraña es clave para mejorar la adherencia y controlar efectos adversos.

No existe evidencia que pueda concluir una relación clara entre la infección por el virus del Covid y la aparición de migraña, sin embargo, en esta paciente la relación temporal hace pensar que sí podría haber sido un factor desencadenante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021; 28: 3820-3825. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>
2. Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid: SEN; 2020.
3. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology* 2018; 91: e2222-e32.
4. Moreno-Ajona D, Perez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol* 2020; 33: 309-15.
5. Shi M, Guo J, Li Z, Sun H, Yang X, Yang D, et al. Network meta-analysis on efficacy and safety of different anti-CGRP monoclonal antibody regimens for prophylaxis and treatment of episodic migraine. *Neurol Res* 2021; 43: 932-49.

6. Emgality 120 mg solución inyectable en pluma precargada. Ficha técnica. Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Países Bajos. Septiembre 2023. Accedido en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181330001/FT_1181330001.html en octubre de 2023.
7. Simdax 2.5 mg/ml de concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica. Orion Corporation Orionintie, 1 FI-02200, Finlandia. Noviembre de 2021. Accedido en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64154/FichaTecnica_64154.html.pdf en octubre de 2023.
8. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. IPT, 63/2019. V. Fecha de publicación: 15 de noviembre de 2019. Accedido en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf> en octubre 2023.
9. Erenumab, fremanezumab i galcanezumab per al tractament profilàctic de la migranya. Consell Assessor de la Medicació Hospitalària Programa d'harmonització farmacoterapèutica Àrea del Medicament 1 d'agost de 2020 (versió 2) Accedido en https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/fremanezumab-migranya/informe-tec-CAMH-fbiologics-migranya-oct-20.pdf en octubre 2023.
10. Pavelic AR, Wöber C, Riederer F, Zebenholzer K. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. *Cells*. 2022 Dec 29;12(1):143. <https://doi.org/10.3390/cells12010143>. PMID: 36611935; PMCID: PMC9819019.
11. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, De Cesaris F. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. *Eur J Neurol*. 2022 May;29(5):1505-1513. doi: 10.1111/ene.15260. Epub 2022 Feb 13. PMID: 35098620.
12. Nsaka M, Scheffler A, Wurthmann S, Schenk H, Kleinschnitz C, Glas M, Holle D. Real-world evidence following a mandatory treatment break after a 1-year prophylactic treatment with calcitonin gene-related peptide (pathway) monoclonal antibodies. *Brain Behav*. 2022 Jul;12(7):e2662. <https://doi.org/10.1002/brb3.2662>. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35687795; PMCID: PMC9304830.
13. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin CJ, Viceic D, Zecca C, Pohl H. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalalgia*. 2021 Oct;41(11-12):1181-1186. <https://doi.org/10.1177/03331024211014616>. Epub 2021 May 17. PMID: 34000847; PMCID: PMC8504406.
14. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 51-60
15. Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, Khanna R, Doty EG, Berg PH, et al. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain* 2019; 20: 90.

ENDOCARDITIS EN EL PACIENTE CRÍTICO Y SU MANEJO

Marta Canedo Castelo, Alberto Lamiel Membrilla
Hospital Universitari de Bellvitge

Revisor:

Sara Cobo Sacristán
Hospital Universitari de Bellvitge

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una patología grave caracterizada por la inflamación del endocardio debido a la colonización de microorganismos patógenos, con una incidencia de 4-7 casos por cada 100,000 habitantes, afectando con mayor frecuencia a hombre de edad avanzada con válvulas protésicas, con una mortalidad elevada si no se trata adecuadamente. El principal patógeno asociado es *Staphylococcus aureus* (1). Entre sus manifestaciones clínicas más comunes se encuentran fiebre, soplos cardíacos, síntomas neurológicos y embolias sépticas. Su diagnóstico y manejo representan un desafío clínico debido a la variabilidad en su presentación, la necesidad de un enfoque multidisciplinario y la urgencia de instaurar una terapia antimicrobiana óptima (2).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Este caso clínico describe el complejo manejo de una paciente con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* meticilina sensible (SAMS), complicada con shock séptico y sobreinfección respiratoria, lo que requirió ajustes terapéuticos personalizados, soporte avanzado con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y terapia de reemplazo renal continua (TRRC) y una estrecha monitorización farmacocinética.

Se presenta el caso de una mujer de 50 años con antecedentes de pericarditis y síndrome ansioso-depresivo, que consulta inicialmente el 20 de agosto de 2023 por una foliculitis sobre infectada tratada con ciprofloxacino y metronidazol, por intolerancia previa a amoxicilina. Posteriormente, el 17 de septiembre reconsulta por deterioro clínico con disnea, malestar general, hipotensión, elevación de reactantes de fase aguda (RFA) y saturación de oxígeno del 89%, requiriendo soporte con fármacos vasoactivos. Ante la sospecha de shock séptico se inicia tratamiento con vancomicina y meropenem.

El 19 de septiembre es trasladada a su hospital de referencia, donde la ecocardiografía transesofágica (ETE) revela endocarditis infecciosa con verrugas en la válvula tricúspide. Se extraen hemocultivos, en los que se identifica *Staphylococcus aureus* meticilina sensible (SAMS), junto con un aspirado traqueal positivo para SAMS con leucocidina de Pantón-Valentine. Se ajusta el tratamiento antibiótico a daptomicina, cloxacilina y clindamicina.

Ante la persistencia de bacteriemia y sobreinfección respiratoria con presencia de émbolos pulmonares, la paciente es trasladada a un hospital de tercer nivel para soporte con ECMO y TRRC en UCI. Durante su estancia, se documenta infección respiratoria por *Klebsiella aerogenes*, así como otras infecciones secundarias concomitantes para las cuales se aplicó un tratamiento dirigido y personalizado mediante monitorización farmacocinética.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I: ENDOCARDITIS INFECCIOSA CON ÉMBOLOS PULMONARES.

1. Subjetivo (S)

Paciente con diagnóstico de foliculitis sobreinfectada en la región torácica que reconsulta urgencias por evolución tórpida presentando disnea, malestar general (MEG).

2. Objetivo (O)

Signos vitales: Hipotensión, Sat O₂ 89%.

Pruebas de imagen: ETE con presencia de dos verrugas en la válvula tricúspide.

Aislamientos microbiológicos:

- Hemocultivos seriados (17/09, 19/09, 21/09, 23/09, 25/09): *S. aureus* meticilina sensible (SAMS).

- Aspirado traqueal (17/09) positivo para *S. aureus* con leucocidina de Pantón-Valentine.
- Aspirado traqueobronqueal (05/10): *Klebsiella aerogenes* multisensible.

3. Análisis (A)

Nuestra paciente presentaba una infección de la válvula nativa, cuyos microorganismos más frecuentes son los **Estafilococos, Streptococos y Enterococos**. Se trataba de una infección de tipo aguda, causada principalmente por **S. aureus**, cuya evolución sin tratamiento adecuado puede ser fatal en pocas semanas.

Para confirmar el diagnóstico de endocarditis infecciosa, se emplearon los **criterios de Duke modificados**, que incluyen tres criterios mayores y seis criterios menores. (2)

En nuestro caso, la paciente cumplía con **dos criterios mayores: hemocultivos persistentemente positivos para S. aureus meticilina sensible (SAMS) y evidencia de afectación endocárdica mediante ETE**, que mostró la presencia de dos verrugas en la válvula tricúspide.

Con estos hallazgos, se confirmó el diagnóstico de endocarditis infecciosa y se procedió a instaurar un tratamiento antibiótico dirigido. Dado el estado crítico de la paciente con **shock séptico**, se inició tratamiento empírico con **vancomicina y meropenem** para garantizar una cobertura adecuada frente a microorganismos multirresistentes. Sin embargo, tras el aislamiento de **SAMS**, se ajustó la terapia a **cloxacilina 2g/4h**, (2) tratamiento de elección según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), al que se le añadió daptomicina, recomendado en bacteriemias persistentes (3). Además, el hallazgo de una cepa toxigénica de **SAMS con leucocidina de Pantón-Valentine**, asociada a neumonía necrosante grave, motivó la incorporación de **clindamicina 600 mg/6h**, que inhibe la producción de toxina (4).

La bacteriemia persistente y complicada por *S. aureus* presenta un importante riesgo de mortalidad, ya que cada día de bacteriemia persistente se asocia a un aumento del 16% del riesgo de muerte. Por ello, para intentar aclarar la bacteriemia, se evaluó el uso de **fosfomicina** en combinación con cloxacilina, basándose en un estudio que han demostrado un posible

efecto sinérgico en la reducción de la bacteriemia persistente a los 3 días en comparación con la cloxacilina en monoterapia (5). Además, al modificar el tratamiento antibiótico a este nuevo régimen se evitaba el uso de daptomicina, evitando así aportar toxicidad pulmonar en una paciente con émbolos pulmonares y sobreinfección respiratoria.

La duración estándar del tratamiento antibiótico en **endocarditis infecciosa** es de **4 a 6 semanas**, tras la negativización de los hemocultivos. Sin embargo, en casos complicados como el caso de nuestra paciente (**bacteriemia persistente, émbolos pulmonares...**), se recomienda prolongar la terapia, aunque la duración exacta no está establecida.

Tabla 1. Tratamiento de endocarditis para MSSA en función de alergia a penicilinas y tipo de válvula. (2)

No alergia a penicilinas	Válvula nativa	Cloxacilina o Cefazolina	2 g 4/h 2g8/h	4-6 semanas
	Válvula protésica	Cloxacilin o Cefazolina+ Gentamicina+ Rifampicina	2g4/g iv 2 g8/h 3 mg/kg/día 300 mg8/h	6 semanas Gentamicina: 2 semanas
MSSA	Válvula nativa	Cefazolina	2 g8/h	4-6 semanas
		Daptomicina+ Fosfomicina o Ceftarolina	10-12 mg/kg/día 2 g6/h ev 600 mg8/h	6 semanas
	Válvula protésica	Cefazolina+ Rifampicina+ Gentamicina	2 g 4/h 300 mg8/h 3 mg/kg/ día	6 semanas
		Daptomicina+ Ceftarolina/ Fosfomicina + Gentamicina + Rifampicina	10- 12 mg/kg/día 3 mg/kg /día 300 mg/8h	6 semanas Gentamicina: 2 semanas

4. Plan (P)

Una vez que la paciente llegó a nuestro centro, desde farmacia como parte del equipo PROA se realizaron las siguientes recomendaciones:

- Ante la presencia de émbolos pulmonares y neumonía necrotizante se recomendó la retirada de la daptomicina para evitar aportar más toxicidad pulmonar.
- Para favorecer el aclaramiento de la bacteriemia se sugirió modificar el tratamiento antibiótico a fosfomicina y cloxacilina.
- Debido a la evolución tórpida y las múltiples complicaciones, se optó por extender la duración del tratamiento a 8 semanas tras la negativización de los hemocultivos, garantizando una erradicación completa de la infección y reduciendo el riesgo de recaída.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II: FARMACOCINÉTICA EN PACIENTE CRÍTICO

Subjetivo (S)

Paciente con persistencia de insuficiencia respiratoria con bronquiectasias, sin mejoría clínica.

Objetivo (O)

- Aislamientos microbiológicos y antibiograma (CMI)
- Ajustes de tratamiento
- Inicio ECMO y TRRC

Análisis (A)

Al referirnos a un paciente crítico, es importante considerar que su farmacocinética y farmacodinámica se pueden ver modificadas por su estado crítico. Condiciones como la fluidoterapia, hipoalbuminemia, el uso de drogas vasoactivas, sepsis o el empleo de técnicas extracorpóreas pueden provocar un aumento en el Volumen de Distribución (Vd) y en el Aclaramiento (Cl). De igual manera, en situaciones de fallo multiorgánico (FMO), insuficiencia renal o hepática, el aclaramiento suele disminuir (6).

Además, como es en nuestro caso, la utilización de técnicas extracorpóreas como ECMO y TRRC, agravan la dificultad en el

manejo de la monitorización farmacocinética. Hay que destacar que en el caso de la ECMO pueden verse afectados los lipófilos y de elevada unión a proteínas plasmáticas (7) y que por consiguiente requieren ajuste de dosis (8). En pacientes con TRRC (38% pacientes UCI) se produce un aumento en el Vd y Cl, afectando, sobre todo, a la cinética de fármacos hidrófilos, de bajo Vd, bajo PM y baja unión a proteínas plasmáticas (UPP), como beta-lactámicos (9), afectando a su eliminación renal, lo que hace necesaria una estrategia de ajuste basada en **monitorización terapéutica de fármacos (TDM)**, tanto para optimizar la exposición al fármaco, asegurando beneficio terapéutico y evitando toxicidad, así como para evitar o retrasar la aparición de resistencias.

En nuestro paciente, se monitorizaron los diferentes beta-lactámicos que recibió el paciente durante su transcurso por la unidad de cuidados intensivos. Inicialmente, debido a una *K. aerogenes* en el BAS, recibió **meropenem** a una dosis de **3g en perfusión continua (PC)**, ya que como está demostrado, la administración en PC asegura concentraciones efectivas (100% $ft > CMI \times 4$ (tiempo en el que la concentración del antibiótico permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria 4 veces)) durante más tiempo (10). No obstante, hay que tener en cuenta la estabilidad de los antibióticos, la compatibilidad con otros fármacos, así como la necesidad de administrar una dosis de carga (11,12). Con esta dosis, salieron unos niveles de 23.1, niveles por debajo del límite tóxico (CMT) pero muy por encima de lo necesario ($\times 4$ CMI) por lo que se consideró reducir la dosis a 2g PC, saliendo unos niveles posteriores de 10, considerados aceptables. Ante la notificación del antibiograma sensible a ertapenem, por parte del equipo PROA, se decidió desescalar a éste. Sin embargo, tras un aumento de PCR y leucocitosis, se decidió **re-escalar nuevamente a meropenem** a 3g PC con posterior bajada a 2g, siguiendo las mismas premisas.

Durante el ingreso presentó varias complicaciones respiratorias con infecciones secundarias por *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*, requiriendo tratamiento con levofloxacino, cotrimoxazol, **piperacilina-tazobactam** y cef-tazidima-avibactam + aztreonam y cefiderocol.

4. Plan (P)

- **Monitorización** estrecha de niveles plasmáticos de antibióticos (TDM).
- **Ajustar dosis** de antibióticos según niveles, evolución clínica y resultados microbiológicos.
- **Desescalar** antibióticos cuando sea posible para evitar resistencias.

Tabla 2. Cultivos microbianos, antibiótico y dosis elegida para su tratamiento. Niveles y recomendaciones farmacocinéticas.

Cultivo	Aislamiento (CMI)	Tratamiento	Dosis	Nivel ajustado a UPP	Ajuste
HC seriados	SAMS(0.5)	Cloxacilina	2g4/h	5	Mantener
				7,9	Mantener
				4,3	Mantener
BAS	<i>K.aerogenes</i> MS (<=1)	Meropenem	3g PC	23,1	Reducir a2 g
			2g PC	10	Mantener
			3g PC	24,2	Reducir a2 g
			2g PC	16,1	Mantener
BAS	<i>A. xylosoxidans</i> (<=8)	Piperacilina-Tazobactam	12g PC	154	Stop24 h y reiniciar a8 g
			8g PC	83,3	Mantener

DISCUSIÓN

El presente caso destaca la importancia de una intervención farmacéutica adecuada en un entorno de cuidados intensivos, jugando un importante papel dentro del equipo del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) en la selección, ajuste y monitorización de la terapia antimicrobiana, medidas clave para garantizar el uso racional de los antimicrobianos, optimizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos en pacientes críticos.

El papel del farmacéutico clínico en este caso ha sido fundamental en varias etapas del tratamiento:

1. **Selección de terapia antimicrobiana:** Se recomendaron ajustes en el tratamiento empírico inicial basado en los hallazgos microbiológicos y la evolución clínica de la paciente, siguiendo las recomendaciones de la guía de la ESC. Se optimizó la terapia con cloxacilina, tratamiento de primera línea para SAMS, y daptomicina, asociación recomendada en bacteriemia persistente, y retirada posterior para evitar toxicidad pulmonar. Así mismo, se incorporó fosfomicina para mejorar el control de la bacteriemia persistente, ante los datos publicados de un estudio que demostraba la reducción de la persistencia de la bacteriemia a los 3 días del inicio del tratamiento en comparación con cloxacilina en monoterapia. Gracias a este cambio de tratamiento se consiguió negativizar los cultivos y mejorar la evolución clínica en relación a la endocarditis. Así mismo, en cuanto a las múltiples infecciones respiratorias que presentó la paciente se recomendó la desescalada antimicrobiana en función de los aislamientos microbiológicos cuando la evolución clínica lo permitió para evitar el desarrollo de resistencias.
2. **Monitorización farmacocinética:** Dado el estado crítico de la paciente y el uso de técnicas de soporte extracorpóreo (ECMO y TRRC), se ajustaron las dosis de antibióticos basándose en los niveles plasmáticos obtenidos y el conocimiento de la farmacodinámica de un paciente crítico. La administración en perfusión continua y el ajuste individualizado permitieron evitar efectos adversos y asegurar una correcta exposición a los fármacos.

Este caso plantea la necesidad de continuar investigando en diversas áreas como:

- Evaluación de la eficacia de combinaciones antimicrobianas en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus*
- Desarrollo de protocolos optimizados de monitorización terapéutica en pacientes sometidos a ECMO y TRRC.

CONCLUSIÓN

La endocarditis infecciosa es una patología grave, de alta morbimortalidad, siendo *Staphylococcus aureus* el principal agente causal. Su tratamiento requiere un enfoque agresivo y prolongado para erradicar completamente la infección y reducir el riesgo de recaídas. En este caso, la intervención del **farmacéutico hospitalario fue clave en la selección del tratamiento antimicrobiano**, garantizando una **terapia basada en la evidencia** y adaptada a las condiciones del paciente, que provocó el aclaramiento de la bacteriemia y una evolución favorable de la endocarditis.

El paciente crítico presenta una condición clínica compleja en la que múltiples sistemas vitales pueden estar comprometidos, lo que exige una evaluación integral y continua para optimizar su manejo. En estos pacientes, la **monitorización de fármacos** es fundamental debido a la alta variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética y farmacodinamia, lo que influye directamente en la eficacia del tratamiento. En el caso de los antibióticos β -lactámicos (BL), el objetivo terapéutico en pacientes críticos es alcanzar un **100% del tiempo con concentraciones libres del antibiótico por encima de la CMI ($fT > CMI$)**, y si es posible, **100% $fT > CMI \times 4$** para maximizar la erradicación bacteriana.

Para lograr estos objetivos, una estrategia eficaz es la **perfu-sión continua de antibióticos**, que permite mantener concentraciones plasmáticas estables y optimizar la eficacia del tratamiento en el paciente crítico. Esta modalidad de administración se ha asociado con mejores resultados clínicos.

Este caso refuerza la **importancia del farmacéutico clínico** en la optimización de la terapia antimicrobiana en **unidades de críticos**, destacando su papel en la **selección de antibióticos**, **monitorización farmacocinética** y **ajuste de dosis en técnicas de soporte extracorpóreas**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. Emerg Med Clin North Am. 2018;36(4):645-663. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.06.002>
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023;44(36):3618-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
3. PRIOAM. Endocarditis infecciosa. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/endocarditis-infecciosa/>

4. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Lerma FÁ, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(4):234-258.
5. Grillo S, Pujol M, Miró JM, López-Contreras J, Euba G, Gasch O, et al. Cloxacillin plus fosfomicin versus cloxacillin alone for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a randomized trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2518-2525. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02569-0>
6. Blot SI, et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;77:3-11.
7. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(Suppl 5):S629-S641. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.09.154>. PMID: 29732181; PMCID: PMC5911560.
8. Dzierba A, et al. *Critical Care*. 2017;21:66.
9. Pistolesi V, et al. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; <https://doi.org/10.1128/AAC.00583-19>.
10. Suárez C, Gudiol F. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-29.
11. Guilhaumou R, et al. *Critical Care*. 2019;23:104.
12. Ashley C, Dunleavy A, editors. *The Renal Drug Handbook*. 5th ed. UK: CRC Press; 2019.

EL RETO DE LA CRONICIDAD

Laura Cardona Roca, Marta Roig Soronellas
Hospital General de Granollers, Barcelona

Revisora

Milagros García Peláez
Hospital General de Granollers, Barcelona)

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es la tercera causa más frecuente de muerte cardiovascular, siendo el 80% de los pacientes afectados mayores de 65 años¹. El envejecimiento progresivo de la población y los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares han desplazado el foco de prevalencia de la patología al grupo de pacientes de edad avanzada². Se trata de un grupo poblacional de mayor fragilidad, pues presenta un mayor número de comorbilidades y, consecuentemente, tratamientos concomitantes susceptibles a condicionar el manejo de la patología. De forma fisiológica presentan diferencias farmacocinéticas que aumentan la probabilidad de presentar complicaciones de la terapia farmacológica.

Se expone el caso de un paciente crónico complejo (PCC) con múltiples patologías -de entre las cuales destaca la IC- que presenta ingresos reiterados en nuestro centro de salud por transgresiones farmacológicas habituales debidas, entre otras, a su elevada fragilidad social.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 77 años, alérgico a penicilinas y ex fumador, en seguimiento desde su centro de atención primaria (CAP) por una úlcera plantar en pie derecho. Como antecedentes pato-

lógicos de interés destacan diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), IC y enfermedad renal crónica estadio 2 (ERC).

Se trata de un paciente pluripatológico identificado como crónico complejo, con deterioro cognitivo leve y elevada fragilidad social que acude frecuentemente a su centro de salud por descompensaciones de la DM2 asociadas al mal cumplimiento terapéutico.

En 2024 es derivado a nuestro Servicio de Urgencias tras acudir al CAP por temblores y sensación de mareo. Destaca hiperglicemia y cetonemia, por lo que se orienta como una cetosis diabética con sobreinfección de la úlcera plantar ya conocida, que durante el ingreso precipitará una descompensación de la insuficiencia cardíaca crónica.

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. ADECUACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA CENTRADA EN LA PERSONA

Subjetivo

Derivado a Urgencias por debilidad generalizada, temblores y sensación de mareo.

Objetivo

Paciente consciente y orientado en las tres esferas, eupneico y afebril, impresiona deshidratación mucocutánea e hipotensión (90/58 mmHg). Analíticamente destaca hiperglicemia (442 mg/dL), cetonemia (2,7 mmol/L) e hiperpotasemia (5,4 mmol/L) con equilibrio ácido-base normal. Presenta una úlcera plantar eritematosa, purulenta, con edema, fóvea y dolor a la palpación. Se orienta como infección de la úlcera con signos de osteítis -se decide intervenir quirúrgicamente para amputación transmetatarsiana del primer dedo del pie- y cetosis diabética. A las 24 horas post-ingreso, se auscultan crepitantes bibasales de nueva aparición que indican una descompensación de la IC.

Paciente PCC con una prescripción médica domiciliaria de 11 medicamentos. Al ingreso se le prescriben 11 fármacos, aunque no todos coinciden con la medicación crónica. Se inician trata-

mientos nuevos dirigidos a la patología aguda y se retiran otros de los habituales.

Análisis

Las personas con multimorbilidad son protagonistas de más de la mitad de los ingresos hospitalarios y del 75% de las prescripciones farmacéuticas. Se define como cualquier combinación de una enfermedad crónica con al menos otra enfermedad (aguda o crónica) o un factor biopsicosocial, asociado o no, a un factor de riesgo³. La fragilidad se define como el estado de vulnerabilidad ante factores estresantes debido a la limitación de los mecanismos compensadores del paciente³. La valoración geriátrica integral (VGI) es el estándar de referencia para evaluarla, pero requiere de conocimiento de expertos; en cambio, existen herramientas como el índice frágil-VIG que son de fácil y rápido uso⁴. Los criterios para identificar a los PCC vienen condicionados por la complejidad clínica, social o contextual y del sistema asistencial¹.

Aproximadamente el 30% de las personas mayores de 65 años reciben ≥ 5 fármacos de forma crónica (polifarmacia)³. La revisión de la medicación y la adecuación farmacoterapéutica es un proceso que debe realizar el farmacéutico hospitalario durante la asistencia a Urgencias y el ingreso hospitalario de los pacientes.

En Atención Primaria se dispone de un documento que recoge las bases conceptuales y el modelo de atención centrada en la persona para personas frágiles, con cronicidad compleja o avanzada, basándose en la evidencia científica, las necesidades de la persona y las prioridades individuales para obtener un plan de atención individualizado³. Este incluye la revisión o adecuación de la prescripción farmacéutica y la promoción de la adherencia³. El modelo de Prescripción Centrada en la Persona (PCP)⁵, respaldado por la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)⁶, consiste en una metodología sistemática de revisión de cuatro etapas para realizar un proceso compartido de adecuación de la prescripción farmacológica:

1. Centrada en la persona: determinar el objetivo terapéutico global (aumentar supervivencia, preservar funcionalidad o priorizar bienestar y control sintomático) y evaluar la adherencia al tratamiento.

2. Centrada en el diagnóstico: relacionar los problemas de salud y fármacos prescritos, identificando el objetivo de cada uno.
3. Centrada en el fármaco: ponderar la indicación del fármaco y riesgos asociados, posibles efectos adversos, interacciones farmacológicas, fármacos contraindicados en personas frágiles y necesidad de ajuste de dosis por edad, función renal y/o hepática.
4. Propuesta de un plan farmacológico individualizado.

Plan

Se aplica el proceso de revisión centrada en la persona para la validación farmacéutica de la prescripción hospitalaria a las 18 horas post-ingreso. Primero, se calcula el índice Frágil-VIG a partir de los datos de la historia clínica compartida (HCC) del paciente, con una puntuación de 0,36 puntos que corresponde al objetivo asistencial “preservar la funcionalidad”. Además, en HCC consta el diagnóstico “incumplimiento de tratamientos médicos”.

Recogemos en la Tabla 1 los problemas de salud del paciente (crónicos y agudos), fármacos de la prescripción médica hospitalaria y domiciliaria con los correspondientes objetivos del tratamiento (terapéutico, preventivo o sintomático) y la situación actual del paciente. Se analizan, en base a fuentes bibliográficas, los tratamientos actuales para establecer recomendaciones de adecuación farmacoterapéutica:

- En personas de edad avanzada con fragilidad leve/moderada el objetivo en el tratamiento de la diabetes es evitar los episodios de hipoglicemia e hiperglicemia sintomática; la hemoglobina glicosilada objetivo está entre 7-8%⁵. En nuestro caso era de 14,6% al ingreso, junto a una cetosis diabética. Como tratamiento, se recomienda una pauta correctora de insulina rápida cada 6 horas- dieta absoluta por intervención quirúrgica (IQ)-, no reintroducir metformina por riesgo de acidosis metabólica y retirar- temporalmente- dapagliflozina por IQ urgente, riesgo de exacerbación de hipotensión y cetoacidosis^{5,6}.
- En edad avanzada, el ácido acetilsalicílico no aporta beneficio en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular^{7,8}. Ante una IQ de riesgo hemorrágico elevado sobreadicionado, se corrobora la no reintroducción de la medicación.

Tabla 1. Revisión centrada en el diagnóstico. Abreviaturas. PM: prescripción médica; SC: vía subcutánea; VO: vía oral; Hb1ac: hemoglobina glicosilada; AAS: ácido acetilsalicílico; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; EV: vía endovenosa; TA: tensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio. * Se resaltan en negrita las diferencias principales entre PM hospitalaria y PM domiciliaria. †Dapagliflozina y bisoprolol también se podrían categorizar para la indicación de insuficiencia cardíaca.

Problema de salud	Fármaco (PM hospitalaria)	Fármaco (PM domiciliaria)	Objetivo tratamiento	Situación actual
Diabetes mellitus tipus 2	Insulina glargina 10 UI/24h SC	Insulina glargina 26 UI/24h SC		
	---	Insulina aspart 10 UI/24h SC	Terapéutico	
	---	Metformina 850 mg 1-1-0.5 VO		Mal control (Hb1ac 14,6%) Cetosis diabética al ingreso
Fibrilación auricular	Dapagliflozina 10 mg/24h VO*	Dapagliflozina 10 mg/24h VO*		
	---	AAS 100 mg/24h VO Omeprazol 20 mg/24h VO	Preventivo	
	Bisoprolol 1,25 mg/24h VO*	Bisoprolol 2,5 mg/24h VO*	Terapéutico	ECG al ingreso: Ritmo FA, FC 92 lat/min
Hipertensión arterial Insuficiencia cardíaca	Enoxaparina 60 mg/12h SC	Apixaban 5 mg/12h VO	Preventivo	
	Furosemida 20 mg/12h EV Espironolactona 12,5 mg/24h VO Enalapril 2,5 mg/24h VO	Hidroclorotiazida 25 mg/24h VO Lisinopril 20 mg/24h VO	Terapéutico	TA al ingreso 98/58 mmHg IC descompensada
	Clindamicina 600 mg/12h EV Ciprofloxacino 400 mg/12h EV	---	Terapéutico	Se programa amputación transmetatarsiana dedo pie derecho
Anemia microcítica hipocrómica	---	Hierro 105 mg/24h VO	Terapéutico	Hb 8,9 mg/dL VCM 72 fL

- Se estima que un 50-70% de las prescripciones de inhibidores de la bomba de protones son inadecuadas, siendo la hospitalización un factor de riesgo. Su uso debe individualizarse ante tratamiento concomitante con anticoagulantes y en mayores de 65 años⁹, como es el caso de nuestro paciente. Dada la situación aguda, se decide mantener el fármaco y valorar el proceso de desprescripción de forma compartida con el paciente en un futuro.
- Se revisa el tiempo adecuado de suspensión de apixaban antes de la IQ. Es una intervención de riesgo hemorrágico bajo y el filtrado glomerular del paciente es ≥ 80 ml/min, por lo que 24 horas de antelación son suficientes¹⁰. Al ingreso se cambia a enoxaparina, ya que no requiere de reversión de la anticoagulación.

2. ADECUACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Subjetivo

Debilidad y malestar generalizado asociados a dificultad respiratoria tras veinticuatro horas post-ingreso al Servicio de Urgencias.

Objetivo

En la exploración física (24h post-ingreso) impresionan crepitantes pulmonares bibasales de nueva aparición y disnea de esfuerzo.

Previamente diagnosticado de IC clase funcional NYHA II, por lo que se realizó una ecocardiografía transtorácica que objetivó hipertrofia del ventrículo izquierdo y función sistólica conservada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 58%.

Análisis

La IC es un síndrome clínico crónico de origen estructural y/o funcional que resulta en una insuficiente capacidad cardíaca para bombear sangre al resto del organismo, pudiéndose deber a un fallo de la función sistólica o diastólica. Se trata de una patología de etiología múltiple, mayormente asociada a la HTA y a la patología valvular o isquémica responsables del deterioro arterial¹¹.

El diagnóstico clínico según criterios de Framingham requiere la presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor más dos menores (Tabla 2). La clínica debe asociarse a una disfunción cardíaca objetivable mediante pruebas de imagen (ecocardiografía transtorácica, electrocardiograma y radiografía torácica) y a la presencia de biomarcadores de valor predictivo negativo (péptidos natriuréticos).

Tabla 2. Diagnóstico clínico de la insuficiencia cardíaca según criterios de Framingham

<i>CRITERIO MAYOR</i>	<i>CRITERIO MENOR</i>
Edema agudo de pulmón	Disnea de esfuerzo
Ingurgitación yugular	Edemas en miembros inferiores
Disnea paroxística nocturna u ortopnea	Derrame pleural
Estertores crepitantes	Hepatomegalia
Cardiomegalia	Tos nocturna
Ritmo de galope o tercer ruido	
Aumento de la presión venosa	
Reflujo hepatoyugular	Taquicardia (> 120 lat/min)
Pérdida de peso (>4,5 kg) tras tratamiento	

El manejo farmacológico de la IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada se basa en el control sintomático y etiológico, mientras que en la IC con FEVI reducida consiste en el uso combinado de inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) -o antagonistas del sistema renina angiotensina II en caso de intolerancia-, betabloqueantes, antagonistas de los receptores mineralocorticoides e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

La descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca suele deberse a la acumulación de fluidos y a un aumento de la presión intraventricular, por lo que requiere del uso de diuréticos del asa para el manejo de la congestión¹².

Plan

Se establece el diagnóstico de descompensación aguda de la IC secundaria al tratamiento recibido durante las primeras 24 horas de estancia en Urgencias. En el momento agudo, el paciente recibió cinco litros de fluidoterapia endovenosa para el manejo de la cetosis diabética y se optó por modificar tres de los fármacos dirigidos a la IC: hidroclorotiazida por hiponatremia (129 mmol/L) y lisinopril y bisoprolol por hipotensión arterial (90/58 mmHg).

Tras confirmar la mejoría de los parámetros hemodinámicos del paciente se reintroduce el tratamiento de base a excepción de dapagliflozina. Se disminuye dosis del betabloqueante (bisoprolol 1,25 mg/24h), se realiza equivalencia terapéutica disponible en guía del IECA crónico (enalapril 2,5mg/24h), se añade espironolactona 12,5 mg/24h y se inicia tratamiento con furosemida endovenosa para el manejo de la clínica congestiva.

La persistencia de la clínica de congestión a pesar del aumento gradual de dosis de furosemida administrada se interpreta como la aparición del fenómeno de resistencia diurética¹³, por lo que se asocia un suero salino hipertónico al 3%.

A las 24h del inicio del tratamiento con furosemida y suero salino hipertónico el paciente presenta una buena respuesta diurética. Impresiona una disminución de la sobrecarga hídrica y una mejoría en los ruidos auscultatorios.

3. OPTIMIZACIÓN DE LA ANTIBIOTERAPIA EN LA INFECCIÓN DEL PIE DIABÉTICO

Subjetivo

Úlcera plantar eritematosa, purulenta, con edema, fóvea y dolor a la palpación.

Objetivo

Afebril, hipotenso (98/58 mmHg), proteína C reactiva 21,2 mg/dL, procalcitonina 38,6 ng/mL. La prueba de imagen confirma osteítis con trayecto fistuloso interdigital que comunica con la planta del pie. Cultivos microbiológicos del absceso positivos por *Proteus vulgaris* y *Staphylococcus aureus* y tejido subcutáneo por *Corynebacterium striatum*. Cultivos microbiológicos

del tejido del tendón positivos por *Morganella morganii*. Alergia a bencilpenicilina.

Análisis

La infección por pie diabético es la complicación más frecuente de la diabetes, asociada a hospitalizaciones y amputación de las extremidades inferiores. Los factores de riesgo son el mal control de la glicemia, la neuropatía y la enfermedad vascular periférica. El microorganismo involucrado en estas infecciones depende del tiempo de evolución de la infección, siendo los grampositivos aerobios los principales responsables de las infecciones superficiales y una flora polimicrobiana con presencia de anaerobios cuando las úlceras son más profundas y existe necrosis¹⁴.

Podemos estratificar las infecciones según la clasificación IWGDF/IDSA en cuatro grados (no infectada, leve, moderada o grave) según parámetros clínicos y analíticos¹⁵. La presencia de osteomielitis u osteítis es un criterio de gravedad¹⁵. En las recomendaciones generales sobre el tratamiento descritas en la bibliografía^{15,16}, destacan:

- Utilizar antibióticos dirigidos sólo a gram positivos en infección leve o si no ha recibido antibióticos.
- Considerar cirugía urgente (24-48h) en combinación con antibióticos en infección moderada-grave.
- No cubrir sistemática y empíricamente *Pseudomonas aeruginosa*, sólo si se ha aislado previamente.
- No utilizar antibióticos tópicos junto con antibióticos sistémicos.
- La duración del antibiótico dependerá de la severidad de la infección y del manejo quirúrgico. Se sugiere administrar los antibióticos en el rango superior de la dosificación.
- En osteomielitis, la penetración de los antibióticos hasta el hueso es variable (Figura 1).

La generalización del diagnóstico de alergia a betalactámicos supone un incremento del uso de no beta-lactámicos, asociado al fracaso terapéutico, infecciones por *Clostridioides difficile*, tiempo de hospitalización, coste económico y aparición de resistencias. En el documento de consenso de Paño-Pardo *et. al.*, se establece un algoritmo terapéutico para los pacientes con alergia a penicilinas (Figura 2)¹⁷.

Figura 1. Penetración de los antibióticos en la osteomielitis¹⁶. Abreviaturas. EV: vía endovenosa; VO: vía oral.



Plan

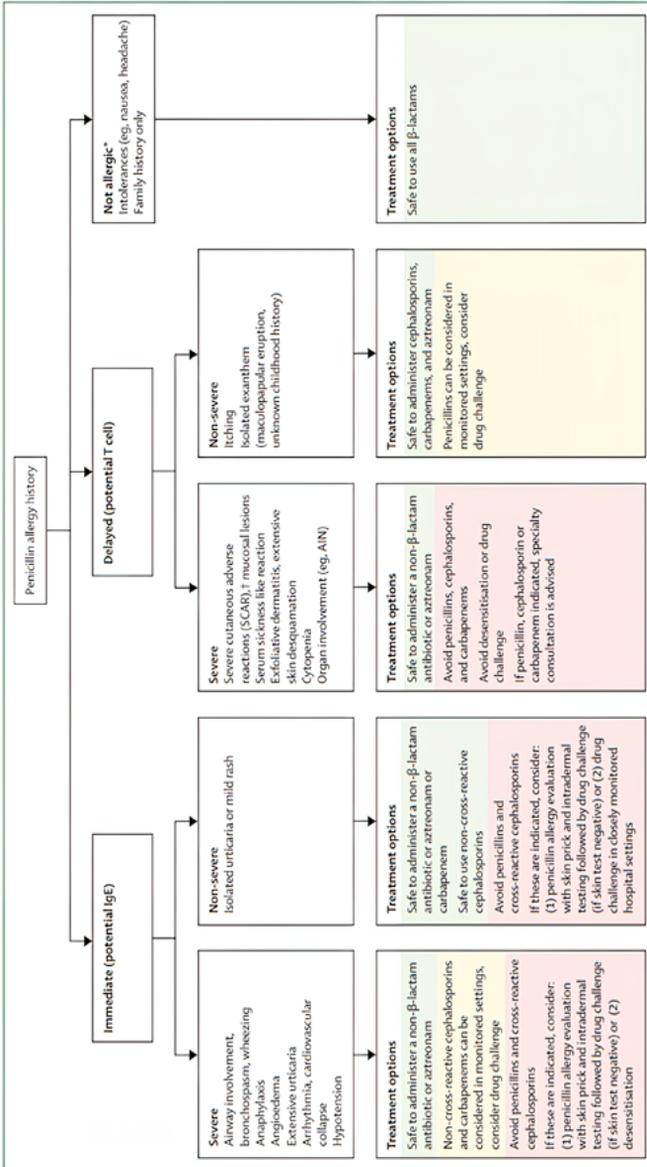
En el tratamiento inicial, se indicó ciprofloxacino 400 mg/12h y clindamicina 600 mg/12h vía endovenosa. Dada la función renal, se recomendó incrementar la dosificación a intervalos máximos de 400 mg/8h y 600 mg/6h, respectivamente. Durante el ingreso, el tratamiento antibiótico se ajustó según el antibiograma de los cultivos microbiológicos obtenidos; debido al perfil de resistencias de *Morganella morganii* se necesitó escalar a meropenem.

El paciente había sido etiquetado de alergia a penicilinas, por lo que el equipo médico consultó al Servicio de Farmacia. Se recomendó filiar el tipo de alergia para establecer las opciones terapéuticas adecuadas. Se concluyó que la alergia era sólo a bencilpenicilina y que la reacción había sido de tipo *rash* dérmico. Al ser una reacción leve (Figura 2) y considerando que el paciente había recibido amoxicilina-clavulánico previamente sin presentar reacciones adversas, se recomendó ajustar a meropenem. El paciente no presentó incidencias y mejoró clínicamente.

DISCUSIÓN

La identificación de los pacientes PCC es una herramienta útil para la atención centrada en la persona y, en consecuencia, puede ser útil como criterio de cribado al validar de la medicación de forma más exhaustiva durante la hospitalización de los pacientes. Para la revisión de la medicación de este caso, se utilizó la metodología de revisión de la medicación centrada en la persona que permitió establecer las intervenciones farmacéuticas pertinentes, adecuando la farmacoterapia según la situación clínica del paciente.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento para pacientes con alergia a penicilinas¹⁷.



Además, ante la falta de presentaciones adecuadas de suero salino hipertónico disponibles al mercado, el Servicio de Farmacia estableció un circuito de elaboración centralizada y estandarizó su prescripción mediante la creación de protocolos para minimizar errores durante su preparación. El uso de furosemida en asociación a un suero salino hipertónico para contrarrestar la resistencia diurética es una práctica clínica cada vez más utilizada y reportada en la literatura.

La generalización de las alertas por alergia a betalactámicos supone una complicación añadida en el manejo de los procesos infecciosos, pudiendo incrementar el riesgo de complicaciones y de fracaso terapéutico.

CONCLUSIONES

La adecuación del plan de tratamiento basado en el modelo de PCP permite determinar el objetivo terapéutico global del paciente y así ponderar la indicación del fármaco y sus riesgos asociados. Se trata de una herramienta esencial en aquellos pacientes con un elevado grado de complejidad clínica, cuya prevalencia se encuentra en aumento.

La presencia del farmacéutico en los servicios de hospitalización contribuye a la optimización del plan farmacoterapéutico del paciente, asegurando su adecuación a la situación clínica del paciente. La colaboración multidisciplinar potencia la efectividad y seguridad del tratamiento, adaptándolo a las necesidades específicas de cada individuo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kunstmann S, Gaínza. Cardiopatía en el paciente anciano. *Rev Med Clin Condes*. 2020; 31(1):21-27. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.11.010>
2. Chivite D, Franco J, Formiga F. Insuficiencia cardíaca crónica en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(5):237-246. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.03.003>
3. Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). Generalitat de Catalunya (2020).
4. Grupo de investigación en cronicidad de la Cataluña central. Calculadora Índice Frágil-VIG [Internet]. 2018 [citado 2025 Mar 04]. Disponible en: <https://es.c3rg.com/index-fragil-vig>
5. Model de prescripció centrada en la persona (PCP). Generalitat de Catalunya (2022).
6. Posicionamiento SEFAP en la revisión de la medicación centrada en la persona. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (2022).
7. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>.

8. Delgado-Silveira E, Molina Mendoza MD, Montero-Errasquín B et al. Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2023;58(5):101407. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.regg.2023.101407>
9. Boletín INFAC: inhibidores de la bomba de protones (IBP): recomendaciones de uso. Volumen 24, N° 08. Osakidetza (2016). Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_def/adjuntos/INFAC_24_n_8_%20IBP%20recomendaciones.pdf
10. Kim KS, Song JW, Soh S, Kwak YL, Shim JK. Perioperative management of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: up-to-date recommendations. *Anesth Pain Med.* 2020;15(2):133-42. <https://doi.org/doi.org/10.17085/apm.2020.15.2.17>
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M *et al.* 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J* 2023;44:3627-3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
12. Llàcer P, Romero G, Trulla JC *et al.* Consenso sobre el abordaje de la sobrecarga hidrosalina en insuficiencia cardíaca aguda. Recomendaciones SEMI/SEC/SEN. *Rev Esp Cardiol.* 2024;77(7): 556-565
13. Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic saline plus i.v.furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. A meta-analysis of the literature. *Herz.* 2015;40:423-435. <https://doi.org/10.1007/s00059-013-4041-6>
14. Uptodate: Evaluation of the diabetic foot [Internet]. [citado 2025 Mar 4]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-diabetic-foot>
15. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA *et al.* IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023 Oct 1:e3687. doi:10.1002/dmrr.3687
16. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* septiembre de 1981;2(2):64-122.
17. Paño-Pardo JR, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristan S, *et al.* Management of Patients with Suspected or Confirmed Antibiotic Allergy: Executive Summary of Guidelines from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAC), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Care Units (SEMICYUC). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33(2):95-101. doi: 10.18176/jiaci.0859

ABORDAJE TERAPÉUTICO INDIVIDUALIZADO EN UN CASO DE ESTRONGILOIDIASIS

Sandra Garcia Xipell, Clara Rodríguez González
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Revisora

Marlene Álvarez Martins

INTRODUCCIÓN

La estrombiloidiasis es una infección producida por el nematodo rhabdítico del género *Strongyloides*. Las dos especies del parásito que son capaces de producir infecciones en el ser humano son *S. fuelleborni* y *S. stercoralis*, siendo esta última la más frecuente. *S. stercoralis* es un parásito de distribución mundial, principalmente de zonas tropicales y templadas. La prevalencia mundial de la estrombiloidiasis se estima entre 30 y 100 millones de personas (1), aunque este dato podría estar subestimado a causa de la baja tasa de diagnóstico de la enfermedad, y podría llegar a llegar hasta 600 millones de personas. Concretamente en España se presenta de forma esporádica, especialmente en el área mediterránea y en trabajadores agrícolas, con una prevalencia del 12,5% en este colectivo (2). A día de hoy, no existe una estrategia mundial de salud pública para controlar la infección por este parásito.

El ser humano actúa como hospedador primario, y el ciclo comienza cuando las larvas filariformes que sobreviven en el suelo penetran a través de la piel. Estas larvas alcanzan los alvéolos pulmonares a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático, ascienden por el árbol traqueobronquial y, una vez deglutidas, llegan al duodeno y yeyuno. Allí maduran a sus formas adultas hembras, las cuales depositan sus huevos,

dando lugar a larvas rabditiformes que serán eliminadas por las heces.

En humanos se puede producir el fenómeno de autoinfección, que se da cuando las larvas rabditiformes no infectantes pueden seguir desarrollándose y replicándose de manera masiva. Este proceso puede producir la activación de la estrongiloidiasis incluso décadas más tarde, ya que permite que el parásito pueda permanecer durante largos periodos de tiempo en el organismo. La autoinfección puede verse acelerada por determinados factores que disminuyen la inmunidad, como sería el uso prolongado de corticoides, generando así una hiperinfestación que puede llegar a producir una diseminación de la estrongiloidiasis cuando el parásito alcanza otros órganos diferentes a los de su ciclo vital (3). La mortalidad de la estrongiloidiasis diseminada llega hasta ratios de 85-100% en pacientes inmunodeprimidos (4).

El tratamiento de la estrongiloidiasis diseminada consiste en dosis de ivermectina oral de 200mcg/kg diaria, durante un mínimo de 14 días desde la ausencia de larvas en dos muestras de heces, orina, esputo u otro tipo de muestra, según el grado de infección (4,5).

La ivermectina es un derivado semisintético macrocíclico de la lactona avermectina B1, producidas por la actinobacteria *Streptomyces avermitilis*. Actúa abriendo los canales de cloro sensibles al glutamato de las células nerviosas y musculares de los invertebrados, provocando la hiperpolarización de la célula y, consecuentemente, una parálisis espástica y muerte del parásito. Entre otras características, presenta una farmacocinética dosis-dependiente, además de tener una alta liposolubilidad, lo que le facilita el paso a través del estrato córneo de la piel. Se distribuye principalmente en hígado y tejido adiposo, donde se almacena. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (93%), hecho que le dificulta el paso a través de la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en gran parte por el citocromo CYP3A4 y su eliminación es mayoritariamente por las heces.

En el caso clínico que abordamos, nos encontraremos frente a un paciente con intolerancia de la vía oral y presentaremos alternativas de tratamiento, que incluyen el diseño de una fórmula magistral y el uso de otras presentaciones en condiciones

diferentes a su autorización. Veremos las complicaciones que se pueden producir en caso de tratamiento inadecuado y analizaremos la respuesta del paciente con las alternativas terapéuticas planteadas.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 57 años, natural de Bangla-Desh con barrera idiomática parcial. Hace años que vive en España aunque lleva sin visitar su país natal 15 años. No tiene alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos conocidos. Es exfumador desde hace 7 años. Como antecedentes patológicos tiene dislipemia, una cardiopatía isquémica, hipertensión, y destaca una pancolitis ulcerosa diagnosticada dos meses antes de su visita a urgencias tratada con mesalazina 3g y prednisona en pauta descendente. Su peso actual es de 81 kg (habituales en torno a los 94 kg).

El paciente acudió a urgencias con un cuadro clínico de 4-5 días de dolor abdominal, diarreas con hasta 20 deposiciones diarias sin productos patológicos, náuseas y vómitos, con intolerancia a la ingesta oral de 2 días de evolución. Presentaba además un rash cutáneo generalizado, por el cual había consultado previamente.

Durante su estancia en urgencias se detectó una pauta inadecuada de corticoides. Por falta de comprensión, el paciente no había realizado la pauta descendente indicada y continuaba con una toma de 60mg de prednisona al día, Además de una sobredosificación de la mesalazina, ingiriendo 6g al día en lugar de 3g. Analíticamente, el paciente presentó una PCR elevada, eosinófilos elevados y anticuerpos IgG positivos para *Strongyloides*. Además, se observó un rash urticariforme sugestivo de larva *currens*. Finalmente, se orientó como una estrongiloidiasis diseminada y se trató al paciente con ivermectina 200 mcg/kg/día en comprimidos por sonda nasogástrica, dado que los vómitos que presentaba impedían la administración oral. La persistencia de los vómitos, el desarrollo de un íleo parálitico secundario a la estrongiloidiasis, y la persistencia de larvas observadas en el contenido gástrico a pesar del tratamiento, planteó la sospecha de una absorción inadecuada de los comprimidos de ivermectina y se planteó la necesidad de hacer un cambio en el tratamiento.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO I: ALTERNATIVAS A LA IVERMECTINA VÍA ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESTRONGILOIDIASIS.

Subjetivo

El paciente persiste con clínica de vómitos, diarreas y mal estado general. Portador de sonda nasogástrica.

Objetivo

A nivel analítico se observa una PCR elevada en ascenso, eosinófilos altos ($2,4 \times 10^9/L$) y anticuerpos IgG positivos para Strongyloides. Además, se aprecian restos de comprimidos en el débito bilioso junto con la persistencia de larvas en el contenido gástrico.

Análisis

Ante este caso, se sospecha de una malabsorción de la ivermectina por vía oral.

En pacientes con malabsorción oral o intolerancia de la vía oral, o pacientes con deterioro del estado clínico, se han estudiado alternativas a la ivermectina oral. Se encontraron dos alternativas: ivermectina por vía rectal o por vía subcutánea (4,6).

Plan

En primer lugar, se consideró tratar al paciente con ivermectina por vía rectal manteniendo la administración por sonda nasogástrica, con el objetivo de intentar conseguir la máxima absorción (7). Para la administración de la ivermectina rectal fue necesario diseñar y elaborar una fórmula magistral de ivermectina 0,6 mg/ml en forma de enema rectal (8).

Se realizó una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos y, en base a la literatura disponible, se confirmó la viabilidad de la administración de ivermectina por vía rectal (4,6,8). Tras el análisis de revisiones de casos, se estudió y se determinó la materia prima a utilizar y la compatibilidad entre los distintos componentes de la fórmula magistral. La ivermectina es un principio activo prácticamente insoluble en agua según su ficha de información técnica, por lo que se decidió elaborar una suspensión para su administración como enema rectal. Como

agente suspensor se usó Ora-plus®, ya descrito previamente como vehículo en las revisiones de casos estudiadas.

Finalmente, se diseñó un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) siguiendo las pautas del Formulario Nacional y las Guías de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPP). Se elaboró la ficha de preparación de la fórmula magistral y se protocolizó en nuestra base de datos.

Se diseñó la siguiente fórmula magistral en base al peso del paciente (90kg) y la dosis establecida en las revisiones de casos de 200mcg/kg/día.

Ivermectina 18 mg

Ora-Plus® csp 30ml

La técnica de elaboración consistió en pulverizar 6 comprimidos de ivermectina 3mg con el mortero, añadiendo una pequeña cantidad de Ora-Plus® para formar una pasta homogénea. Seguidamente se añadió Ora-Plus® hasta cantidad suficiente para 30ml, agitando hasta lograr completa dispersión. La suspensión obtenida se envasó en una jeringa especial con catéter para la administración rectal.

Se obtuvo una suspensión homogénea de ivermectina de sencilla resuspensión. Según las GBPP, se evaluó la matriz de riesgo de la preparación estableciéndose un período de validez de 30 días a una temperatura de 2-8°C.

Finalmente, se trató al paciente durante 5 días con ivermectina por sonda nasogástrica y los dos últimos días se añadió la ivermectina por vía rectal.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO II: FORMULACIONES DE IVERMECTINA ALTERNATIVAS A LA VÍA ORAL Y RECTAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESTRONGILOIDIASIS.

Subjetivo

Tras 5 días de tratamiento con ivermectina oral y rectal, no se observó una mejoría clínica. De la misma manera, aumentó la preocupación por los efectos neurológicos que pudiera desarrollar el paciente.

Objetivo

En los análisis microbiológicos, se siguieron observando formas larvianas en el contenido gástrico.

Análisis

Frente a esta situación, y debido al elevado riesgo de mortalidad que presentaba el cuadro clínico del paciente, se decidió solicitar el uso de ivermectina subcutánea.

Al no existir ivermectina subcutánea para uso humano, fue necesario buscar alguna alternativa.

Plan

Se realizó una revisión de casos en los que se había usado ivermectina subcutánea (9-12). Posteriormente, se solicitó a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) la autorización de la utilización de la presentación veterinaria de ivermectina subcutánea, tras haberse aprobado por la Subcomisión de Medicamentos en Situaciones Especiales de nuestro hospital, una vez obtenido el consentimiento informado del paciente.

Se calculó la dosis a administrar según la bibliografía consultada. Para la administración de 15mg/48h (200mcg/kg/48h) se usaron 1,5ml de la jeringa de ivermectina de concentración 10mg/ml. Se repartió la administración entre los dos brazos (7,5 mg en cada brazo).

Una vez iniciada la ivermectina subcutánea, se paró la administración de la ivermectina oral y rectal. El paciente presentó buena tolerancia a la nueva presentación.

Después de 3 dosis de ivermectina subcutánea, el paciente dejó de presentar deposiciones diarreicas, fiebre, náuseas y vómitos. Se realizaron dos cultivos de parásitos en contenido gástrico, separados 48 horas, los cuales resultaron negativos. Una vez resuelto el íleo paralítico, se pudo seguir el tratamiento con ivermectina oral hasta completar la duración total de 14 días en domicilio.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO III: TRANSLOCACIÓN BACTERIANA SECUNDARIA A LA ESTRONGILOIDIASIS.

Subjetivo

Dos días después de la finalización de la ivermectina subcutánea, el paciente presentó un cuadro de tiritonas y malestar general.

Objetivo

Se recogieron hemocultivos y se sospechó de translocación bacteriana secundaria a la estrongiloidiasis.

Análisis

La translocación bacteriana es la colonización inadecuada de las bacterias del tracto gastrointestinal a regiones extraintestinales. Es debido al daño generado en las uniones de las células epiteliales de las mucosas tras un proceso inflamatorio intestinal. Es una infección sistémica secundaria, habitualmente por la flora entérica, que puede provocar cuadros como bacteriemia, sepsis, meningitis o infecciones del tracto urinario, entre otros. En el caso de *Strongyloides*, el mecanismo está favorecido por el propio daño que genera la larva al penetrar la mucosa, y existe un riesgo de sepsis de hasta un 50% (13).

Plan

Ante la sospecha de translocación bacteriana, se decidió tratar empíricamente con ceftriaxona y metronidazol. Tras el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* BLEE en el hemocultivo, se cambió a tratamiento dirigido con meropenem.

Después de la resolución de la translocación bacteriana y de la estrongiloidiasis, se realizó un seguimiento al paciente y se hizo un estudio de sus contactos. Se realizaron analíticas, serologías y coprocultivos a todos sus convivientes. Finalmente, se detectó una estrongiloidiasis crónica a su mujer, la cual fue tratada con ivermectina oral 200mcg/kg/día durante dos días.

Discusión

Este caso es un claro ejemplo de desafío clínico que se nos puede presentar en el día a día como farmacéuticos. Es de nuestra competencia ofrecer alternativas a los tratamientos convencionales, diseñar formulaciones magistrales, obtener medicación extranjera o conseguirla como uso compasivo. El principal problema farmacoterapéutico que se presentó fue la necesidad de buscar una presentación diferente a las ya comercializadas existentes que fuera adecuada en el caso de nuestro paciente.

Se elaboró una fórmula magistral de ivermectina 0,6mg/ml enema rectal para el tratamiento de la hiperinfestación por *Strongyloides*, la cual resultó bien tolerada por el paciente.

Aunque existe controversia sobre la absorción de la ivermectina por vía rectal, debido a la disparidad de los niveles plasmáticos observados en la bibliografía tras la administración, la elaboración y administración de la fórmula magistral en forma de enema puede ser de utilidad como alternativa a la vía oral o terapia puente hasta la autorización de la administración por vía subcutánea. La persistencia de sintomatología de nuestro paciente hizo necesaria la búsqueda de alternativas, valorándose así la ivermectina subcutánea. Si bien es cierto que en nuestro caso no hubo posibilidad de monitorizar los niveles plasmáticos de la ivermectina, pudimos observar la eliminación completa de las larvas de *Strongyloides* con esta nueva presentación, y la resolución del cuadro clínico del paciente.

El caso destaca también por la complejidad que pueden presentar los pacientes con estrongiloidiasis, con la aparición de cuadros graves como hiperinfestación y diseminación de *Strongyloides*, en nuestro caso, probablemente a consecuencia de la inmunosupresión producida por los corticoides. No solo es importante la detección precoz y el tratamiento eficaz, sino también el posterior seguimiento del paciente, ya que existen consecuencias que podemos encontrar más tarde, como es el caso de la translocación bacteriana.

CONCLUSIÓN

Strongyloides stercoralis es un parásito que puede permanecer en el huésped durante décadas y puede producir autoinfección. Es importante hacer un diagnóstico diferencial y se deben tratar todos los casos. La ivermectina es un tratamiento eficaz y está comercializada en España para esta indicación en comprimidos orales. La formulación para su administración rectal es posible y puede ser útil como terapia puente entre la ivermectina oral y la subcutánea. La ivermectina subcutánea existe en presentación veterinaria y se han descrito casos de uso en humanos con resultados exitosos.

La implicación del farmacéutico en los equipos multidisciplinares es fundamental para obtener una atención integral en diferentes aspectos, actuando como una figura clave cuando se trata del uso de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Mar;33(1):135-151. doi:10.1016/j.idc.2018.10.006. PMID: 30712758; PMCID: PMC6367705.
2. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, French M, Reithinger R, Gobbi F, Montresor A, Bisoffi Z. The Global Prevalence of Strongyloides stercoralis Infection. *Pathogens.* 2020 Jun 13;9(6):468. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060468>. PMID: 32545787; PMCID: PMC7349647.
3. Woodring JH, Halfhill H 2nd, Reed JC. Pulmonary strongyloidiasis: clinical and imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Mar;162(3):537-42. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.3.8109492>. PMID: 8109492.
4. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Aug;25(4):458-63. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283551dbd>. PMID: 22691685; PMCID: PMC3430846.
5. Martínez-Pérez A, Roure Díez S, Belhassen-García M, Torrés-Tendero D, Pérez-Arellano JL, Cabezas T, Soler C, Díaz-Menéndez M, Navarro M, Treviño B, Salvador F; Soil-Transmitted Helminths' Study Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI). Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Feb 23;12(2):e0006272. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006272>. PMID: 29474356; PMCID: PMC5846793.
6. Pérez-Molina JA, Díaz-Menéndez M, Pérez-Ayala A, Ferrere F, Monje B, Norman F, López-Vélez R. Tratamiento de las enfermedades causadas por parásitos [Treatment of diseases caused by parasites]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Jan;28(1):44-59. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.11.003>. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20031280.
7. Bogoch II, Khan K, Abrams H, Nott C, Leung E, Fleckenstein L, Keystone JS. Failure of ivermectin per rectum to achieve clinically meaningful serum levels in two cases of Strongyloides hyperinfection. *Am J Trop Med Hyg.* 2015 Jul;93(1):94-6. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0077>. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918215; PMCID: PMC4497912.
8. Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS, Smith MA, Neva FA, Lucey DR. Case report: Rectal administration of ivermectin to a patient with Strongyloides hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 2003 Apr;68(4):453-5. PMID: 12875295.
9. Hennessey DC, Ballesteros ÓA, Merchán DJ, Guevara FO, Severiche DF. Subcutaneous ivermectin for the treatment of the hyperinfection syndrome by Strongyloides stercoralis. *Biomedica.* 2020 Jun 15;40(2):228-232. English, Spanish. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5140>. PMID: 32673452; PMCID: PMC7505505.
10. Barrett J, Newsholme W. Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe Strongyloides stercoralis infection: two case reports and a discussion of the literature-authors' response. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr;71(4):1131. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw007>. Epub 2016 Jan 31. PMID: 26832754.
11. Pacanowski J, Santos MD, Roux A, LE Maignan C, Guillot J, Lavarde V, Cornet M. Subcutaneous ivermectin as a safe salvage therapy in Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome: a case report. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Jul;73(1):122-4. PMID: 16014846.
12. Zeiter K, Jariwala R, Restrepo-Jaramillo R, Kapadia S, Casanas B, Alrabaa S, Sriaroon C. Successful use of subcutaneous ivermectin for the treatment of Strongyloides stercoralis hyperinfection in the setting of small bowel obstruction and paralytic ileus in the immunocompromised population. *BMJ Case Rep.* 2018 Jun 4;2018:bcr2017223138. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223138>. PMID: 29866667; PMCID: PMC5990086.
13. Rajamanickam A, Munisankar S, Bhootra Y, Dolla C, Nutman TB, Babu S. Microbial Translocation Associated with an Acute-Phase Response and Elevations in MMP-1, HO-1, and Proinflammatory Cytokines in Strongyloides stercoralis Infection. *Infect Immun.* 2016 Dec 29;85(1):e00772-16. <https://doi.org/10.1128/IAI.00772-16>. PMID: 27821584; PMCID: PMC5203642.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NOCARDIOSIS POR *NOCARDIA BRASILIENSIS*: RETOS CLÍNICOS Y CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Mireia Bruguera Teixidor, Yaiza Ortuño Ruíz
Hospital Univeristari Dr. Josep Trueta, Girona

Revisora

Laura Gratacós Santanach

INTRODUCCIÓN

La *Nocardia brasiliensis* es una bacteria que muestra una distribución geográfica tanto en climas templados como tropicales. En los Estados Unidos, esta especie es la más prevalente, mientras que en España ocupa la sexta posición, motivo por el cual, diagnosticar y tratar una infección poco común constituye un desafío para los profesionales. Esta patología afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, lo que puede dar lugar a una clínica más grave que en pacientes sin factores de riesgo asociados. El 20-50% de las infecciones pueden presentarse como una enfermedad diseminada, siendo la afectación más común en el sistema nervioso central (SNC) y más prevalente en inmunodeprimidos. Puede manifestarse de diversas formas clínicas, siendo la afectación pulmonar especialmente relevante, con una clínica similar a un fenómeno pseudogripal. El diagnóstico puede realizarse mediante el cultivo de esputo o lavado broncoalveolar, mientras que en los casos de enfermedad extrapulmonar se realiza biopsia del tejido afectado o bien por el drenaje de heridas. La evaluación se realiza a través de la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM) cerebral y pulmonar.

El tratamiento de la nocardiosis es crucial, ya que es necesario identificar la especie causal para seleccionar los antibióticos más efectivos, teniendo en cuenta también la distribu-

ción geográfica del microorganismo. Los antibióticos que son generalmente activos contra la *Nocardia brasiliensis* incluyen cotrimoxazol (CTX), amikacina y linezolid, mientras que imipenem, eritromicina y ciprofloxacino presentan tasas de resistencia superiores al 56%. El plan de tratamiento a seguir, una vez confirmada la infección por *Nocardia brasiliensis*, dependerá del tipo de infección que presente el paciente. En caso de infección leve, cutánea, linfocutánea, pulmonar sin criterios de gravedad ni inmunodepresión, se optará por un tratamiento en monoterapia con CTX oral (5-10 mg/kg/día trimetoprim (TMP) + 25-50 mg/kg/día sulfametoxazol (SMX)) cada 12 horas o linezolid 600 mg cada 12 horas, y en caso de toxicidad hematológica por linezolid. La duración del tratamiento dependerá de la localización de la infección; si es cutánea, el tratamiento será de 3 a 6 meses, mientras que, si hay afectación pulmonar, se prolongará 6 meses.

En cambio, si el paciente presenta una infección grave, diseminada, es inmunodeprimido o hay afectación del SNC, la terapia consistirá en una combinación de 2-3 fármacos. En estos casos, se distinguirá si existe afectación del SNC o no. Si no hay afectación del SNC, la terapia de elección será: CTX intravenoso (15 mg/kg/día TMP + 75 mg/kg/día SMX) cada 6-8 horas, acompañado de amikacina intravenosa (15 mg/kg/24h). La terapia secuencial se iniciará después de 3-6 semanas de antibiótico intravenoso, según la evolución clínica del paciente. En caso de afectación del SNC, se planteará una triple terapia combinado CTX intravenoso (15 mg/kg/día TMP + 75 mg/kg/día SMX) cada 6-8 horas, amikacina intravenosa (15-20 mg/kg/24h) y un carbapenémico (meropenem 2 g cada 8 horas o imipenem 500 mg cada 6 horas) o una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 2 g cada 12 horas o cefotaxima 2 g cada 8 horas). En el caso de *Nocardia brasiliensis*, los carbapenémicos no se incluirían en el tratamiento debido a su resistencia intrínseca superior al 50%. La terapia secuencial se realizará con la combinación de dos antibióticos a partir de las 6 semanas y se ajustará según la evolución clínica del paciente. La duración estimada del tratamiento dependerá de la localización de la infección; en casos de localización cutánea, pulmonar o en pacientes inmunodeprimidos, la duración será de 6 a 12 meses, mientras que, si hay afectación del SNC, se prolongará un mínimo de 12 meses.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente varón de 49 años, sin antecedentes de alergias medicamentosas conocidas. En cuanto a su historia clínica, destacaba la presencia de lupus eritematoso sistémico (LES) con nefropatía lúpica clase V, infarto agudo de miocardio (IAM) Killip 1, artritis gotosa tofácea y osteonecrosis de cadera, la cual requirió prótesis total. El paciente se encontraba en tratamiento domiciliario con calcio 600 mg/vitamina D 2000 UI/24h, ácido acetilsalicílico 100 mg/24h, atorvastatina 40 mg/24h, colchicina 1 mg/24h, febuxostat 80 mg/24h, hidroxicloroquina 200 mg/12h, prednisona en pauta descendente de 15 mg/24h y ácido micofenólico 180mg/12h.

El paciente consultó al servicio de urgencias el 10 de diciembre de 2022 debido a la aparición de un bultoma doloroso en el hombro izquierdo, zona lumbar y en la tibia derecha, asociado a dolor severo con una escala visual análoga (EVA) de 10/10, fiebre persistente de 24 horas de evolución y la presencia de reactantes de fase aguda ligeramente aumentados. Se decidió ingreso a medicina interna donde se realizó un drenaje guiado por ecografía de los bultomas y se cultivaron. Se orientó como abscesos musculares múltiples en paciente inmunodeprimido y se inició tratamiento con meropenem 1g/8h asociado con dap-tomicina 600 mg/día (8 mg/kg/día).

El segundo día de ingreso, se aisló *Nocardia brasiliensis* en la biopsia, sin antibiograma disponible. En base a la sensibilidad empírica del microorganismo y al tratarse de un paciente inmunodeprimido, se decidió iniciar biterapia con CTX (320 mg TMP + 1600 mg SMX) cada 8h y amikacina 1g/24h. En el TAC se observó afectación nodular multifocal y bilateral del parénquima pulmonar que se orientó como posible nocardiosis pulmonar. Se realizaron niveles farmacocinéticos de amikacina, se recomendó ajustar a 1g/36h y que se valorara cambio de antibiótico para no agravar la *insuficiencia renal secundaria* a la nefropatía lúpica de base del paciente. El quinto día de ingreso se suspendió la amikacina y se evaluó reiniciar la doble terapia dirigida cuando se obtuvieron los resultados del antibiograma.

Se decidió realizar estudio extensión a SNC mediante una RM craneal donde se observó lesiones milimétricas con posibles abscesos que se orientaron como nocardiosis en el SNC. El octavo día de ingreso, al no disponer de los resultados del

antibiograma, se valoraron opciones terapéuticas y se decidió reiniciar biterapia asociando cotrimoxazol a la ceftriaxona a 2 g/12h. En este caso no se optó por imipenem dado la baja sensibilidad a *Nocardia brasiliensis*.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1: SOPORTE EN LA DECISIÓN DE LA TERAPIA ANTIBIÓTICA

Paciente diagnosticado de nocardiosis con posible afectación del SNC en biterapia antibiótica.

Subjetivo

Infección por *Nocardia brasiliensis* con afectación cutánea (3 bultomas) con tos sin expectoración.

Objetivo

RM craneal donde se observa lesiones milimétricas con posibles abscesos.

Resultados ampliados del antibiograma: sensible a linezolid y minociclina. Sensibilidad incrementada a doxiciclina.

Evaluación

Paciente en tratamiento con biterapia con CTX (320 mg TMP + 1600 mg SMX) cada 8h y ceftriaxona 2g cada 12h que se realiza estudio de extensión craneal donde presenta lesiones y posibles microabscesos sin clínica asociada.

Dada la posibilidad de afectación del sistema nervioso central, el manejo terapéutico consistirá en la combinación de 3 medicamentos con una duración de al menos 6 semanas y posteriormente se realizaría terapia secuencial a 2 antibióticos hasta completar el año de tratamiento.

Las opciones terapéuticas disponibles para la triple terapia consistiría en añadir al tratamiento vigente un tercer fármaco. Al tratarse de *Nocardia brasiliensis*, con resistencia intrínseca a los carbapenémicos no podemos agregarlos. La amikacina se había suspendido por la insuficiencia renal del paciente. Así pues, las opciones terapéuticas disponibles serían las obtenidas por el estudio de extensión: Sensible a linezolid y minociclina. Sensibilidad incrementada a doxiciclina.

Dentro de las opciones terapéuticas se revisa la penetración al SNC y el perfil de seguridad de estos. Siendo:

- Linezolid: Buena penetración SNC. Toxicidad: mielosupresión
- Minociclina: Buena penetración SNC. Toxicidad: Hepatotoxicidad
- Doxiciclina: Penetración al SNC a dosis máximas (400 mg/día). Toxicidad: Gastrointestinal

Plan

Dado que el paciente presenta una posible afectación del SNC se recomienda iniciar triple terapia intravenoso con una duración de unas 6 semanas. Añadiendo a la biterapia actual de CTX y ceftriaxona el linezolid dada la buena penetración del SNC y al disponer de la presentación intravenosa en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. Se recomienda seguimiento analítico hematológico por la posible mielosupresión y ampliar el antibiograma a tedizolid ya que no se puede extrapolar la sensibilidad entre linezolid y tedizolid.

En el caso de mielosupresión, valorar como alternativa minociclina intravenosa que se puede solicitar como medicación extranjera. Por lo que respecta la doxiciclina presenta una baja penetración en el SNC y según antibiograma, el microorganismo presenta sensibilidad incrementada por lo que se desestima esta opción de tratamiento.

Se añadió linezolid al esquema terapéutico; sin embargo, a los 15 días de triple terapia aparecieron efectos adversos farmacológicos.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: SOPORTE EN LA DECISIÓN DEL MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS FARMACOLÓGICOS.

Subjetivo

Paciente desorientado, con náuseas y vómitos persistentes.

Objetivo

Pancitopenia de etiología farmacológica y acidosis metabólica de etiología mixta

Evaluación

Debido a la aparición de plaquetopenia grado III, anemia grado III y acidosis de etiología mixta (farmacológica y vómitos) se revisan los tratamientos del plan terapéutico del paciente y se detectaron los siguientes efectos adversos:

Fármaco	Efecto adverso relevante en el caso
Linezolid	Pancitopenia, acidosis láctica
Cotrimoxazol	Pancitopenia., náuseas, vómitos, acidosis metabólica
Colchicina	Nauseas (efecto indeseado causado cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas tóxicas)

Plan

Tras la revisión bibliográfica de los fármacos pautados para su tratamiento, se decide suspender linezolid debido al efecto adverso de pancitopenia y acidosis láctica manteniendo cotrimoxazol para el tratamiento de base de *Nocardia brasiliensis*. Se realiza la corrección con bicarbonato 1/6M además de modificar la administración de colchicina 1mg c/48h para evitar las náuseas.

El día +37 de ingreso, se confirmó la sensibilidad de *Nocardia brasiliensis* a tedizolid. En consenso con el equipo del Programa de Optimización de Antibióticos (PROA), se decidió completar seis semanas de biterapia con cotrimoxazol y ceftriaxona además de iniciar tedizolid a 200 mg/24h. A los 8 días de iniciar tratamiento con tedizolid reapareció la toxicidad hematológica por lo que se suspendió.

El paciente fue dado de alta tras 49 días de ingreso, con un tratamiento de continuación de amoxicilina-clavulánico 875 mg/12h y CTX (320 mg TMP + 1600 mg SMX) cada 12h, con una duración prevista de 1 año.

En la visita de seguimiento del 18 agosto del 2023, tras observar deterioro de la función renal, nefrología decidió disminuir la dosis de CTX a (160 mg TMP + 800 mg SMX) cada 12h. Tras la revisión con medicina interna, se decidió volver a la dosis basal de CTX (320 mg TMP + 1600 mg SMX) cada 12h dado que el TMP inhibe la secreción tubular de creatinina, mostrando un falso empeoramiento de la función renal.

El 16 de diciembre del 2023, al completar un año de tratamiento con CTX y viendo el empeoramiento franco de la función renal, se decide suspender CTX y seguir con amoxicilina-clavulánico dada la inmunosupresión de base del paciente.

DISCUSIÓN

Las infecciones por *Nocardia brasiliensis* son poco frecuentes en nuestro medio siendo un desafío farmacológico dado sus resistencias intrínsecas y las largas duraciones de tratamiento. La complejidad incrementa cuando esta infección es grave, diseminada o en inmunodeprimidos dado que requiere la combinación de dos fármacos. Si la afectación incluye el SNC se amplía a 3 fármacos intravenosos durante 6 semanas y posteriormente, terapia secuencial con combinación de 2 antibióticos como mínimo durante un año.

En este caso, se describen los múltiples ajustes de tratamiento en un paciente con inmunosupresión de base y posible afectación del SNC por *Nocardia brasiliensis*. Completando un tratamiento mayoritariamente EV con 2 fármacos y ocasionalmente con 3 debido a las múltiples toxicidades. Completando biterapia oral con cotrimoxazol ajustando a la insuficiencia renal combinado con amoxicilina-clavulánico hasta al año y posteriormente continuando con amoxicilina-clavulánico oral debido a la inmunosupresión de base del paciente.

CONCLUSIONES

Este caso resalta la importancia de un enfoque farmacoterapéutico integral en pacientes con infecciones graves, especialmente aquellos con comorbilidades complejas y un sistema inmunológico comprometido. La selección y ajuste de los antibióticos, el manejo de las toxicidades y el seguimiento continuo son cruciales para garantizar un tratamiento efectivo y seguro, con el fin de evitar complicaciones adicionales y mejorar los resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Portolá O, Guitart R, Gómez F, Olona M, Vidal F, Castro A y Grupo de estudio de la nocardiosis. Epidemiología y manifestaciones clínicas de la infección por especies de *Nocardia* en Tarragona, 1997 a 2008: *Nocardia cyriacigeorgica* es un patógeno emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(10):585-588. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.02.008>.

2. Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, Medina-Pascual MJ, Villalón P, Navarro AM, Saéz-Nieto JA. Epidemiology and susceptibility to antimicrobial agents of the main *Nocardia* species in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Mar 1;72(3):754-761. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw489>. PMID: 27999029.
3. *Nocardia* infections: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Clinical microbiology and pathogenesis- UpToDate*. [Internet]. [Consultado 19 Ene. 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
4. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, Coussement J. How do I manage nocardiosis? *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):550-558. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.019>. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33418019.
5. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Centro de información de medicamentos (CIMA). [Internet]. [Consultado 19 Ene. 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
6. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero AE, García Molina E, Díaz Pérez J, García-Vázquez E. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central [Antibiotic diffusion to central nervous system]. *Rev Esp Quimioter*. 2018 Feb;31(1):1-12.

DARATUMUMAB EN SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE (SNCR)

Danae Anguita Domingo, Blanca Guembe Zabaleta
Hospital Universitario Vall Hebrón, Barcelona

Revisora

Aurora Fernández Polo

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía más frecuente en pediatría, con una incidencia de 2-7 casos/100.000 niños/año. Se caracteriza por la presencia de proteinuria (>40 mg/m²/h), hipoalbuminemia ($<2,5$ g/dl), edema, dislipidemia y alteraciones endocrinas.

Respecto a la fisiopatología, la lesión del podocito conlleva a un aumento de la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración glomerular, dando paso a una pérdida de diversas proteínas a través de la pared capilar glomerular. La hipogammaglobulinemia y el déficit de factores de complemento conlleva un aumento de riesgo de infecciones, la pérdida de factores de coagulación provoca trastornos de coagulación y también se produce una pérdida de otras proteínas de transporte. La hipoalbuminemia conlleva una disminución de la presión oncótica y del volumen plasmático efectivo, produciendo un aumento del tono simpático, aumento de hormona antidiurética y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, todo ello conllevando a la retención de sodio y a la aparición de edemas. A su vez, está hipoproteinemia conlleva a una estimulación de la síntesis hepática para contrarrestar, provocando hiperlipidemia y lipiduria.

Existen diversas clasificaciones del SN. Según la etiología, se puede clasificar en SN primario (idiopático, congénito (manifes-

tación < 6 meses nacimiento) o genético) o secundario a otra patología como puede ser glomerulonefritis, enfermedades sistémicas, víricas, parasitarias, neoplasias o debido a fármacos.

Según la respuesta a corticoides en la primera manifestación podemos diferenciar entre dos entidades:

- Síndrome Nefrótico Corticosensible (SNCS): desaparece la proteinuria y se normaliza la albúmina plasmática en respuesta al tratamiento.
- Síndrome Nefrótico Corticorresistente (SNCR): persiste el SN clínico y/o bioquímico (persistencia proteinuria) de SN a pesar de prednisona 2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día para 4 semanas, seguidos de 1,5 mg/kg o 40 mg/m² por dosis en días alternos por otras 4 semanas.

A nivel histológico, las alteraciones más comunes suelen ser enfermedad de cambios mínimos (ECM), en la cual solo se observa daño en los podocitos a nivel microscópico, y glomerulonefritis focal y segmentaria (GNFS), en la cual se observa esclerosis en algunos glomérulos y suele ser refractario a corticoides.

La mayoría de los pacientes pediátricos con SN idiopático responden al tratamiento, pero alrededor del 20% son corticorresistentes. Además, más de dos tercios de los casos presentan recaídas de la enfermedad en los primeros dos meses y hasta el 60% dependencia a corticoides.

El tratamiento del SN se centra en controlar los síntomas, reducir la proteinuria, prevenir complicaciones y tratar la causa subyacente, si está identificada. Los corticoides son la base del tratamiento farmacológico. En recaídas frecuentes, corticodependencia o efectos secundarios de los corticoides y SNCR se recomienda terapia alternativa a los corticoides con fármacos inmunosupresores (rituximab (RTX), ciclofosfamida, micofenolato y anticalcineurínicos). Existen otros fármacos inmunodepresores también descritos en SNCR, con menor evidencia, como son el abatacept, ofatumumab y daratumumab.

A parte del tratamiento inmunosupresor, también se emplean otros fármacos como tratamiento y prevención de las complicaciones: diuréticos, suplementos de calcio y vitamina D3 (profilaxis de osteoporosis por corticoides), antihipertensivos/anti-proteinúricos IECA y/o ARA II, antiagregantes y/o anticoagulantes (en pacientes con alto riesgo de complicación tromboembólica) y estatinas.

Las técnicas de aféresis (plasmaféresis (PFE), inmunoadsorción (IA), LDL-aféresis y recambios plasmáticos) también son empleadas en el manejo del SN para prevenir la recurrencia de proteinuria. La técnica consiste en pasar la sangre del paciente a través de un dispositivo extracorpóreo, con el fin de eliminar aquellos componentes patógenos que condicionan o perpetúan una enfermedad y así contribuir a su tratamiento. Las principales complicaciones del uso de catéteres mediales son la aparición de trombosis venosa, con una incidencia de 2-4% en inserciones de duración menor a 30 días e infección de catéter.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 20 años con antecedente de SNCR y resistente a múltiples tratamientos. Entre sus antecedentes patológicos destaca trasplante renal a los 13 años, discapacidad del 65% y posible trastorno depresivo/conversivo (brote psicótico).

Debut a los 11 años de SN (GNFS) refractario a tratamiento inmunosupresor (RTX, abatacept, inmunoglobulina antitimocítica), por lo que debido al empeoramiento de la función renal se inicia al año siguiente la hemodiálisis (HD) hasta que finalmente, con 13 años, se produce el trasplante renal. Se objetiva una recaída precoz del SN a los 14 años de edad que se trata con el tratamiento *off-label* ofatumumab (anti CD20) y IA/PFE de forma crónica, consiguiendo una remisión progresiva.

Posteriormente, a los 19 años de edad, vuelve a mostrar una recaída tardía del SN, mostrando en la biopsia renal renal glomeruloesclerosis global que afecta al 50% de los glomérulos y fibrosis intersticial y atrofia tubular grado I, sin signos de rechazo. Para su manejo recibe nuevamente tratamiento con corticoides, RTX, PFE e inmunoglobulinas intravenosas, manteniendo una remisión parcial del SN con sesiones de IA.

En el momento actual, su medicación habitual consiste en fármacos inmunosupresores (ácido micofenólico, ciclosporina, prednisolona), diuréticos (furosemida, espironolactona), antihipertensivos (atenolol, doxazosina), hipolipemiantes (simvastatina, ácidos grasos omega 3), cotrimoxazol, omeprazol, colecalciferol y albúmina intravenosa.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1: INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER (CVC) Y BACTERIEMIA ASOCIADA.

Subjetivo

Dentro del contexto de sexta sesión de IA por sospecha de recaída de SNCR, el paciente inicia cuadro de vómitos súbitos, temblor y escalofríos, hipertensión, mal estado general y fiebre 38°.

Objetivo

Ambas luces del catéter de HD muestran positividad para *Staphylococcus epidermidis* (cuantitativamente). Los hemocultivos de sangre periférica son negativos (cuantitativamente y cualitativamente). Se suspende cefotaxima.

El antibiograma (*Tabla 1.*) muestra sensibilidad a teicoplanina. Tras consenso con la unidad de Infectología Pediátrica se decide tratamiento antibiótico con teicoplanina durante 7 días y completar 10 días de sellados de vancomicina y heparina.

Tabla 1. Antibiograma del hemocultivo de una de las luces del catéter de HD del paciente.

HEMOCULTIU

Mostra de: **azul**

Hemocultiu
Finalizat: **Si**

Positiu

Staphylococcus epidermidis

	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Oxacil·lina	R	
Eritromicina	R	
Clindamicina	S	
Rifampicina	S	
Vancomicina	2	S
Teicoplanina	1.5	S
Linezolid	S	
Gentamicina	S	
Ciprofloxacina	S	
Trimetoprim/Sulfametoxazol	R	
Tetraciclina	S	

Análisis

Diagnóstico de infección asociada a catéter y bacteriemia asociada.

Plan

a las 48 horas del inicio del antibiótico el paciente se muestra afebril. Se decide la retirada del catéter.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: PÉRDIDA DE CATETER PARA INMUNOADSORCIÓN.

Subjetivo: en contexto de falta de catéter para inmunoadsorción por colonización bacteriana se plantea la posibilidad de iniciar daratumumab, como terapia “*off-label*”.

Objetivo

Parámetros analíticos: proteínas orina 29 mg/m²/h, albúmina sérica 2,5 g/dl, cociente proteínas orina/Creatinina orina 9,8 g/g. Edemas con ganancia ponderal 6 kg.

Análisis

Se revisa evidencia acerca del uso de daratumumab en recaída de SNCR y otras alternativas posibles.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 contra el antígeno CD38 indicado para el tratamiento en adultos de mieloma múltiple que también se ha empleado en niños para el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune y en pacientes con SNCR y resistente a múltiples tratamientos, incluyendo pacientes con trasplante renal.

En esta última indicación, en todas las series de casos publicados hasta ahora exceptuando un paciente, se emplea el anti CD20 obinutuzumab previo a la infusión de daratumumab.

Actualmente, existe un ensayo clínico (NCT05704400, DUAL-1) en marcha para discernir si la combinación de rituximab (también anti CD20) y daratumumab es superior al efecto que provoca la combinación obinutuzumab + daratumumab: *Efficacy of Chimeric Monoclonal Anti-CD20 Antibodies (Rituximab Biosimilar) Associated With Monoclonal Anti-CD38 (Daratumumab) in the Treatment of Childhood Multidrug Dependent and Resistant (MDNS, MRNS) Nephrotic Syndrome.*

El uso de RTX está altamente descrito como tratamiento de rescate en pacientes con alto grado de dependencia a tratamientos con corticoides asociados a otros inmunosupresores (MMF, CsA) y con severos efectos secundarios de los mismos y en SNCR. La dosis empleada es 375 mg/ m² IV administrada con una periodicidad semanal. En las series de casos también se ha empleado otro anti CD20, obinutuzumab, previo a la infusión de daratumumab.

Sin embargo, en el contexto del paciente que presenta subpoblaciones de CD19 de 0,01% desde hace tres meses y última dosis de rituximab administrada en los últimos 30 días, se decide solicitar tratamiento como *off-label* de daratumumab en monoterapia, 1 gramo/semanal durante cuatro semanas.

Plan

Se propone daratumumab intravenoso como alternativa de tratamiento ante imposibilidad de aféresis. Después de 4 dosis, se reevalúa la eficacia de daratumumab, donde se encuentra una proteinuria inferior al rango nefrótico, albuminemia en valores normales (<2,5 g/dl), creatinina 1,28 mg/dL, filtrado de 80 ml/min y ausencia de edemas. El paciente no presenta efectos adversos al tratamiento.

DISCUSIÓN

El fundamento detrás de los estudios anteriormente mencionados reside en pensar que la combinación de dos tratamientos, un anti-CD20 y un anti-CD38, dirigidos contra el sistema de células B y la producción de anticuerpos podría ser eficaz contra las formas crónicas del SNCR y resistentes a múltiples tratamientos.

Esta hipótesis se basa en que, las células B participan en la patogénesis del síndrome nefrótico, como refleja el éxito de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en el tratamiento del síndrome nefrótico severo. Sin embargo, su efecto es limitado. RTX (anti-CD20) afecta a la supervivencia de las células B naïve y de memoria, pero no afecta a las células plasmáticas de larga vida media. El fracaso del rituximab en el control de las enfermedades autoinmunes se ha atribuido al desarrollo y/o supervivencia de estas células plasmáticas autorreactivas. De hecho,

la producción de estas células plasmáticas aumenta paradójicamente en el contexto de la depleción de células B.

Las células plasmáticas de larga vida media no responden a los tratamientos inmunosupresores anti-CD20 porque lo que expresan en mayor medida es el antígeno CD38. CD38 es un antígeno mielóide presente en la membrana celular y en el compartimento intracelular de la célula que se expresa en gran medida en las células B a partir del centro germinal. Varias condiciones fisiológicas y patológicas, como las fases tempranas de la respuesta inmunitaria o la enfermedad inflamatoria (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) pueden provocar un aumento de la expresión de CD38.

En la *Figura 1* se observa de manera gráfica las diferentes dianas farmacológicas para anticuerpos monoclonales anti CD20 y anti CD38 en linajes de células B.

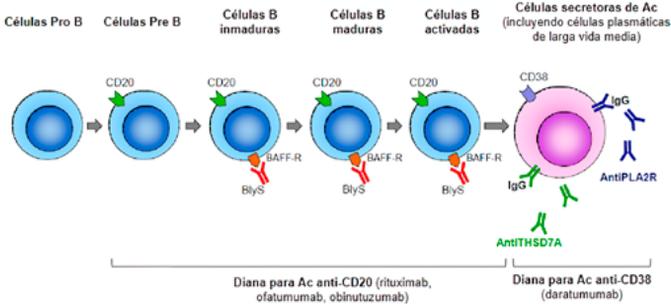


Figura 1. Dianas para anticuerpos monoclonales anti CD20 y anti CD38 en linajes de células B.

Tanto las células T como las B aumentan la expresión de CD38 en el momento de la activación, mientras que las células NK parecen expresarla a un nivel constante.

La importancia de dirigirse a las células plasmáticas de larga vida media en las enfermedades con pérdida de proteínas, como la nefritis lúpica y la nefropatía membranosa, ya ha sido descrito previamente. A diferencia de la nefritis lúpica y la nefropatía membranosa, que representan ejemplos claros de enfermedad mediada por autoanticuerpos, el papel de las células plasmáticas de vida larga en el síndrome nefrótico corticorresistente

no se ha explorado completamente. Sin embargo, a pesar de la ausencia de un mecanismo patológico claro, el aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas también se sustenta en un desequilibrio entre células T convencionales y reguladoras.

En cuanto a las dosis recomendadas de daratumumab, en algunos artículos se señala una dosis de 1 g/1,73m² y en otros utilizan la misma pauta utilizada en mieloma, es decir, 16 mg/kg semanal. En nuestro paciente, que tiene una superficie corporal de 1,70 m² y un peso de 63 kg, la dosis recomendada sería 1000 mg semanales.

Según lo descrito, parece razonable considerar la asociación de dos fármacos, uno dirigido contra CD20 y otro contra las células plasmáticas.

A la hora de la prescripción y administración hay que tener en cuenta varios aspectos.

1. En primer lugar, existen dos presentaciones comercializadas en España de daratumumab. La presentación subcutánea y la presentación endovenosa. Como casi toda la evidencia disponible de uso de daratumumab en patología nefrológica y población pediátrica se ha realizado con la presentación endovenosa. Por este motivo se decidió hacerlo de esta manera, aunque la dosis se podría haber adaptado a la presentación subcutánea.
2. Para evitar o minimizar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI), se recomienda:
 - a. Premedicación endovenosa con 60 mg de metilprednisolona, 1000 mg de paracetamol y 5 mg de dexclorfeniramina. Tras el tratamiento hay que continuar con metilprednisolona (20 mg/24h) durante dos días más. Estudios recientes sugieren que la adición de montelukast a este régimen de premedicación puede reducir la incidencia de RRI relacionadas con daratumumab.
 - b. Realizar una primera infusión de forma lenta y monitorizada. En general la infusión empezaría a una velocidad de 50 mL/h y, si hay buena tolerancia se podría aumentar hasta llegar a una velocidad máxima de 200 mL/h. Para facilitar a enfermería la administración y el control de velocidades, desde Farmacia creamos una hoja de recomendaciones para la administración (*Figura 2.*) en

el cual, a través de datos de dosis y antropométricos del paciente se individualiza la pauta de administración(modificar la velocidad y hasta qué rango).

- Posteriormente es conveniente valorar la necesidad de inmunoglobulinas en las próximas semanas.

**ADMINISTRACIÓ DE DARATUMUMAB NENS >40 Kg
PRIMERA INFUSIÓ**

Nom del pacient: _____ Data: _____
 Servei: NEFROLOGIA PEDIATRICA
 Dosi (mg/kg): 16.00 Dosi calculada: 1000,0 mg
 Pes (Kg): 65.00
 Alçada (cm): _____
 Superfície corporal (t) 1,750

Dosi total prescrita: **1000 mg**
 Volum total a administrar: **1000,0 ml**

Taula 1: Administració en perfusió IV amb velocitat progressiva. Començar durant els primers 60 min a la velocitat indicada a la columna "Velocitat administració (ml/h)" i **només si és ben tolerat**, augmentar cada 60 min segons la taula següent:

HORA	Temps (h)	Velocitat administració (ml/h)	Volum total: 1000,0 ml		constants			
			Velocitat administració (mL/h)	mL administrats acumulats	FC	TA	O2	T*
	0-60'	50 ml/h	50 ml/h	50 ml				
	61-120'	100 ml/h	100 ml/h	150 ml				
	121-180'	150 ml/h	150 ml/h	300 ml				
	181-240'	200 ml/h	200 ml/h	500 ml				
	241-300'	200 ml/h	200 ml/h	700 ml				
	301-360'	200 ml/h	200 ml/h	900 ml				
	361+'	200 ml/h	200 ml/h	1000 ml				
	Màxim	200 ml/h						

Estabilitat:
 L'estabilitat de la solució diluïda de daratumumab és de 15 hores a temperatura ambient i protegit de la llum. No cal protegir la línia d'infusió.

S'ha de premedicar 1 - 3 h abans amb paracetamol, difenhidramina i corticoide

Si durant les 3 primeres hores no hi ha reaccions relacionades amb la infusió, que requereixin alguna intervenció (>Grau 1), La següent infusió es podrà fer en menys temps. Cal comunicar-ho al Servei de Farmàcia perquè condicionarà la concentració de la preparació.

Figura 2. Hoja de administración de daratumumab en pediatría a partir de 40 kg.

CONCLUSIÓN

La combinació de un anti-CD20 y un anti-CD38, tratamientos dirigidos contra el sistema de células B y la producción de anticuerpos, podría ser eficaz contra las formas crónicas del SNCR y resistente a múltiples tratamientos. Son necesarios más estudios para poder demostrar la efectividad y seguridad a largo plazo, los subgrupos de pacientes que más se podrán

beneficiar de este tratamiento y la duración óptima del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. E. Roman. Síndrome nefrótico pediátrico. Asociación Española de Pediatría. 2014. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_sindrome_nefrotico.pdf
2. Clinical Practice Guidelines : Nephrotic syndrome. (s. f.). https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/nephrotic_syndrome/
3. Aféresis terapéutica en patología renal. (s. f.). Nefrología Al Día. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-aferesis-terapeutica-en-patologia-renal-557>
4. Ficha técnica daratumumab. Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
5. Telliers, Brochard K, Garnier A, Bandin F, Llanas B, Guignon V, et al. Long -term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28: 911-8.
6. Delbet JD, Hogan J, Parmentier C, Ulinski T, Dossier C. Successful global anti-B-cell strategy with daratumumab in a patient with post-transplant nephrotic syndrome recurrence unresponsive to immunoadsorption and obinutuzumab. *Pediatr Transplant.* 2023 Aug;27(5):e14544. <https://doi.org/10.1111/ptr.14544>. Epub 2023 May 25. PMID: 37226549.
7. Dossier C, Prim B, Moreau C, Kwon T, Maisin A, Nathanson S, De Gennes C, Barsotti K, Bourrassi A, Hogan J, Deschênes G. A global antiB cell strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021 May;36(5):1175-1182. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04811-0>. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33118048; PMCID: PMC7594934.
8. Benoit SW, Khandelwal P, Grimley MS. A case of treatment-resistant membranous nephropathy associated with graft versus host disease successfully treated with daratumumab. *Pediatr Transplant.* 2022 Jun;26(4):e14263. <https://doi.org/10.1111/ptr.14263>. Epub 2022 Mar 6. PMID: 35249254.
9. Angeletti A, Bruschi M, Kajana X, La Porta E, Spinelli S, Caridi G, Lugani F, Verrina EE, Chiggeri GM. Biologics in steroid resistant nephrotic syndrome in childhood: review and new hypothesis-driven treatment. *Front Immunol.* 2023 Aug 29;14:1213203. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213203>. PMID: 37705972; PMCID: PMC10497215.
10. Moore DC, Arnall JR, Thompson DL, Martin AL, Robinson J, Ndiaye A, Paul B, Atrash S, Bhutani M, Voorhees PM, Usmani SZ. Evaluation of Montelukast for the Prevention of Infusion-related Reactions With Daratumumab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Oct;20(10):e777-e781. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.05.024>. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32660902.
11. Coffman K, Carstens C, Fajardo S. Daratumumab infusion reaction rates pre- and post-addition of montelukast to pre-medications. *J Oncol Pharm Pract.* 2023 Mar;29(2):333-337. <https://doi.org/10.1177/10781552211072876>. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35018845.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE TRASPLANTADO CARDÍACO

Sergio Ojeda Gil, Berta Torrecilla Vall-Llossera
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Revisora

Anna de Dios López
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que afecta a millones de personas en todo el mundo, causado por una anomalía cardíaca estructural o funcional que deriva en una elevación de las presiones intracardiacas o un gasto cardíaco inadecuado, ya sea en reposo o durante el ejercicio. Se caracteriza por presentar como síntomas típicos: disnea, fatiga y palpitaciones, entre otros.

Los pacientes afectados se pueden clasificar en función a 3 criterios: evolución y progresión de la enfermedad (clasificación de American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)), gravedad de los síntomas y actividad física (clasificación New York Heart Association (NYHA)) o bien según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La estrategia del manejo farmacológico se centra principalmente en aquellos pacientes que presentan una FEVI reducida, en donde destacan los siguientes grupos terapéuticos: IECAs/ARA-IIs/Sacubitril-Valsartán, β -bloqueantes, antagonistas de la aldosterona e inhibidores de SGLT2.

A pesar de que hoy en día disponemos de un gran arsenal de estrategias terapéuticas, hay un porcentaje de pacientes que evoluciona a una IC avanzada (estadio D, según ACC/AHA; clase funcional III-IV, de la NYHA), siendo el trasplante cardíaco la mejor opción terapéutica, según las guías de práctica clínica,

capaz de mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

España se ha consolidado como uno de los referentes mundiales en donación de órganos, superando a países como Estados Unidos, según datos recientes del Observatorio Global de Trasplantes. En 2023, se llevaron a cabo 325 trasplantes cardíacos en todo el estado español. Desde que se realizó el primer trasplante en 1984 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, este tipo de práctica presenta un crecimiento continuo. Actualmente, gracias a la mejora de la inmunosupresión, el mejor control de las enfermedades infecciosas y la adecuada selección tanto de los donantes como de los receptores, los resultados han mejorado notablemente de forma que la supervivencia se acerca al 80% el primer año.

El éxito del trasplante cardíaco no radica únicamente en el procedimiento quirúrgico en sí, sino también en un abordaje integral y multidisciplinar que garantice la viabilidad del órgano y la estabilidad del paciente a lo largo del tiempo. En este contexto, el farmacéutico hospitalario desempeña un papel clave en las diferentes etapas del trasplante (pre-, peri- y post-trasplante). Su labor incluye acciones como: optimización del tratamiento antes de la intervención, identificación de comportamientos no adherentes y promoción de la adherencia o ajuste de la inmunosupresión, entre otros aspectos clave dentro de un adecuado manejo farmacoterapéutico del paciente. Por otro lado, el farmacéutico participa en la educación del paciente sobre su tratamiento al alta, complementando esta formación con un seguimiento a largo plazo en consultas externas.

El siguiente caso clínico pretende ilustrar las múltiples intervenciones farmacéuticas que se pueden observar a la hora del seguimiento y abordaje del paciente trasplantado cardíaco.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 22 años de edad, natural de Marruecos, que residía en España desde la infancia. A nivel sociofamiliar enfrentaba una situación compleja, al igual que en el ámbito laboral, en donde su situación médica le había ocasionado enfrentarse a múltiples despidos, sin posibilidad alguna de optar a ningún tipo de prestación económica. Entre sus antecedentes médicos

de interés, no presentaba alergias médicas conocidas, era exfumador y consumía alcohol de forma ocasional. Además, presentaba una miocardiopatía dilatada no compactada con disfunción ventricular severa (MDNCDVS), que le conllevaba padecer una IC congestiva (ICC). En este contexto, tenía como tratamiento habitual: un betabloqueante (bisoprolol), un ARA-II (valsartán), un iSGLT2 (empagliflozina) y un antagonista del receptor mineralocorticoide (eplerenona). Además, contaba en su receta electrónica con un diurético (furosemida). El paciente también contaba con anticoagulación (acenocumarol), en contexto de antecedentes previos de fibrilación auricular, la cual también se controlaba con el betabloqueante también prescrito.

Esta miocardiopatía que presentaba de base le conllevaba múltiples ingresos por descompensaciones agudas de su ICC, llegando a tener que incluirse como parte del tratamiento otros fármacos como es el caso del levosimendán, fármaco vasodilatador y sensibilizante del calcio a nivel intracelular, que ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes con fallo cardíaco avanzado (LION-HEART trial). Con este tratamiento se ha podido conseguir una reducción en los niveles de NT-proBNP, de hospitalizaciones por nuevas descompensaciones de IC, así como del empeoramiento de la calidad de vida de este tipo de pacientes. Su administración consiste en una perfusión de 6 h (0,2 ug/kg/min), cada 2 semanas durante un período de 3 meses (12 dosis en total). No requiere de un bolus previo y se puede administrar de forma ambulatoria en Hospital de Día. Actualmente, cuenta con la indicación en ficha técnica de tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la ICC, cuando el tratamiento convencional no es suficiente.

A pesar de la instauración de este último fármaco, el paciente evolucionó tópidamente, convirtiéndose en potencial candidato a trasplante cardíaco, como última opción terapéutica efectiva. Tras la aprobación del caso por parte del comité, se decide su inclusión en la lista de trasplante.

En este punto, desde el Servicio de Farmacia, se procedió a realizar la visita pre-trasplante, en la cual nos interesa conocer los siguientes aspectos:

- Alergias o intolerancias a medicamentos y efectos adversos importantes: no contaba.

- Autonomía con la medicación y necesidad de soporte: era autónomo, refiriendo la elaboración propia de un pastillero semanal.
- Repaso de la medicación habitual: dado que el paciente tomaba acenocumarol, se confirmó que en la receta electrónica el paciente contase con fitomenadiona (vitamina K), para revertir su efecto rápidamente en caso de ser llamado para la intervención quirúrgica del trasplante.
- Acceso a la medicación (viabilidad económica, desplazamientos, farmacia habitual): el paciente requería ayudas para costearse la medicación, por lo que se contacta con trabajo social para buscar una posible solución. En cuanto a los desplazamientos, el paciente no vivía en la provincia de Barcelona y requería del servicio de ambulancia para sus traslados al hospital.
- Problemas para la ingesta y absorción de fármacos: no presentaba.
- Terapia complementaria/interacciones: refería no consumir ninguna terapia complementaria, ni integrativa.
- Evaluación del comportamiento adherente/identificación de riesgos de no-adherencia/estrategias de mejora de la adherencia individualizada: buena adherencia al tratamiento habitual, aunque reconoce cierta desviación horaria en la toma.
- Revisión del estado vacunal: en seguimiento por equipo de Infecciosas.
- Determinación genética del CYP3A5, encargado del metabolismo del tacrolimus y dosis tentativa: acepta y firma consentimiento.

Cinco meses después de la entrevista, se citó al paciente como ingreso electivo para trasplante cardíaco.

Datos subjetivos (S):

- Ahogos
- Fatiga, cansancio
- Palpitaciones
- Despido laboral por fatiga y, en consecuencia, bajo rendimiento laboral

Tabla 1. Fármacos inmunosupresores

Grupo	Fármaco y vía de administración	Mecanismo de acción	Pauta
Ac. Monoclonales	Basiliximab (IV)	Inhibidor competitivo del receptor IL-2, que inhibe la activación subsiguiente de las células T.	1ª dosis: 20 mg, 4-6 h post CEC 2ª dosis: 20 mg a los 4 días, si dosis de inmunosupresión de base inadecuadas.
Corticoides	Metilprednisolona (IV) Prednisona (oral)	Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	125 mg/8h IV x 3 dosis después prednisona 1 mg/kg/día ²
Inhibidores calcineurina	Tacrolimus (oral/IV) Ciclosporina (oral/SNG)	Inhibidor de la calcineurina, bloqueando la activación de los linfocitos T	Dosis inicial (oral): 0,1 mg/kg/día en tomas de c/12h ³ Dosis inicial (IV): 0,03 mg/kg/día 5-6 mg/Kg/día dividido en 2 dosis vía oral o SNG.
Inhibidores síntesis de nucleótidos	Micofenolato de mofetilo ⁴ (IV/oral)	Inhibe la producción de nucleótidos esenciales para la proliferación de linfocitos T y B	1º día: 500 mg/12h IV ⁵ 2º día: 750 mg/12h hasta alcanzar 1000 mg/12h (mantenimiento) ⁵

1. CEC = circulación extracorpórea; 2. Cada 3 días se irá disminuyendo 5 mg al día hasta alcanzar la dosis definitiva de 0,1 mg/kg/día; 3. Dosis i.v. = dosis oral x 0,2-4. En caso de contraindicación, sustituir por ácido micofenólico (AMF) (180 mg AMF = 250 mg MMF; dosis máximas 720 mg/12h) o azatioprina (1 mg/kg/día); 5. Se pasará a vía oral en cuanto sea posible. La dosis es igual tanto vía oral como endovenosa.

Datos objetivos (O):

- Fracción de eyección ventricular izquierda reducida (FEVI <40%).
- Análisis genético del CYP3A5: el paciente presenta un genotipo *1/*3 (fenotipo de metabolizador intermedio).
- Monitorización niveles de tacrólimus. Niveles plasmáticos objetivo entre 10-15 ng/ml durante los primeros dos meses; entre 8-12 ng/ml a los 3 y 6 meses; y, entre 5-10 ng/ml, en pacientes estables a partir de los 6 meses y en adelante.
- Serologías (D/R): citomegalovirus (CMV) (IgG D-/R+), virus Epstein-Barr (IgG D-/R+), virus herpes-zóster (IgG D-/R+), toxoplasma (IgG D-/R-) y tuberculosis (IgG D-/R-).

Análisis (A):

Tras la intervención, es necesario revisar el plan terapéutico, que contará con diversos grupos farmacológicos, (Tabla 1).

Tabla 2. Profilaxis antiinfecciosas

<i>Grupo</i>	<i>Fármaco y vía de administración</i>	<i>Pauta</i>	<i>Duración</i>
Profilaxis contra CMV	Valganciclovir (oral)	900 mg/24h	100 días ¹
	Ganciclovir (IV)	6 mg/kg/24h	14 días
Profilaxis antitoxoplasma	- En D+ / R+ ó D- / R+ ó D- / R-: Trimetoprima/sulfametoxazol (oral)	160/800 c/24h	
	- En D+ / R-: Sulfadiazina + Pirimetamina (oral) por 6 semanas, continuando con TMS hasta 6 meses	500 mg/6h + 25 mg /24h	6 meses
	En ambos casos: + ácido fólico (oral)	15 mg/24h	
Profilaxis antifúngica	Nistatina ² (enjuague bucal; incluido deglución)	3 veces al día	Indefinido
Profilaxis antituberculosa³	Isoniazida + Vitamina B6	5 mg/kg/día (dosis habitual: 300 mg/24h)	Máximo de 1 año

1. La profilaxis se ampliará a 200 días en los pacientes de alto riesgo (D+/R-) para evitar infecciones tardías; 2. Prevención de candidiasis mucocutánea; 3. Idealmente se empezará antes del trasplante y se mantendrá durante 1 año en aquellos pacientes que presenten un PPD o Quantiferon positivo antes del trasplante. Si no se inició previo al trasplante iniciar cuando esté extubado.

Tabla 3. Tratamiento coadyuvante

Fármaco y vía de administración	Pauta	Motivo de prescripción
AntiH2/IBP (famotidina/omeprazol) (oral)	40 mg/24h	Reducción del riesgo de úlceras
Ácido acetilsalicílico (AAS) (oral)	100 mg/24h	Prevención de eventos tromboembólicos y de la vasculopatía del injerto cardíaco
Calcio + Vitamina D (oral)	1000 mg/880 UI/24h	Prevención de osteoporosis y osteopenia (uso prolongado corticoides)
Estatinas (Pravastatina; oral)	10 mg/24h	Manejo de la dislipidemia post-trasplante secundaria a inmunosupresión (ciclosporina/tacrolimus)

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA TACRÓLIMUS

El tacrolimus es un fármaco de estrecho margen terapéutico que presenta una alta variabilidad interindividual en las dosis necesarias para alcanzar los niveles objetivos en sangre. Se metaboliza principalmente por vía hepática a través de las enzimas CYP3A4 y, especialmente, CYP3A5.

Actualmente, las guías CPIC recomiendan el genotipado del CYP3A5 de los pacientes que van a ser tratados con tacrolimus, ya que uno de los principales determinantes de estas diferencias es un polimorfismo de este gen. Por este motivo, en función del genotipo, la dosis inicial de tacrolimus post-trasplante debe ser ajustada para permitir alcanzar niveles lo antes posible (niveles plasmáticos objetivo detallados anteriormente).

En función del genotipo del CYP3A5, el paciente presentará un fenotipo que conllevará a un metabolismo rápido, intermedio (o extenso) o lento del tacrolimus. En las últimas guías CPIC sobre monitorización de tacrolimus (2015) se asocia el genotipo/fenotipo del paciente para el CYP3A5, las implicaciones a nivel del metabolismo del tacrolimus, las recomendaciones terapéuticas, así como la evidencia de estas recomendaciones:

- **Metabolizador extensivo/normal (*1/*1) y metabolizador intermedio (*1/*3, *1/*6, *1/*7):** presentarán mayor dificultad para alcanzar las concentraciones objetivo de

tacrólímus, recomendándose un aumento de la dosis inicial recomendada de 1,5-2 veces.

- **Metabolizador lento (*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7):** presentará una menor dificultad para alcanzar las concentraciones objetivo de tacrólímus, no siendo necesario ajustar la dosis inicial recomendada.

Hay que tener en cuenta que, si bien por lo general, con otros enzimas CYP, un metabolizador intermedio se clasificaría como un “metabolizador normal”, en el caso del CYP3A5 y tacrólímus, un expresor de CYP3A5 (es decir, un metabolizador extenso de CYP3A5 o metabolizador intermedio) necesitaría una dosis inicial recomendada más alta, mientras que el no expresor de CYP3A5 (es decir, un metabolizador deficiente) necesitaría la dosis inicial recomendada estándar.

En caso de que sea necesaria la administración endovenosa de tacrólímus, se recomienda comenzar con una pauta de 0,03 mg/kg/día. En este caso, los niveles plasmáticos objetivo oscilan entre los 15 – 25 ng/mL. La dosis intravenosa de tacrólímus equivale aproximadamente al 20% de la dosis oral, una quinta parte.

En lo que concierne a nuestro paciente, el estudio genético reveló un genotipo CYP3A5 *1/*3, correspondiente a un fenotipo de metabolizador intermedio. Por este motivo, aunque la dosis inicial estándar de tacrólímus en trasplante cardíaco sea de 0,1 mg/kg/día, al tratarse de un metabolizador intermedio, tuvo que incrementarse la dosis inicial entre 1,5 y 2 veces.

Considerando estos hallazgos, así como la necesidad de un ajuste individualizado en la terapia inmunosupresora, se procedió a elaborar un plan farmacoterapéutico específico con seguimiento individualizado, tanto presencial como telemático a través de aplicación móvil, por parte del servicio de Farmacia.

Plan

- Ajuste de la pauta inicial de tacrolimus oral a 0,15 mg/kg/día (incremento x1,5 dosis habitual; peso paciente = 62 kg) = 9,3 mg/kg/día, que repartido en dos tomas se quedó en 4 mg por la mañana y 5 mg a la noche. Hasta poder alcanzar niveles C_{min} objetivo (10 - 15 ng/mL), tuvieron que pasar casi 2 meses, realizándose ajustes de dosis de hasta 20 mg/día repartidos en 2 tomas para ello.

- Elaboración de un plan de medicación individualizado con todos los fármacos necesarios, indicando tanto la posología, horarios de administración y la función de cada uno.

FÁRMACO	DOSIS	AYUNAS 07:30 h	Desayuno 09:00 h	Comida 14 h	AYUNAS 19:30 h	Cena 21 h	OBSERVACIONES
PROGRAF (TACROLIMUS)	CÁPSULAS 5, 3, 1, 0,5 MG	10 MG (2 X 5 MG)			10 MG (2 X 5 MG)		ANTIRECHAZO EVITAR PREENALITICA
CELLCEPT (MICOFENOLATO DE MOFETILO)	500 MG	2			2		ANTIRECHAZO
OMEPRAZOL	20MG	1					PROTECTOR ESTÓMAGO
PREDNISONA	10, 30 MG		PAUTA VARIABLE				ANTIRECHAZO
AAS	100 mg		1				ANTIAGREGANTE
IDEOS UNIDA	SOBRES 1000 mg/800 UI		1				CALCI + VITAMINA D
SEPTRIN FORTE	800MG/ 160MG		1				PROFILAXIS ANTINEFECIOSA FIN: 26/10/2023
LEDERFOLIN (ÁCIDO FOLINICO)	15 MG		1				ÁCIDO FÓLICO FIN: 26/10/2023
FUROSEMIDA	40 MG		1				DIURÉTIC
VALGANCICLOVIR Hospitabiri (p -l)	450 MG		2				PROFILAXI FIN: 14/08/2023
MYCOSTATIN	GLOPEJOS 5ML		1	1		1	PROFILAXIS ANTIFUNGICA FIN: 07/06/2023
PRAVASTATINA	10 MG					1	PREVENCIÓN COLESTEROL

Imagen 1. Modelo de plan farmacoterapéutico individualizado en paciente trasplantado cardíaco

- Seguimiento del paciente post-trasplante en consultas externas de Farmacia, para control de adherencia, detección de posibles efectos adversos y resolución de dudas del paciente durante el proceso a corto y largo plazo.

- Control telemático a través de aplicación móvil mHeart. Esta tiene como objetivo ayudar al control y seguimiento de las tomas de medicación por parte de los pacientes trasplantados de corazón. Desde su teléfono móvil, pueden consultar su plan de medicación actualizado en todo momento y comunicarse con los profesionales sanitarios en un entorno seguro y confidencial. Las principales funcionalidades que ofrece la app son:
 - **Agenda.** En formato diario y mensual, notifica las tareas programadas y permite registrar actividades como la toma de medicamentos, controles y citas.
 - **Tratamiento.** Ayuda a gestionar el tratamiento farmacológico, permitiendo planificar tomas, añadir medicamentos y acceder a información, prospectos y recomendaciones, así como precauciones a tomar e información sobre posibles interacciones.
 - **Autocontrol.** Permite monitorear biomedidas clave (peso, tensión arterial, glucemia,...) y registrar el estado general, dolor y cumplimiento terapéutico. En algunos pacientes, se integrará con un pulsómetro vía Bluetooth.
 - **Síntomas y efectos adversos.** El paciente puede registrar síntomas y descompensaciones, incluyendo imágenes y archivos multimedia, útiles en caso de alteraciones cutáneas.
 - **Comunicaciones.** Paciente y profesional (farmacéutico, equipo médico) disponen de un módulo de mensajes internos para mejorar la comunicación en el seguimiento remoto.

DISCUSIÓN

El farmacéutico hospitalario desempeña un papel fundamental en el proceso del trasplante cardíaco, asegurando un manejo óptimo del tratamiento en cada etapa.

En la **fase pre-trasplante**, su labor se centra en un análisis integral del paciente, revisando su medicación habitual, identificando barreras de adherencia y evaluando factores que puedan influir en la futura terapia inmunosupresora (por ejemplo:

interacciones). En este caso, se ajustó la prescripción de acenocumarol, se valoraron las dificultades económicas y de acceso a la medicación, y se realizó un estudio genético del CYP3A5 para anticipar la dosificación de tacrolimus de cara al post trasplante inmediato. Además, de la evaluación farmacológica y no farmacológica, el farmacéutico elabora un plan de gestión de riesgos.

Durante la **fase perioperatoria**, la intervención farmacéutica se enfoca en el ajuste de la terapia inmunosupresora, asegurando niveles adecuados de tacrolimus en función del perfil metabólico del paciente, detección de posibles interacciones medicamentosas relevantes y validación farmacoterapéutica de toda la prescripción médica, con el fin de prevenir complicaciones o un posible rechazo del órgano trasplantado. Por otro lado, en esta etapa, se realiza educación sanitaria tanto a paciente como a cuidadores y/o familiares.

En el **post-trasplante**, el farmacéutico tiene un rol clave en el seguimiento, asegurando la adherencia, monitorizando niveles de inmunosupresores y detectando posibles efectos adversos. Asimismo, en caso de rechazo del órgano trasplantado, también interviene en su manejo. La elaboración de un plan de medicación individualizado y el seguimiento, tanto presencial como telemático, a través de aplicaciones móvil como mHeart®, facilitan la continuidad y la adaptación del paciente a su nueva realidad terapéutica.

CONCLUSIÓN

El presente caso destaca la participación del farmacéutico hospitalario en la atención integral del paciente candidato a trasplante cardíaco, abarcando desde la evaluación preoperatoria hasta el seguimiento postquirúrgico. Su labor no solo permite optimizar la terapia inmunosupresora, sino que también favorece la adherencia al tratamiento y la prevención de complicaciones, impactando positivamente en la recuperación y el pronóstico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo de trasplante cardíaco del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. 2017.
2. McDonagh Theresa A., Metra Marco, Adamo Marianna, Gardner Roy S., Baumbach Andreas, Böhm Michael, Burri Haran, Butler Javed, Čelutkienė Jelena, Chioncel Ovidiu,

- Cleland John G.F., Coats Andrew J.S., Crespo-Leiro María G., Farmakis Dimitrios, Gilard Martine, Heyman Stephane, Hoes Arno W., Jaarsma Tiny, Jankowska Ewa A., Lainscak Mitja, Lam Carolyn S.P., Lyon Alexander R., McMurray John J.V., Mebazaa Alexandre, Mindham Richard, Muneretto Claudio, Francesco Piepoli Massimo, Price Susanna, Rosano Giuseppe M.C., Ruschitzka Frank, Skibelund Anne Kathrine. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica, Revista Española de Cardiología. ISSN 03008932. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.027>
3. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). 2015. Disponible en: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tacrolimus-and-cyp3a5/>
 4. Actividad de donación y trasplante 2023. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dossier de prensa 2024. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/DOSS1170124123523240.pdf>
 5. Adaptación de I. Plasencia de la guía « International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Evaluation and Care of Cardiac Transplant Candidates (ISHLT)». Farmatrasplante. 2020.
 6. Actualización del documento de consenso sobre la sustitución de inmunosupresores de estrecho margen terapéutico por genéricos. Sociedad Española de Trasplante (SET). 2025. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1Ni_fj6zdir9eEQVIXLajcXdA8QjXb20C/view
 7. Guía de actividades de Farmacia Hospitalaria en el trasplante de órgano sólido en España. FarmaTrasplante (SEFH). 2022. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/actividadesTOS/LIBROGIATRASPLANTES.pdf?ts=20220511164105>

MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

Javier Martínez González

Hospital Universitario de Igualada, Barcelona.

Revisor

Toni Lozano Andreu

Hospital Universitario de Igualada, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente a nivel global, caracterizada por una actividad eléctrica auricular caótica que genera latidos irregulares y pérdida de la contracción auricular. Clasificada como una taquiarritmia supraventricular, se asocia con un riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas, insuficiencia cardíaca y deterioro de la calidad de vida. Desde una perspectiva fisiopatológica, la FA surge por reentradas eléctricas en las aurículas o focos ectópicos, desarrollando frecuencias ventriculares irregulares y, en caso de que se prolongue en el tiempo, a remodelado estructural auricular.

En el contexto de las anomalías cardíacas, la FA ocupa un lugar central por su estrecha relación con comorbilidades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, valvulopatías, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Además, actúa como factor agravante de estas condiciones, creando un círculo vicioso que incrementa la morbimortalidad.

Epidemiológicamente, la FA afecta al 0.5% de la población mundial, con una estimación de 33 millones de casos, aunque su prevalencia varía significativamente con la edad. En España, estudios poblacionales como el OFRECE revelan una prevalencia del 4.4% en mayores de 40 años, ascendiendo al 17.7% en octogenarios. Este incremento asociado a la edad se debe a la

coexistencia de factores de riesgo como la disfunción diastólica y la fibrosis auricular asociadas al envejecimiento.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente mujer de 83 años con un peso de 70 kg y altura de 171 cm. No refiere alergias medicamentosas. Como antecedentes médicos consta dislipemia, HTA, insuficiencia venosa, diverticulitis, síndrome del canal estrecho, espondilosis lumbar e incontinencia urinaria. Como medicación de base la paciente toma: losartán/hidroclorotiazida, rifaximina, fesoterodina, omeprazol, simvastatina y fentanilo en parches transdérmicos. Vive sola con soporte familiar diario y es independiente para las actividades básicas diarias. Acude al servicio de urgencia del hospital derivada de su centro de atención primaria por fibrilación auricular (FA) de novo detectada en electrocardiograma.

A la llegada al servicio de urgencias presenta los siguientes problemas farmacoterapéuticos:

- Fibrilación auricular de nuevo diagnóstico
- Insuficiencia cardíaca secundaria a FA

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1: FIBRILACIÓN AURICULAR DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Subjetivo

Palpitaciones de 7 días de evolución.

Objetivo

Auscultación cardíaca: ritmo arrítmico, frecuencia cardíaca 157 latidos por minuto (lpm).

Electrocardiograma: FA con respuesta ventricular rápida, sin alteraciones agudas de la repolarización.

Evaluación

El paciente pertenece al grupo de edad con bastante prevalencia de FA. La sintomatología de palpitaciones prolongadas sugiere un episodio de FA persistente o de reciente diagnóstico, categorizado por la duración, en este caso más de 7 días, y la necesidad de intervención para restablecer el ritmo sinusal. La

auscultación cardíaca revela un ritmo arritmico con frecuencia ventricular elevada (157 lpm), lo que coincide con la definición de respuesta ventricular rápida. El electrocardiograma confirma la FA sin alteraciones agudas de la repolarización, descartando isquemia miocárdica inmediata.

La FA está asociada a un aumento en el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. Al pasar a la paciente la escala CHA₂DS₂-VASc (para determinar la necesidad de anticoagulación por riesgo tromboembólico) y la escala HAS-BLED (para determinar el riesgo hemorrágico, ya que la adición de un anti-coagulante lo eleva) se obtienen una puntuación de 4 y 1, respectivamente, corroborando la necesidad de anticoagulación y el bajo riesgo hemorrágico de la paciente.

Actualización 2024:

En las guías actualizadas por la Sociedad Europea de Cardiología se propone emplear la escala CHA₂DS₂-VA para evaluar el riesgo tromboembólico. Esta escala excluye la variable género facilitando el manejo de la escala. Con este nuevo enfoque nuestra paciente seguiría requiriendo anticoagulación ya que obtendría una puntuación superior a 2.

Por otro lado, ya no se recomienda la evaluación del riesgo hemorrágico con la escala HAS-BLED como paso obligatorio antes de prescribir anticoagulación. Este cambio se basa en la observación de que se generaba una barrera para la anticoagulación por miedo del prescriptor y el cambio de enfoque en la prevención del sangrado, basándose actualmente en mitigar los factores de riesgo que lo puedan desencadenar. Además, siempre predominará el riesgo trombótico al de sangrado.

Plan

- Anticoagulación durante el ingreso con enoxaparina de bajo peso molecular.
- Al alta, suspensión de la enoxaparina e inicio de anticoagulante oral directo (apixabán 5 mg cada 12 horas). Bisoprolol 2,5 mg cada 12 horas para el control de la frecuencia

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A FA

Subjetivo

Hace 4 días caída accidental a la que le sigue disnea de moderados esfuerzos y ortopnea.

Desde hace 3 días edemas en las extremidades inferiores.

Objetivo

Auscultación: hipofonesis y crepitantes basales.

Exploración física: edemas maleolares bilaterales.

Radiografía de tórax: edema pulmonar bilateral

Evaluación

La FA y la insuficiencia cardíaca (IC) están estrechamente relacionadas. La FA puede desencadenar IC secundaria a través de varios mecanismos: la pérdida de la contracción auricular sincronizada, que afecta el llenado ventricular óptimo; la respuesta ventricular irregular y rápida, que reduce la eficiencia cardíaca; y la disminución del flujo sanguíneo coronario. La coexistencia de FA e IC se asocia con un peor pronóstico, aumentando el riesgo de hospitalización y la mortalidad de 2 a 3 veces en comparación con cada condición por separado.

La hipofonesis y crepitantes basales, los edemas maleolares bilaterales y el edema pulmonar bilateral confirman el diagnóstico de IC congestiva secundaria a FA.

Cuando la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular coexisten, se debe tratar primero la IC. El tratamiento seleccionado en este escenario es la administración endovenosa de furosemida junto con digoxina. La furosemida se administra en este caso para reducir la precarga cardíaca, tratar el edema pulmonar y la congestión, reduciendo la sobrecarga de volumen cardíaco, la retención de líquidos y aliviando síntomas como disnea y edemas. La digoxina favorecerá la contracción cardíaca mejorando su insuficiencia y, además, ayudará al control de la frecuencia actuando como antiarrítmico.

Plan

- Furosemida endovenosa 20 mg cada 12 horas.

- Digoxina endovenosa: bolo de 0.5 mg IV + 0.25 mg cada 6 horas hasta control de síntomas (máximo 1.5 mg de digoxina en 24h).
- Al alta furosemida comprimido 20 mg cada 24 horas.

Intervenciones llevadas a cabo por el farmacéutico:

- Conciliación al ingreso de su medicación habitual y comprobación de que no haya contraindicación entre ésta y la medicación administrada para el proceso agudo.
- Advertencia al equipo de urgencias del riesgo iatrogénico de la administración de digoxina y su dosis máxima.
- Validación del tratamiento administrado durante su estancia en urgencias.
- Validación del ajuste posológico de la anticoagulación oral al alta siguiendo los criterios de reducción de dosis para apixaban (cumplir 2 de 3 criterios: edad \geq 80 años, peso corporal $<$ 60 kilogramos o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dL).
- Conciliación del resto de la medicación al alta.

DISCUSIÓN

Este caso ilustra los desafíos en el manejo de la FA en pacientes ancianos con polifarmacia y comorbilidades. La estrategia ABC, elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología en 2020, prioriza la Anticoagulación, el Buen control sintomático y el manejo de las Comorbilidades. Esta estrategia ha sido actualizada en 2024 pasando a llamarse AF-CARE, destacando el manejo de Comorbilidades y factores de riesgo, evitar (Avoid) el ictus y el tromboembolismo, Reducir los síntomas mediante el control del ritmo y frecuencia y la Evaluación y reevaluación dinámica. Todo ello requiere de una coordinación multidisciplinaria donde el farmacéutico hospitalario desempeña un rol clave en la seguridad farmacoterapéutica.

La intervención del farmacéutico hospitalario es crucial para optimizar la terapia farmacológica, prevenir interacciones medicamentosas potencialmente peligrosas y ajustar las dosis de anticoagulantes. Esta colaboración interprofesional no solo mejora la seguridad del paciente, sino que también contribuye a una atención hospitalaria más eficiente propiciando una estan-

cia hospitalaria más corta y a un plan de seguimiento post-alta más efectivo.

El caso subraya la necesidad de una atención personalizada en pacientes ancianos con FA, donde la evaluación cuidadosa de riesgos y beneficios, junto con una monitorización estrecha, son fundamentales para lograr resultados clínicos óptimos y mejorar la calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

La estrategia AF-CARE proporciona un enfoque actualizado y completo para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes ancianos con múltiples comorbilidades.

La colaboración multidisciplinar, con un papel destacado del farmacéutico hospitalario, es esencial para optimizar la terapia farmacológica y garantizar la seguridad del paciente.

La atención personalizada, que incluye una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios, así como una monitorización estrecha, es fundamental para lograr resultados clínicos óptimos en pacientes ancianos con FA.

La intervención del farmacéutico hospitalario contribuye a una atención más eficiente, potencialmente reduciendo la duración de la estancia hospitalaria y mejorando el seguimiento post-alta.

El manejo efectivo de la FA en pacientes ancianos requiere un enfoque holístico que aborde no solo el control de la arritmia, sino también las comorbilidades asociadas y la prevención de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Doblas, J. J., López-Garrido, M. A., Esteve-Ruiz, I., & Barón-Esquivias, G. (2016). Epidemiología de la fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 16, 2-7. [https://doi.org/10.1016/s1131-3587\(16\)30007-3](https://doi.org/10.1016/s1131-3587(16)30007-3)
2. Hindricks, G., et al. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
3. Calvo, D., et al. (2021). Comentarios a la guía ESC/EACTS 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Revista española de cardiología*, 74(5), 378-383. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.017>
4. Van Gelder, I. C., et al. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 45(36), 3314-3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>

5. Kirchhof, P., et al. (2020). Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 383(14), 1305–1316. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2019422>
6. Martín, A., Calvo, D., Llamas, P., Roldán, V., Cózar, R., Fernández de Simón, A., Ávila, P., del Arco, C., Arbelo, E., Piñera, P., & Vinent, B. (2024). Emergency department management of atrial fibrillation: 2023 consensus from the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES), the Spanish Society of Cardiology (SEC), and the Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis (SETH). *Emergencias : revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*. <https://doi.org/10.55633/s3me/e027.2023>
7. McDonagh, et al. (2022). Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Revista Española de Cardiología*, 75(6), 523.e1-523.e114. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.027>
8. Lane, D. J., Scheuermeyer, F. X., Nemnom, M.-J., Taljaard, M., & Stiell, I. (2022). Effect of specialist consultation on emergency department revisits among patients with uncomplicated recent-onset atrial fibrillation or flutter. *CJEM*, 24(7), 760–769. <https://doi.org/10.1007/s43678-022-00370-5>

DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA SECUNDARIO A AMPUTACIÓN INFRACONDILEA

Carla Subirana Batlle, Isabel Gómez Ibáñez
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona

REVISOR

Elisabet Nogué Pujadas
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona

INTRODUCCIÓN

Se estima que aproximadamente el 1% de los pacientes que han sufrido un traumatismo grave presentan afectación vascular (1,2).

Para el diagnóstico de una lesión vascular existen signos blandos, como pulsos reducidos, déficit neurológico en extremidades o cambios de coloración y signos duros asociados a una alta sospecha de lesión vascular, como hematoma pulsátil, ausencia de pulsos o evidencia de isquemia, los cuales indican la necesidad de intervención urgente. Esta intervención puede implicar amputación, una medida extrema y destructiva que solo se realiza ante la imposibilidad de preservar o mejorar la calidad de vida del paciente conservando la extremidad. Son más frecuentes las amputaciones de extremidades inferiores que de extremidades superiores y, en pacientes jóvenes, la principal causa de amputación es la traumática (1,2).

El paciente quirúrgico y, en particular, el paciente amputado, es vulnerable a desarrollar complicaciones que pueden conllevar una elevada morbimortalidad y un deterioro de su calidad de vida (3).

Una de las complicaciones más habituales en una amputación es el síndrome del dolor del miembro fantasma (DMF), caracterizado por la aparición de sensaciones dolorosas en una extremidad ausente. Se trata de un dolor de tipo neuropá-

tico y su incidencia varía entre el 2% y el 80%. Este rango es amplio debido a la falta de una definición unificada y al estigma asociado a esta condición. La incidencia es independiente del género, el nivel de amputación y la edad cuando se trata de adultos, sin embargo, es significativamente menor en niños o en personas que desde el nacimiento presentan ausencia de una extremidad (4).

Hay distintos factores relacionados con el DMF que se clasifican en periféricos (producidos por degeneración de las neuronas aferentes), centrales (relacionados con la reorganización cortical, la neuroplasticidad y la incongruencia sensorial-motora) y psicológicos (intervienen en el curso y severidad del dolor) (4,5).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 18 años, sin alergias medicamentosas conocidas, sin hábitos tóxicos y sin antecedentes patológicos o quirúrgicos de interés, que fue trasladada a urgencias tras una caída accidental mientras practicaba esquí. A su llegada, la paciente presentaba traumatismo en extremidad inferior izquierda (EII) con deformidad, dolor intenso, palidez y sensación de pie frío con imposibilidad de movilización de los dedos. Se orientó el diagnóstico inicial hacia una fractura conminuta en tibia y peroné, asociada a la ausencia de pulsos distales en la extremidad.

Además, se evidenció un importante hematoma en la fosa poplítea y claros signos de isquemia, lo que sugería una posible obstrucción arterial. Se realizó una prueba de imagen con angiografía (angio-TC), que confirmó la obstrucción en la porción 3 de la arteria poplítea. Ante este hallazgo, se procedió a la realización de un *bypass* poplíteo entre la porción 1 de la arteria poplíteo y la arteria tibial anterior. En el postoperatorio, la paciente presentó un fracaso de la derivación que supuso la pérdida de la extremidad requiriendo una amputación infracondílea.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO: PROFILAXIS ANTIBIÓTICA QUIRÚRGICA

a. Subjetivo:

- Dolor y deformidad de la extremidad

- Palidez y sensación de pie frío
- Falta de pulsos distales

b. Objetivo:

- Radiografía extremidad: fractura conminuta de tibia y peroné
- AngioTC: obstrucción de porción 3 de la arteria poplítea

c. Análisis

La infección de localización quirúrgica (ILQ) es la principal infección en el ámbito sanitario, y la administración de profilaxis antibiótica quirúrgica es la medida más eficaz para prevenirla. No obstante, su uso no siempre es necesario, dependiendo del grado y riesgo de infección asociado a cada intervención (6-8). (tabla 1)

Las cefalosporinas de primera y segunda generación son los antibióticos de elección en la profilaxis quirúrgica, siendo la cefazolina el fármaco por excelencia. El objetivo es cubrir aquellos gérmenes aislados en mayor frecuencia en cada tipo de cirugía (9). Al seleccionar el antibiótico, es fundamental tener en cuenta factores característicos del paciente como la presencia de alergias, riesgo de gérmenes resistentes, gestación o lactancia, insuficiencia renal, entre otros. En general, la dosis profiláctica coincide con la dosis terapéutica y, cuando es administrada como dosis única, no se recomienda ajuste en insuficiencia renal (8,9).

Para garantizar concentraciones bactericidas durante la cirugía, la administración del antibiótico debe finalizar en los 60 minutos previos a la incisión. Además, está indicada la redosificación cuando el procedimiento supera dos semividas del antibiótico o en caso de una pérdida de sangre significativa. El tratamiento no se prolonga más allá del acto quirúrgico excepto en situaciones justificadas (6-9).

d. Plan

Ante una amputación de miembro inferior, se recomienda la administración de profilaxis antibiótica con cefazolina 2 g, que puede mantenerse durante 24 horas.

En el caso de nuestra paciente, se administró cefazolina 2 g como dosis única previa a la cirugía y redosificación intraopera-

Tabla 1. Recomendación de profilaxis antibiótica quirúrgica según tipo de cirugía y riesgo de infección (6-9)

TIPO DE CIRUGÍA	CARACTERÍSTICAS	RIESGO DE INFECCIÓN	RECOMENDACIÓN DE PROFILAXIS
CIRUGÍA LIMPIA	Herida o tejido sin inflamación. Intervención sin penetración de tractos respiratorio, digestivo ni genitourinario.	1 - 5%	No indicación de profilaxis antibiótica quirúrgica.
CIRUGÍA LIMPIA-CONTAMINADA	Existe penetración de tractos respiratorio, digestivo o genitourinario sin producirse contaminación.	5 - 15%	Se recomienda profilaxis antibiótica quirúrgica.
CIRUGÍA CONTAMINADA	Presencia de inflamación no purulenta o herida abierta. Se produce interrupción de la técnica estéril	15 - 40%	Se recomienda profilaxis antibiótica quirúrgica.
CIRUGÍA SUCIA (INFECTADA)	Presencia de inflamación purulenta, víscera perforada o herida traumática con retraso de intervención, presencia de contaminación fecal o tejido desvitalizado.	40 - 60%	Se recomienda tratamiento antibiótico empírico según foco de infección.

Tabla 2. Monitorización farmacocinética de gentamicina.

MONITORIZACIÓN	DÍA DE TRATAMIENTO CON GENTAMICINA	DETERMINACIÓN	AJUSTE POSOLÓGICO	OBJETIVO PK/PD ESPERADO
1ª	Día +2	$C_{m\acute{a}x} = 7,69 \text{ mcg/ml}$ $C_{8h} = 0,84 \text{ mcg/ml}$	Incremento de 4 mg/kg/día a 8 mg/kg/día	$C_{m\acute{a}x} = 1,44 \text{ mcg/ml}$ $C_{m\acute{a}x} = 13 \text{ mcg/ml}$
2ª	Día +5	$C_{m\acute{a}x}: 9,35 \text{ mcg/ml}$	Mantener 8 mg/kg/día	$C_{m\acute{a}x} = 1,9 \text{ mcg/ml}$ $C_{m\acute{a}x} = 16 \text{ mcg/ml}$

toria con 1 g debido a la duración superior a 3 horas (semivida de cefazolina: 1,8 horas). Al finalizar la cirugía, la herida se dejó abierta, a la espera de desbridamiento del tejido desvitalizado. Por este motivo, se decidió prolongar el tratamiento antibiótico profiláctico con cefazolina 2 g cada 8h y gentamicina 4 mg/kg/día, siguiendo la pauta recomendada en el tratamiento empírico de fracturas abiertas de Gustilo grado III, las cuales presentan un alto riesgo de infección.

Se realizó una primera monitorización farmacocinética de gentamicina 48 horas después del inicio del tratamiento, coincidiendo con la segunda dosis. Se determinaron los niveles plasmáticos de concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) a los 30 minutos posteriores a la infusión y de concentración en fase de eliminación a las 8 horas posteriores (C_{8h}) que resultaron infraterapéuticos, requiriendo un incremento de la pauta de gentamicina a 8 mg/kg/día con el objetivo de alcanzar una relación farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) adecuada. En una segunda monitorización, se observó un valor de $C_{m\acute{a}x}$ dentro del rango óptimo para el tratamiento empírico, lo que permitió mantener la misma pauta antibiótica hasta finalización del tratamiento (tabla 2). A los tres días, se observó un leve empeoramiento de la función renal pero la evolución clínica de la herida fue favorable y sin signos de infección. Ante esta situación, se decidió finalizar la pauta antibiótica habiendo completado una semana de tratamiento. La función renal se normalizó tras finalizar el tratamiento con gentamicina.

Posteriormente, se realizó el desbridamiento del tejido desvitalizado y la cobertura final de la herida. La paciente presentó una evolución favorable de la herida en todo momento.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO: TRATAMIENTO DEL DOLOR

a. Subjetivo:

- Disestesias y agarrotamiento del territorio ciático izquierdo
- Dificultad para conciliar el sueño por aumento de dolor nocturno

b. Objetivo:

- Escala Visual Analógica (EVA): 7

c. Análisis

Actualmente, no existe un consenso sobre el manejo óptimo del tratamiento del DMF (4,5).

El primer paso es descartar que el dolor provenga de la extremidad residual y tratar los factores psicológicos asociados a la percepción de este dolor, como la depresión, la ansiedad, la ira o los trastornos del sueño (5).

El tratamiento combina estrategias farmacológicas y no farmacológicas (4,5).

Dentro del tratamiento farmacológico, se recomienda seguir la escala analgésica de la DMS, esquema diseñado para el manejo del dolor oncológico, crónico o postquirúrgico y que permite adaptar la analgesia de manera progresiva según la intensidad del dolor y controlar los efectos adversos. En el primer escalón (dolor leve), se posicionan los analgésicos no opioides y coadyuvantes. En el segundo escalón (dolor moderado), se introducen los opioides débiles (tramadol o codeína) y en el tercer escalón (dolor severo), los opioides fuertes. Este enfoque terapéutico ayuda a controlar tanto el dolor de la extremidad residual como el DMF (4,5).

Existen tratamientos farmacológicos específicos para el DMF. La mejor estrategia es combinar tratamientos para conseguir una analgesia multimodal, actuando en distintas dianas terapéuticas. Los principales fármacos utilizados son los siguientes (5):

- **Opioides** (Morfina, oxicodona, fentanilo): Actúan uniéndose a receptores opioides mu (μ), delta (δ) y kappa (κ) inhibiendo la transmisión de señales dolorosas en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) mediante la modulación de la liberación de sustancia P y glutamato. La dosificación tiene que ser individualizada y progresiva según la clínica. Los efectos adversos (EA) incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia y riesgo de adicción. Se recomienda su retirada gradual para evitar el síndrome de abstinencia.
- **Antagonistas del receptor N-Metil_D-Aspartato (NMDA)** (Ketamina): Actúan bloqueando los receptores NMDA del

SNC, modulando la percepción del dolor. La dosis de Ketamina es de 0,2-1 mg/kg/h. Como EA destacan alucinaciones, disociación, mareos y aumento de presión arterial. A dosis elevadas, puede producir depresión respiratoria y disfunción cognitiva temporal.

- **Anticonvulsivantes** (Gabapentina y Pregabalina): Su efecto analgésico se debe a la unión a los canales de calcio dependientes del voltaje de las neuronas. La dosis habitual de gabapentina es de 900 mg/día en 3 tomas (máximo 3600 mg/día) y la de pregabalina es de 300 mg/día en 2-3 tomas (máximo 600 mg/día). Los EA son somnolencia, mareos, fatiga, aumento de peso, visión borrosa, edema periférico y sequedad bucal.
- **Antidepresivos tricíclicos** (Amitriptilina): Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. También bloquea los canales de sodio, potasio y NMDA en el SNC y medular. La dosis habitual es de 25-75 mg/día iniciando con 10 mg y aumentando según tolerancia (máximo 100 mg/día). Los principales EA son somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, palpitaciones, sequedad bucal y aumento de peso.
- **Calcitonina**. Su mecanismo de acción en el dolor es desconocido. La dosis es de 100 UI/día y se puede repetir a los 3 días. Sus EA incluyen náuseas, *flushing* facial, adenopatías, riesgo de infección y riesgo de neoplasias.
- **Anestésicos** (Bupivacaina y Ropivacaina): Son anestésicos locales del tipo amida. Bloquean los canales de sodio de la membrana nerviosa. Se administran por vía peridural o infiltración local. Los EA son hipotensión, náuseas, vómitos, parestesias, bradicardia y retención urinaria.

Los tratamientos no farmacológicos más habituales son la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) y la terapia con espejo (10).

- **TENS**: Consiste en un generador portátil de corriente eléctrica de alta frecuencia y baja intensidad, que atraviesa la superficie de la piel y activa las fibras nerviosas.
- **Terapia con espejo**: Consiste en imaginar el movimiento de la extremidad amputada mientras se observa a través de un espejo el movimiento normal de la otra extremidad. Este proceso favorece la reorganización y la integración de

la retroalimentación visual y propioceptiva, contribuyendo a la reducción del dolor.

d. Plan

El primer día de postoperatorio tras la amputación, la paciente presentó los primeros síntomas de DMF con disestesias y agarrotamiento. En ese momento, se le estaba administrando una bomba elastomérica con ketamina, tramadol, dexketoprofeno y metadona, además de un catéter peridural de bupivacaína y fentanilo y recibía analgesia con paracetamol 1g/8h y tramadol o metamizol si precisa (sp).

Se realizó una interconsulta con el equipo de psicología para abordar factores emocionales contribuyentes a la percepción del dolor y con la unidad del dolor que optimizó el tratamiento cambiando la bomba elastomérica por pregabalina 75 mg/12h y amitriptilina 10 mg/día.

El día +4 postcirugía, la paciente refirió buen control del dolor sin requerimiento de rescates a través del catéter peridural, sustituyéndose éste por parche de fentanilo 12 mcg/72h. El día +6, la paciente refirió aumento de la intensidad del DMF, por lo que se decidió iniciar la terapia TENS y posterior rehabilitación. El día + 9, manifestó buen control del dolor durante el día, pero dificultades para conciliar el sueño, indicándose iniciar clonazepam 6-7 gotas por la noche (equivalentes a 0,6-0,7 mg/día) e incrementar la dosis de pregabalina a 75-0-150 mg.

Con estos ajustes, la paciente consiguió un adecuado control del dolor que permitió retirar el parche de fentanilo el día +22. Esta retirada desencadenó un síndrome de abstinencia a opioides con necesidad de reintroducción del tratamiento con pauta de retirada progresiva. Finalmente, la paciente recibió el alta domiciliaria el día + 34 con paracetamol 1 g/8h, tramadol 100 mg/8h, pregabalina 75-0-150 mg, amitriptilina 10 mg 0-0-1, clonazepam 5 gotas 0-0-1 y TENS.

En visitas telemáticas de seguimiento, a los 7 meses, la paciente refirió mejor control del dolor y retirada de pregabalina y clonazepam y, a los 17 meses, manifestó no requerir ningún tipo de analgesia y tener una vida muy activa a nivel deportivo.

DISCUSIÓN

El manejo de pacientes quirúrgicos sometidos a amputaciones por causas traumáticas supone un reto terapéutico, tanto desde el punto de vista quirúrgico como en la prevención de complicaciones postoperatorias. En este caso, se abordaron la prevención de complicaciones infecciosas mediante la selección de una profilaxis antibiótica quirúrgica adecuada y el control del dolor neuropático postquirúrgico mediante el tratamiento DMF.

La ILQ sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes sometidos a cirugías, entre las cuales se encuentran las amputaciones (6,8). La profilaxis quirúrgica de elección en este tipo de amputaciones consiste en la administración de cefazolina. Sin embargo, en el caso de la paciente, fue necesaria la adición de gentamicina para ampliar el espectro antibiótico ante la presencia de una fractura de tipo Gustilo grado III, considerada como cirugía contaminada. Cabe destacar la importancia y necesidad de la monitorización farmacocinética de gentamicina dada la variabilidad interindividual de los aminoglucósidos, con el objetivo de evitar el fracaso terapéutico y la nefrotoxicidad (8).

El DMF representa un desafío clínico en el paciente amputado y su manejo se basa en el enfoque multidisciplinar con la combinación de terapias farmacológicas y no farmacológicas (4). En este caso se utilizó una estrategia que combinó analgesia multimodal farmacológica, terapia no farmacológica y apoyo psicológico. El uso de analgesia en el tratamiento del DMF se basa en el ajuste progresivo siguiendo la escala del dolor de la OMS y combinando fármacos anestésicos, antiinflamatorios no esteroideos y opioides con fármacos específicos para el dolor neuropático como antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivantes, entre otros (5). Este caso también pone en evidencia el riesgo de dependencia a opioides, lo que refuerza la importancia de una retirada gradual para evitar el síndrome de abstinencia y minimizar los efectos adversos asociados a su uso prolongado. Además, hay que remarcar el papel de la terapia TENS y la terapia con espejo como tratamientos no farmacológicos que permiten la reducción de analgesia, así como el manejo del estado emocional asociado a la situación clínica (10).

Este caso permite destacar la importancia de un abordaje individualizado y la necesidad de seguir investigando nuevas

estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas tanto en la optimización de la profilaxis antibiótica quirúrgica como en el manejo del dolor del miembro fantasma.

CONCLUSIÓN

El paciente quirúrgico es vulnerable a desarrollar complicaciones que pueden conllevar una elevada morbimortalidad y un deterioro de su calidad de vida. Entre estas complicaciones, la ILQ es la más prevalente dentro del ámbito de la asistencia sanitaria. Para su prevención, la profilaxis antibiótica se ha consolidado como una de las estrategias más eficaces, siendo fundamental determinar su necesidad y realizar una correcta selección del antibiótico, así como de la dosis a administrar.

Por otro lado, en pacientes sometidos a amputaciones, el dolor del miembro fantasma representa una complicación frecuente y de difícil manejo. Su tratamiento requiere un enfoque y manejo multidisciplinar que combine el uso de fármacos analgésicos y anestésicos con terapias no farmacológicas, con el objetivo de mejorar el control del dolor y la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Narváez L, Salazar-Trujillo A, Cáceres-Sepúlveda JF, Rincón-Guio C, Charry-Cuellar JD. Trauma vascular periférico. Revisión de la literatura. *Cirujano General*. 2019;41(3):184-190.
2. Krishnamoorthy B. Cuidado de los pacientes que requieren una cirugía vascular. Capítulo 22.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para la Seguridad del Paciente Quirúrgico. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica para la Seguridad del Paciente Quirúrgico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM No 2007/24.
4. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. *Pain Rep*. 2021 Jan 15;6(1):e888.
5. Urits I, Seifert D, Seats A, Giacomazzi S, Kipp M, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. Treatment Strategies and Effective Management of Phantom Limb-Associated Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Jul 29;23(9):64.
6. McIntosh J, Earnshaw JJ. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infection after major limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Jun;37(6):696-703.
7. Azanza JR, Caballero E, Sádaba B, García-Quetglas E. Profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatología. *Rev Ortop Traumtol* 2000;4:484-493.
8. Conde Galí M, Batlle Perales C, Gratacós Santanach L, Baca Pose B, et al. Protocol de profilaxi antibiòtica quirúrgica. Hospital de Girona Trueta. P-FAR-UMI-033. V.1.0 2023.

9. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70 (3) 195-283
10. Aternali A, Katz J. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Res.* 2019 Jul 23;8:F1000 Faculty Rev-1167.

UNA NUTRICIÓN MUY BARIADA: COMPLICACIONES Y ESTRATEGIAS DE SOPORTE NUTRICIONAL TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Fernando Salazar González, Bernat Tenas Rius
Hospital Universitari Mútua Terrassa

Revisor
Clara Sebastián Carrasco

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que se asocia a un incremento significativo de la morbimortalidad y a un deterioro de la calidad de vida. En España, afecta al 21,6% de la población general, con una prevalencia mayor en mujeres. La cirugía bariátrica (CB) es la intervención más eficaz para el tratamiento de la obesidad mórbida (OM), permitiendo no solo una pérdida de peso significativa, sino también una mejora en las alteraciones metabólicas asociadas, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial (HTA). Sin embargo, su éxito depende de una correcta selección del paciente, un manejo perioperatorio adecuado y un seguimiento nutricional estricto para prevenir complicaciones a corto y largo plazo, como desnutrición proteica, anemias carenciales y deficiencias de micronutrientes¹.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Nuestra paciente es una mujer de 49 años (peso inicial: 111kg; talla: 163cm; índice masa corporal (IMC) =41,8 kg/m²) con diagnóstico de OM tipo III. Antecedentes patológicos de HTA mal controlada, osteopenia lumbar y femoral, DM2 en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) y una hernia discal. Socioeconómicamente, parada de larga duración, nula actividad física y mal

cumplimiento de las recomendaciones nutricionales previas. Tras el visto bueno del Comité de Cirugía Bariátrica, la paciente fue sometida a una CB mediante la técnica de bypass gástrico en Y de Roux.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1: MANEJO NUTRICIONAL EN PACIENTE CON DEHISCENCIA DE SUTURA POST-CIRUGÍA BARIÁTRICA

Subjetivo(S)

Cuatro días después de la cirugía, acude a urgencias por la aparición de dolor abdominal severo y continuo, acompañado de vómitos postprandiales persistentes sin mejoría tras tratamiento sintomático. No refiere fiebre ni otros síntomas infecciosos sistémicos. Se realiza exploración clínica y pruebas complementarias.

Objetivo(O)

Exploración física:

Abdomen globuloso e inflamado, sin signos de peritonitis y palidez cutáneo-mucosa leve.

Pruebas complementarias:

Analítica inicial:

Leucocitos $15,67 \times 10^9/L$ (4,5-11), hemoglobina 8,2g/dL (11,6-15), PCR 35,6mg/dL (>3), albúmina 43,4g/L (35-52), procalcitonina 1,2ng/mL ($>0,5$), lactato 2,7mmol/L (0,5-2,2), sodio 134mEq/L (136-145), potasio 3,8mEq/L (3,5-5,1), fósforo 2,16mg/dL (2,5-4,5), magnesio 2,1mg/dL (1,7-2,2), calcio 8,7mg/dL (8,5-10,5)

Ecografía abdominal:

Incisión significativa en el espacio de sutura con presencia de líquido libre intraabdominal.

TC abdominal con contraste:

Colección fluida con gas adyacente a la unión esofagogástrica.

Análisis(A)

A la luz de los datos anteriores, se orienta como una dehiscencia de sutura post-bypass gástrico. El manejo inicial pasa por reintervenir quirúrgicamente para suturar la dehiscencia, se decide también la cobertura antibiótica de manera empírica endovenosa con cefotaxima 2g/8h y metronidazol 500mg/8h y un reposo digestivo absoluto iniciándose por tanto NPT de manera individualizada.

La dehiscencia de sutura es una complicación quirúrgica grave de la CB que implica la separación parcial o completa de la anastomosis, lo que puede llevar a la extravasación del contenido gastrointestinal, infecciones intraabdominales y sepsis. Su incidencia tras un bypass gástrico en Y de Roux oscila entre el 1-6%, con una mortalidad que puede alcanzar el 15% si no se trata a tiempo. Los factores predisponentes incluyen hipoperfusión tisular, hiperglucemia, hipoalbuminemia y alteraciones en la cicatrización².

Las guías recomiendan unos requerimientos nutricionales de macronutrientes y energéticos para el paciente quirúrgico³ con este tipo de complicaciones que hay que ajustar en el caso de los pacientes que han sido sometido a cirugía bariátrica:

- **Aporte calórico:** Se recomienda un aporte energético de **11-14 kcal/kg/día en pacientes con IMC <30 y 22-25 kcal/kg/día en pacientes con IMC >30** para cubrir los requerimientos metabólicos sin inducir sobrealimentación.
- **Proteínas:** La cirugía y el estrés metabólico aumentan la demanda proteica para preservar la masa muscular y favorecer la cicatrización. Se establece un aporte de **1,5-2,5 g/kg/día** de peso ideal, con especial énfasis en la regeneración tisular mediante un adecuado balance nitrogenado.
- **Glúcidos:** Constituyen la principal fuente de energía, aportando **50-60% de la energía total**. Deben administrarse con precaución, evitando superar **3-4 mg/kg/min**, para prevenir hiperglucemia y estrés oxidativo.
- **Lípidos:** Representan entre **10-20% del aporte calórico**, con un rango de **0,5-1 g/kg/día**. Se priorizan lípidos con ácidos grasos omega-3 debido a su capacidad antiinflamatoria y beneficios en la inmunomodulación.

Plan (P)

En el caso de nuestra paciente se calculó el gasto energético total (GET) mediante la ecuación de **Mifflin-St Jeor**, recomendada en pacientes hospitalizados por su precisión en la estimación del metabolismo basal. Se obtuvo un GET de 2087 kcal/día, aplicando un factor de estrés de 1,25 sobre el gasto energético en reposo (GER: 1670 kcal/día).

En base a la analítica al ingreso se individualizó la NP ajustando las diselectrolitemias presentes:

Tabla 1. NP individualizada según analítica de ingreso para día 1 y 8

<i>Seguimiento</i>	<i>Día 1</i>	<i>Día 8</i>
Volumen/Kcal	1840 ml 1987 kcal	1870 ml 1760 kcal
Gramos N	17,6 g	14,56 g
Glucosa	150 g	150 g
Lípidos	40 g	40 g
Na	95 mEq	75 mEq
K	70 mEq	60 mEq
Ca	15 mEq	15 mEq
Mg	15 mEq	15 mEq
P	13,75 mmol	0 mmol

La paciente fue mejorando analíticamente y físicamente, consiguiendo una transición en el 8º día hacia la dieta normal, la cual fue suplementada con un suplemento hiperproteico e hipercalórico con fibra (>1,2kcal/ml) con CaHMB para paciente diabético para así alcanzar los requerimientos nutricionales fijados. Este tipo de suplemento es recomendado por la ESPEN⁴ (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo) en situaciones de hipercatabolismo postquirúrgico y alto riesgo de desnutrición. Estas fórmulas incluyen:

- Glutamina: Protege la barrera intestinal y mejora la función inmunitaria.

- Arginina: Esencial en la cicatrización, favoreciendo la síntesis de colágeno y la angiogénesis.
- Ácidos grasos omega-3: Reducen la respuesta inflamatoria y mejoran la función inmunológica.

La paciente fue dada de alta tras 15 días de hospitalización con indicaciones de continuación de esta nutrición enteral (NE) y con seguimiento periódico por parte del servicio de farmacia (SF).

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: COMPLICACIONES POR DEFICIENCIA EN MICRONUTRIENTES.

Subjetivo (S)

Disminución de la consciencia, bradipsiquia y disartria; palidez cutáneo-mucosa, edemas en miembros inferiores y signos sugestivos de desnutrición.

Objetivo (O)

Afebril, cultivos microbiológicos en LCR negativos. No detección de drogas de abuso en orina y los niveles de amonio en el rango de normalidad [11-50 $\mu\text{mol/L}$]. Se objetivizó una caída en la escala Glasgow a 9 de 15, por lo que se intubó y cursó ingreso a UCI. El electroencefalograma descartó estatus comicial, con patrón sugestivo a encefalopatía tóxico-metabólica.

En urgencias se le realizaron pruebas complementarias de despistaje ante la sospecha de posible ictus: análisis de sangre con tiempos de coagulación en la normalidad, INR 0.89 [0.8-1.2], TP 110% [70-130%], TTPa 25s (25-35). En las pruebas de imagen, el TAC craneal descartó tromboembolismo y el Angio TAC no evidenció la existencia de sangrado activo. En la analítica de sangre aparecen alterados los valores de hemoglobina 9,2g/dL (13.8-17.2), vitamina B12 34pg/mL (200-900), vitamina B1 1,3mcg/dL (3.5-9.9), vitamina D 9,2ng/mL (30-50), cobre 28mcg/dL (70-130), zinc 59mcg/dL (60-130) y calcio total 7,46mg/dL (8.5-10.5).

Análisis (A)

Con todo esto, se orienta como una encefalopatía de probable etiología metabólica-carencial (EPEMC) e ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para mejor monitorización. La

PEPMC es un síndrome neurológico caracterizado por alteraciones del nivel de conciencia, confusión, disartria y síntomas neuromusculares, asociado a déficits de micronutrientes esenciales. Su fisiopatología implica disfunción neuronal secundaria a déficits de tiamina, vitamina B12, cobre y otros oligoelementos, lo que puede provocar **neurotoxicidad**, daño axonal y desmielinización. La etiología **suele estar relacionada con síndromes de malabsorción, CB**, alcoholismo crónico o estados de desnutrición severa⁵. En este caso, la paciente presentó una EPEMC, evidenciado por déficits severos de tiamina, B12 y oligoelementos, compatibles con encefalopatía de Wernicke y neuropatía carencial.

Ante esta alteración, se inició suplementación de tiamina 300 mg/día EV por 5 días (hasta 1500mg/día en encefalopatía)^{6,7} y se contempló la posibilidad de un posible riesgo de malnutrición proteica, por lo que se evaluó su estado nutricional. Dos herramientas, no específicas en CB, pero ampliamente utilizadas para el cribado nutricional son el NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002) y el MUST (Malnutrition Universal Screening Tool). El NRS-2002, recomendado por la ESPEN, se usa para la evaluación del riesgo de desnutrición en pacientes hospitalizados, basándose en IMC, pérdida de peso reciente, reducción de la ingesta alimentaria y gravedad de la enfermedad subyacente. Por otro lado, el MUST Score, recomendado por el National Institute for Health and Care Excellence, se emplea en pacientes ambulatorios para evaluar el riesgo de malnutrición mediante el IMC, la pérdida de peso no intencionada y la ingesta reducida. En el contexto de la CB, resulta útil para el seguimiento a largo plazo, aunque su aplicación puede ser limitada en las primeras fases postquirúrgicas debido a la pérdida de peso rápida y controlada propia del procedimiento.

Los pacientes en estado crítico presentan un alto riesgo de malnutrición, especialmente aquellos con patologías que inducen una respuesta inflamatoria sistémica o un estado hipercatabólico. En este contexto, el soporte nutricional es una intervención fundamental para prevenir la pérdida de masa muscular, modular la respuesta inflamatoria y reducir la morbimortalidad. En el paciente crítico, el metabolismo se divide en tres fases⁸. La **fase de shock (0-48h)** se caracteriza por una respuesta inflamatoria aguda y catabolismo intenso, por lo que se recomienda

una nutrición hipocalórica con un aporte del **25-50% del GET** para evitar la sobrealimentación. Luego, en la **fase catabólica (2-7 días)**, se incrementa progresivamente el soporte nutricional hasta alcanzar el **70-80% del GEE**, con un aporte proteico de **1.2-2.0 g/kg/día**, con el objetivo de minimizar la pérdida de masa muscular. Finalmente, en la **fase anabólica (>7 días)**, se busca la recuperación del estado nutricional, aumentando el aporte hasta **125-150% del GEE** con **2.0-2.5 g/kg/día de proteínas**, favoreciendo la regeneración tisular y la mejoría funcional del paciente.

Los objetivos del soporte nutricional incluyen alcanzar progresivamente un **≥70% del GER sin sobrepasar el 100%**, además de garantizar un **aporte proteico adecuado**, ajustado según el estado metabólico del paciente para optimizar la recuperación y prevenir la desnutrición proteico-calórica. Dentro de las recomendaciones del soporte nutricional en el paciente crítico, se prioriza la **NE precoz (<48h)**, ya que ha demostrado reducir la incidencia de **infecciones sistémicas, fracaso multiorgánico y necesidad de intervención quirúrgica**. La administración puede realizarse mediante **sonda nasogástrica (SNG) o nasoyeyunal (SNY)**, dependiendo de la tolerancia del paciente. En los casos en los que la **vía enteral no sea viable, esté contraindicada o no se logre kcals objetivos** en un plazo máximo de 5-7 días, debe recurrirse o complementarse con **NPT**, ajustando su administración para evitar **complicaciones metabólicas** y minimizar el riesgo de sobrealimentación. Se recomienda un aporte calórico de **25-30 kcal/kg en IMC <30** y **11-14 kcal/kg en IMC >30** para evitar la sobrealimentación. En cuanto a macronutrientes, los **hidratos de carbono** deben mantenerse en **2-6 g/kg/día**, sin superar los **5 mg/kg/min** para prevenir la hiperglucemia. Los **lípidos** deben administrarse en un rango de **0,5-1,5 g/kg/día**, priorizando emulsiones ricas en **ω-3 (EPA+DHA)** con dosis de **0,1-0,2 g/kg/día**. Se debe tener especial precaución con el **propofol**, ya que aporta **0,1 g/mL/h** de lípidos, afectando el equilibrio calórico. El aporte de **proteínas** debe ser de **1.3-1.5 g/kg/día**, con un máximo de **1.8 g/kg/día**, mientras que en **pacientes obesos (IMC >30)** se recomienda **2-2.5 g/kg de peso ideal** para preservar la masa muscular sin sobrecarga metabólica^{9,10}. La administración de **micronutrientes y electrolitos** debe individualizarse según los déficits del paciente, asegurando una

reposición adecuada de vitaminas y oligoelementos. La NPT debe ser **monitorizada estrechamente** para prevenir complicaciones metabólicas y optimizar el equilibrio energético y proteico del paciente crítico.

Plan (P)

En el caso de nuestro paciente, se inició NE hiperproteico e hipercalórico por SNG (aporte calórico de 25 kcal/kg por IMC<30 (28,3)), aumentando lentamente hasta las kcal objetivo durante los siguientes 3 a 7 días. Tras 5 días de NE, se decidió iniciar NPT puesto que presentaba deposiciones diarreicas (malabsorción).

Tabla 2. Composición de la NP individualizada en los días 5, 8 y 12 del inicio

<i>Seguimiento NPT</i>	<i>Día 5</i>	<i>Día 8</i>	<i>Día 12</i>
Volumen/Kcal	2040 ml 1600 kcal	1980 ml 1160 kcal	1895 ml 1410 kcal
Proteínas	100 g	100 g	90 g
Glucosa	175 g	165 g	165 g
Lípidos	50 g	0 g	40 g
Na	75 mEq	75 mEq	75 mEq
K	60 mEq	60 mEq	60 mEq
Ca	15 mEq	15 mEq	15 mEq
Mg	15 mEq	15 mEq	15 mEq
P	3,75 mmol	0 mmol	1,88 mmol

*incluida suplementación con oligoelementos y vitaminas hidro- y liposolubles.

Una vez iniciada la NP, procedimos a modificar su composición, reduciendo inicialmente el aporte calórico. Para ello, disminuimos los carbohidratos y modificamos la fuente de lípidos a otra con menor cantidad de ácidos grasos $\omega 6$, pero equilibrada con $\omega 3$, escogiéndose la presentación SmofLipid[®], excluyendo

aporte según los valores séricos de triglicéridos. También corregimos las diselectrolitemias detectadas en analíticas diarias, ajustando los valores de fosfato en la NP en el día 8. Tras estos cambios, la paciente presentó al cabo de diez días mejoría clínica en el estado neurológico, y tanto el ionograma, como albúmina y glucemias capilares se normalizaron. Se reintrodujo la dieta oral, que toleró adecuadamente hasta completar ingestas >70%, retirándose la SNG. Posteriormente, se dio de alta con seguimiento por Hematología y una pérdida ponderal significativa, requiriendo soporte nutricional oral y nuevos suplementos específicos en su prescripción habitual.

DISCUSIÓN:

La CB es el tratamiento más eficaz para la obesidad mórbida, con beneficios en la reducción de peso y la mejora de comorbilidades como DM2 e HTA. Sin embargo, su éxito a largo plazo depende de un manejo adecuado de complicaciones, un seguimiento nutricional riguroso y una intervención temprana ante déficits nutricionales.

En este caso, la paciente presentó una dehiscencia de sutura, una complicación grave que requirió reintervención quirúrgica y una estrategia nutricional específica. Ante la imposibilidad de mantener ingesta oral adecuada, se instauró NPT individualizada para cubrir requerimientos metabólicos sin inducir sobrealimentación. La adaptación del soporte nutricional permitió minimizar el impacto del hipercatabolismo y facilitar la transición a NE y luego a dieta oral.

Posteriormente, la paciente desarrolló una EPEMC secundaria a déficits graves de tiamina, vitamina B12, zinc y cobre. Estas deficiencias, comunes en pacientes post-CB, pueden derivar en complicaciones neurológicas severas, como la encefalopatía de Wernicke. La detección y reposición precoz de micronutrientes fueron clave para su recuperación.

Desde el punto de vista farmacoterapéutico, la intervención del SF fue determinante en la optimización del soporte nutricional, el ajuste de la NPT y la reposición de micronutrientes. La reintroducción progresiva de la alimentación oral con suplementos permitió mejorar el estado nutricional y minimizar nuevos déficits.

Este caso subraya la importancia de una monitorización nutricional estrecha en pacientes con CB, especialmente ante complicaciones. Un abordaje multidisciplinar entre cirugía, endocrinología, nutrición y farmacia hospitalaria es fundamental para optimizar la evolución, mejorar la calidad de vida y reducir complicaciones a largo plazo.

CONCLUSIONES:

El caso clínico resalta la importancia del manejo nutricional en pacientes con CB, especialmente ante complicaciones postoperatorias. La detección precoz de déficits y un enfoque multidisciplinar son clave para prevenir y tratar complicaciones graves.

La nutrición individualizada, priorizando la NE y recurriendo a la NPT solo cuando sea necesario, junto con la monitorización bioquímica, optimiza la recuperación.

La coordinación entre equipos médicos y la educación del paciente sobre la suplementación son fundamentales para mejorar la evolución clínica y prevenir complicaciones a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(2):130-136.
2. Gajda Escudero J, Sánchez-Cabezudo Noguera F, Sánchez López JD, Hernández O'Reilly M, Mellado Sánchez I, Picardo Nieto AL. Uso de dispositivo Eso-sponge® como alternativa terapéutica en pacientes de alto riesgo quirúrgico con dehiscencia de anastomosis tras bypass gástrico. *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana*. 2024;14(3.4):4410-4418. <https://doi.org/10.53435/funj.00996>.
3. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21 Suppl 1:S1-27.
4. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale RG, Waitzberg D, Bischoff SC, Singer P. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021 Jul;40(7):4745-4761. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>. Epub 2021 Apr 19. PMID: 34242915.
5. Kumar N, Ahlskog JE, Gross JB. Acquired hypocupremia after gastric surgery. *Clin Neurophysiol*. 2004;121(5):527-38. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000137108.95853.3A>.
6. Via MA, Mechanick JI. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. *Curr Obes Rep*. 2017;6(3):286-296. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0272-9>.
7. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, Barbash I, Chase M, Joyce N, Chou PP, Ngo L. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care*. 2010 Dec;25(4):576-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.03.003>. Epub 2010 Jun 19. PMID: 20646908.

8. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30348463.
9. Hartl, W.H., Kopper, P., Bender, A. et al. Protein intake and outcome of critically ill patients: analysis of a large international database using piece-wise exponential additive mixed models. *Crit Care* 26, 7 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03870-5>.
10. L John Hoffer, Bruce R Bistran, Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 96, Issue 3, 2012.





L'Acadèmia
FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

ADVANZ
PHARMA