Manual del Residente de
farmacia
hospitalaria

Comité editorial:
D. Benito García Díaz
Dª María Teresa Inaraja Bobo
D. Andrés Navarro Ruiz
Dª María Sanjurjo Sáez
D. Bernardo Santos Ramos

Coordinadora:
Dª Teresa Bermejo Vicedo

Manual del Residente de farmacia hospitalaria

Manual del Residente de

farmacia

hospitalaria

Quedan prohibidos, dentro de los límites establecidos en la ley y bajo los apercibimientos legales previstos, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo ilustraciones, ya sea electrónico o mecánico, el tratamiento informático, el alquiler o cualquier otra forma de cesión de la obra sin la autorización previa y por escrito de los titulares del copyright.

Diseño y maquetación:
Grupo ENE Publicidad, S.A.
C/ Julián Camarillo, 29
Edif Diapasón D-2, 1ª Planta
28037 Madrid

Copyright © 2007, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Impreso por: Gráficas Marte, S.L.
ISBN: 978-84-690-9568-3
Depósito Legal: M-XXXXX-2007

Manual del Residente de
farmacia
hospitalaria

Coordinadora:

Dª Teresa Bermejo Vicedo

Comité editorial:

D. Benito García Díaz

Dª María Teresa Inaraja Bobo

D. Andrés Navarro Ruiz

Dª María Sanjurjo Sáez

D. Bernardo Santos Ramos

MANUAL DEL RESIDENTE DE farmacia hospitalaria

Presentación

Es un motivo de satisfacción presentar la segunda edición del Manual del Residente de Farmacia Hospitalaria que surgió como una iniciativa de la Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), y la Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria.

El objetivo de este manual es contribuir al proceso de aprendizaje de la farmacoterapia y llegar a ser una herramienta básica para la formación de nuestros residentes.

Tras la experiencia de tres promociones de residentes de 4º año, ejerciendo las actividades propias del farmacéutico de hospital en la proximidad del paciente, mediante su rotación por las distintas áreas clínicas, creemos que es oportuno recoger en un manual contenidos que apoyen la labor docente de dicha rotación.

El formato elegido ha sido el de "caso clínico", metodología que en la actualidad goza de un gran reconocimiento para el aprendizaje.

El manual se ha estructurado en 13 áreas temáticas que repasan las patologías más habituales en nuestra práctica clínica y que engloban el conocimiento de la farmacoterapia y los aspectos concretos de nuestra especialidad.

Esta obra recoge, en casi un centenar de casos clínicos reales, la labor docente de aproximadamente 70 hospitales repartidos en el conjunto del territorio español. Esto supone una amplia selección de casos, que creemos puede ser representativa de la actividad clínica diaria.

El Comité Editorial ha desarrollado diversas funciones. En primer lugar, la selección de los casos tomando como base los principales programas docentes de farmacoterapia para farmacéuticos, y tratando de incorporar las patologías más frecuentes, con distinto nivel de complejidad y aquellas en las que el papel del farmacéutico pueda ser más relevante.

En segundo lugar realizar la distribución de los casos en los distintos hospitales acreditados para la docencia postgrado teniendo en cuenta la adecuación del caso al nivel asistencial del hospital.

Por último, indicar que el Comité Editorial ha sido el vehículo para recoger e intentar dar uniformidad a la presentación de los casos. El contenido y la discusión científica de cada uno de ellos es responsabilidad de los autores.

El proceso de elaboración de un libro de estas características exige tiempo, dedicación y mucho esfuerzo, así como ser capaces de tomar la siempre difícil decisión de qué aspectos deben figurar en él.

El Comité Editorial está muy satisfecho con el resultado, no obstante es posible que se detecten errores, omisiones o elementos mejorables. Vaya por delante nuestra disculpa. Sin embargo, creemos que es un excelente punto de partida para futuras ediciones.

Queremos agradecer el magnífico trabajo y dedicación de todos los autores, así como la implicación de sus jefes de servicio y tutores sin cuya participación no podría haber visto la luz esta obra.

Por supuesto agradecer, también, la iniciativa y el apoyo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y de la Comisión Nacional de la Especialidad, siempre atentas a cubrir las necesidades de formación continuada de nuestro colectivo.

Y para finalizar unas palabras de reconocimiento a GSK por su apoyo financiero a esta obra, así como al Grupo ENE por su magnífica aportación logística.

El Comité Editorial

Prólogos

Vivimos tiempos donde la celeridad de los acontecimientos, nos impide muchas veces reflexionar sobre la evolución desarrollada en nuestra actividad asistencial hospitalaria.

El libro que hoy podemos disfrutar refleja algunos de los enormes cambios producidos, tanto en la responsabilidad del farmacéutico de hospital en el cuidado del paciente, como en su integración con el resto del equipo asistencial.

Esta responsabilidad en el cuidado del paciente, nos exige éticamente un esfuerzo continuo en formación para conseguir las necesarias capacitaciones y así, obtener los mejores resultados en salud, tanto clínicos como humanísticos.

Este cambio, subsidiario al abordaje clínico del farmacéutico, necesita al mismo tiempo, consolidar una formación de excelencia y en este plano la metodología utilizada, esto es, el caso clínico, supone un importante avance para conseguir los objetivos docentes propuestos. De hecho, avanzamos no cuando disponemos de información sobre medicamentos, sino cuando integramos esta información para generar el conocimiento que permita la toma de decisiones más acertada en el paciente.

El esfuerzo de todos y cada uno de los compañeros y socios de la SEFH que han participado en la edicción de esta obra, va a contribuir, a minimizar la diferente formación existentes entre hospitales, y sobre todo va a suponer una palanca de cambio para consolidar el nuevo horizonte asistencial del farmacéutico de hospital. No cabe duda, que este material contribuye a generar la suficiente masa crítica para avanzar en la actividad clínica del farmacéutico.

Es de obligada justicia además, reconocer el trabajo que ha realizado todo el equipo editorial, y su compromiso con la calidad, que puede ser cotejada en cada una de las páginas de la presente edición.

Sirvan pues, estas pequeñas palabras para agradecer a todo el equipo. en nombre de los socios de la SEFH, vuestra voluntad de esfuerzo, dedicación y compromiso con nuestra profesión. Gracias, por haber hecho una realidad lo que era hace poco, sólo parte de un sueño imposible.

Agradecimiento que debe hacerse extensivo al laboratorio farmacéutico GSK, por su apoyo en el desarrollo de proyectos formativos y docentes en farmacia hospitalaria.

Estoy seguro que la satisfacción que producirá la lectura de la obra va a ser la mejor recompensa para todos los que han participado y contribuido a que hoy sea una realidad el 2º Manual del Residente de Farmacia Hospitalaria.

Dr. José Luís Poveda Andrés
Presidente de la SEFH

Para que los profesionales puedan proporcionar un servicio de calidad a los ciudadanos tienen que poseer la competencia necesaria. En nuestros días, se renuevan continuamente los conocimientos, las destrezas y las actitudes que deben poseer los farmacéuticos de hospital. Por eso la Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria (CNFH) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) tienen como uno de sus objetivos prioritarios procurar que los farmacéuticos de hospital posean en todo momento la preparación necesaria que les permita proporcionar cada día a los pacientes y a los equipos sanitarios en los que se integran un trabajo eficiente.

Uno de los instrumentos propuestos por ambos organismos para conseguir este objetivo fue publicar en 1999 la primera edición del "Manual del Residente de Farmacia Hospitalaria". El Comité Editorial encargado de su publicación estuvo formado por dos miembros de la CNFH y otros dos de la SEFH que constituyeron un equipo de trabajo muy bien coordinado. En él intervinieron, además, los 54 Servicios de Farmacia que en aquellas fechas estaban acreditados para impartir docencia en esta especialidad farmacéutica, los residentes en formación y sus tutores. Se eligió la forma de caso clínico por su eficacia docente. Se recogieron en total 147 casos clínicos que se publicaron en una monografía de 917 páginas. Con el tiempo hemos comprobado que esta publicación ha sido un éxito porque se han cumplido los objetivos que con ella se pretendían alcanzar: contribuir a la formación, ayudar a la toma de decisiones en el trabajo diario y servir como fuente de consulta.

Con el fin de actualizar los contenidos, para mantener su utilidad como instrumento de formación, de nuevo la CNFH y la SEFH han trabajado juntos y de manera ejemplar en esta segunda edición del Manual del Residente en Farmacia Hospitalaria. En ella se ha vuelto a adoptar el formato de caso clínico y han participado como autores residentes y tutores de 70 hospitales españoles acreditados para la docencia especializada en un trabajo de gran calado.

Me parece que este es el camino correcto: proporcionar instrumentos que faciliten la formación actualizada, la que perciben como necesaria los que día a día trabajan en los hospitales como especialistas y como residentes en Farmacia Hospitalaria, coordinados por la SEFH y por la CNFH.

Deseo que esta nueva edición consiga, como la anterior, sus objetivos como instrumento en la formación de los especialistas en Farmacia Hospitalaria.

Agradezco sinceramente el trabajo y el esfuerzo de todos los que han participado en esta nueva edición: residentes, tutores y a todos los farmacéuticos de hospital que trabajan en los servicios de farmacia de los 70 hospitales participantes.

Deseo expresar también mi felicitación a los miembros del Comité Editorial porque han trabajado con gran tenacidad, competencia y eficacia para conseguir, todos juntos, una nueva edición actualizada de calidad.

Finalmente deseo destacar la magnífica relación que ha existido y que existe entre la SEFH y la CNFH porque facilita que se lleven a cabo actividades conjuntas, jornadas de trabajo, publicaciones y otras actividades encaminadas a facilitar que los farmacéuticos de hospital tengan la formación que la sociedad necesita en cada momento.

Pamplona a 3 de enero de 2008.

Joaquín Giráldez
Presidente de la Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria

Consideraciones previas

Los textos de este manual tienen una finalidad formativa. Se desaconseja firmemente utilizar el contenido de este manual para la atención farmacoterapéutica a pacientes concretos.

Los autores son responsables de la veracidad de los contenidos de cada uno de los casos. La corrección, exactitud, actualidad e idoneidad de los datos y la discusión de cada caso, ha sido establecida por los autores en base a sus propios criterios de elección.

La originalidad de fotos y figuras ha sido, así mismo, garantizada por los autores, siendo éstos responsables en caso contrario.

Es posible que existan erratas no detectadas en la trascripción de las cantidades, unidades ó intervalos de dosis. Las galeradas de los casos en su formato final previo al *ferrum* de impresión han sido enviados a los autores para su verificación. El comité editorial no se hace responsable de errores inadvertidos en el texto final de este manual.

Aconsejamos la consulta de textos especializados y publicaciones científicas cuando se requiera ampliar información.

Índice de Áreas Temáticas

Área I. Enfermedades Cardiovasculares

Área II. Enfermedades Respiratorias

Área III. Enfermedades Gastrointestinales

Área IV. Enfermedades Renales

Área V. Enfermedades Neurológicas

Área VI. Enfermedades Psiquiátricas

Área VII. Enfermedades Endocrinológicas

Área VIII. Enfermedades Reumatológicas y relacionadas

Área IX. Enfermedades Dermatológicas

Área X. Enfermedades Hematológicas

Área XI. Enfermedades Infecciosas

Área XII. Enfermedades Oncológicas

Manual del Residente de
farmacia
hospitalaria

Área I. Enfermedades Cardiovasculares 1

Shock cardiogénico en paciente con insuficiencia cardíaca grado IV 3

Isabel Martínez Alonso y Laila Abdel-kader Martín.
Coordinadora: Silvia Artacho Criado.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla.

Shock hipovolémico por accidente de tráfico 15

Vanessa Castro Granell y Rebeca Aldaz Francés.
Coordinadora: Cristina García-Gómez.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

Trasplante cardíaco por miocardiopatía hipertrófica obstructiva 29

Consuelo Climent Bolta y Laura Doménech Moral.
Coordinadora: Mónica Montero Hernández.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Trasplante cardiaco antiguo que presenta un episodio de rechazo 41

Mª Teresa Rodríguez Jato y Elena Fernández Gabriel.
Coordinadora: Sandra Albiñana Pérez.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Manejo postoperatorio del trasplante cardiaco 51

Nélida Barrueco Fernández y Raquel García Sánchez.
Coordinadora: Esther Durán García.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Infarto agudo de miocardio con elevación de ST: fibrinolisis y angioplastia . . . 63

Lucía Cid Conde y Angelina Gómez Seijo.
Coordinador: Juan Jesús Varela Correa.
Complexo Hospitalario de Ourense. Ourense.

Hipertensión y cardiopatía isquémica secundaria
a un infarto agudo de miocardio antiguo 75

Lourdes Estefanía Lobo León y Juan Hidalgo Cabrera.
Coordinadora: Pilar Gómez Germá
Hospital del SAS. Jerez de la Frontera. Cádiz.

Angioplastia urgente con colocación de stent
en síndrome coronario agudo 85

Miriam Nieto Guindo y Mª Victoria Gil Navarro.
Coordinador: Bernardo Santos Ramos.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Paciente pluripatológico anticoagulado con fibrilación auricular
y con episodios de sangrado grave 95

Francisco Fernández Cortés.
Coordinadora: Mercedes Cervera Peris.
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares.

Insuficiencia cardiaca grado III
con descompensación hidrópica 103

Miguel Ángel Domingo Ruiz.
Coordinadora: Mª Pilar Aznarte Padial.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Paciente con hipertensión esencial, seguido en Atención Primaria 115

Susana Cifuentes Cabello y Marta Moleón Ruiz.
Coordinador: Emilio Molina Cuadrado.
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Emergencia hipertensiva 129

Natalia Carrasco Fons y Ana Isabel Soler Rodenas.
Coordinadora: Isabel Castro Cels
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Hipertensión en el embarazo (situación de preeclampsia) 139

Antonio Salmerón García.
Coordinadora: Inmaculada Vallejo Rodríguez
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Manejo terapéutico de un paciente hipertenso
diabético con hiperplasia beninga de próstata 147

Miriam Heredia Benito y Susana Canales Ugarte.
Coordinadora: Paula de Juan-García Torres.
Hospital General de Guadalajara. Guadalajara.

Hipertensión pulmonar 157

Mª Victoria Gil Navarro y Miriam Nieto Guindo.
Coordinador: Bernardo Santos Ramos.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Hipertensión pulmonar y cardiopatía congénita en pediatría 167

Almudena García García y José Manuel Izquierdo Palomares
Coordinadora: Mercedes Campo Angora
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Embolia pulmonar en paciente no quirúrgico 175

Carlos Vidal López y Miguel Ángel Pérez Cruz.
Coordinadora: Aranzazu Vélez Suárez.
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Edema agudo de pulmón no cardiogénico
de origen farmacológico 183

Ana María Martín de Rosales Cabrera y María Luisa de Carlos Soler.
Coordinadora: Montserrat Pérez Encinas.
Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

Manejo de la farmacoterapia en la reanimación cardiopulmonar 191

Maria del Mar Montes Casas.
Coordinadora: Pilar Aznarte Radial.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Ictus isquémico con fibrinolisis 197

Cristina Calderón Acedos y Esther García Rodríguez.
Coordinadora: María Segura Bedmar.
Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid.

Hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma cerebral 209

Gabriel Gil Luján y Marga Gassó Masana.
Coordinadora: Margarita Garau Gomila.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Hipertiroidismo y fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes . . . 219

Elena Chumillas Chevalier y Carmen Cañete Ramírez.
Coordinadora: María Jesús Gallart Mora.
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

Área II. Enfermedades Respiratorias 227

Fibrosis quística en pediatría 229

Aurora Fernández Polo y Eva Hernández Lorente.
Coordinadora: Mª Rosa Gómez Domingo.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Episodio de asma agudo en paciente pediátrico diabético 239

Elena Navas Armero e Inés Saavedra García.
Coordinador: Francisco José Hidalgo Correas.
Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Síndrome de distrés respiratorio agudo en el neonato 249

Ana Sierra Muñoz y Elena Fuentes Rodríguez.
Coordinadora: Alicia Herrero Ambrosio.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Exacerbación de EPOC grave 257

Mercedes Jiménez Heredia.
Coordinadora: Julia Aznar Prats.
Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Prevención del rechazo del trasplante de pulmón 267

Alejandro Santiago Pérez.
Coordinadora: Amalia Torralba Arranz.
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Área III. Enfermedades Gastrointestinales 275

Hepatitis C crónica 277

Inmaculada Sánchez Martínez y Rocío Bulo Concellón.
Coordinadora: Mª Victoria Manzano Martín.
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Hepatitis B crónica en la coinfección con VIH 289

Patricia Domínguez Tordera y Meritxell Pujal Herranz.
Coordinadora: Maite Martín Conde.
Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.

Cirrosis con sangrado por varices esofágicas 299

Ana Fernández Pérez e Inmaculada López Rodríguez.
Coordinadora: Dolores Romaní Fernández.
Hospital Xeral-Calde de Lugo. Lugo.

Fallo hepático agudo por intoxicación voluntaria debido a paracetamol 307

Inés Saavedra García y Elena Navas Armero.
Coordinador: Francisco José Hidalgo Correas.
Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Pancreatitis aguda por mesalazina 319

Paula Pérez Puente y Víctor González Muñiz.
Coordinadora: Carmen Gallego Fernández.
Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

Reflujo gastroesofásico grado III 329

Marta Caja Calvo y Rocío Romero del Barco.
Coordinador: Raúl Ferrando Piqueres.
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Úlcera péptica secundaria a AINEs en artritis reumatoide 339

José Miguel Guzmán de Damas e Isabel Moya Carmona.
Coordinador: José Manuel Fernández Ovies.
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Profilaxis de la úlcera de estrés en paciente crítico 347

Susana Canales Ugarte y Miriam Heredia Benito.
Coordinadora: Paula de Juan García Torres.
Hospital Universitario Guadalajara. Guadalajara.

Episodio agudo de colitis ulcerosa 355

Mariona Nadal Llover.
Coordinadora: Blanca Martínez Sánchez.
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona.

Enfermedad de Crohn
en tratamiento con Anti-TNF 365

Antonio Toledo López y Belén Oya Álvarez de Morales.
Coordinador: Juan Francisco Marín Pozo.
Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Manejo de medicamentos en el acto quirúrgico 375

Belén Hernández Muniesa y Esther Ramírez Herráiz.
Coordinadora: Mª Carmen Girón Duch.
Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Seguimiento nutricional en paciente ORL 385

Francisco Javier Barbazán Vázquez y Consuelo Pellicer Franco.
Coordinadora: María del Mar López-Gil Otero.
Complexo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra.

Hepatitis C crónica en trasplante hepático 397

Covadonga Pérez Menéndez-Conde.
Coordinadora: Teresa Bermejo Vicedo.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Área IV. Enfermedades Renales 409

Fallo renal agudo por necrosis tubular secundaria a fármacos 411

Ana María Iglesias Bolaños y Beatriz Rubio Cebrián.
Coordinador: Javier Sánchez-Rubio Ferrández.
Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Insuficiencia renal crónica en prediálisis 419

Mª Pilar Casajús Lagranja y Estíbaliz Picaza Iturricha.
Coordinador: Pablo Palomo Palomo.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica en hiperkalemia 427

Lucía Villamayor Blanco y Carles Iniesta Navalón.
Coordinadora: Susana Rabell Íñigo.
Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

Diabetes en insuficiencia renal crónica con edema agudo de pulmón 435

Lucía Fuster Sanjurjo.
Coordinadora: Ángeles Freire Fojo.
Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol. A Coruña.

Hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica
en paciente diabético 445

Bianka Tirapu Nicolás y Vicente Gimeno Ballester.
Coordinadora: Juana Alfaro Basarte.
Hospital de Navarra. Pamplona.

Pielonefritis 453

América Carrasco Torrents y María López Sobella.
Coordinadora: Mª Carmen López Arranz.
Hospital General de Segovia. Segovia.

Trasplante renal en el posoperatorio inmediato 461

Elena Matilla García y Naroa Gómez Tijero.
Coordinadora: Teresa Giménez Poderós.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Peritonitis en diálisis peritoneal 471

Amparo Yachachi Monfort y Francisca Cortés Pastor.
Coordinadora: Ana Pareja Rodríguez de Vera.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Hiperparatiroidismo secundario refractario a tratamiento estándar 477

Beatriz Bermejo Lorero y María Fernández-Pacheco Gª-Valdecasas.
Coordinadora: Rosario Santolaya Perrín.
Hospital Principe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Área V. Enfermedades Neurológicas 487

Esclerosis múltiple 489

Mara Yuste Vila y Elida Vila Torres.
Coordinadora: Carmen Pérez Peiró.
Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

Enfermedad de Parkinson 497

Josefina Giménez Castellanos y Estefanía Gabella Bazarot.
Coordinadora: Mª Teresa Garrido Martínez.
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Crisis convulsiva secundaria a síndrome de West 507
Juan Condomina Candel y Julia Hernández Martín.
Coordinadora: María Tordera Baviera.
Hospital Universitario La Fe de Valencia. Valencia.

Área VI. Enfermedades Psiquiátricas 513

Complicaciones psiquiátricas secundarias a tratamiento antirretroviral 515
Beatriz Corcóstegui Santiago y Ainhoa Urrutia Losada.
Coordinador: Javier Peral Aguirregoitia.
Hospital de Galdakao-Usánsolo. Bilbao. Vizcaya.

Tratamiento de deshabituación alcohólica en cirrosis hepática 525
Fernando Becerril Moreno.
Coordinadora: Mª Encarnación Carrasco del Amo.
Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra.

Crisis de pánico en trastorno obsesivo-compulsivo 535
Oihana Horna Oreja y Virginia Alonso de Pablo.
Coordinador: Pablo Palomo Palomo.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Autolisis en la esquizofrenia 543
Ana Marauri Baños y César Valcárcel Huerga.
Coordinadora: Lore Guisasola Ron.
Hospital Txagorritxu. Vitoria. Álava.

Incumplimiento del tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia 551
Mª Ángeles Campos Fernández de Sevilla y Marta Gallego Úbeda.
Coordinadora: Alicia Herrero Ambrosio.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Área VII. Enfermedades Endocrinológicas 561

Manejo del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética 563

Mª Esther Julián Ávila.
Coordinador: Andrés Navarro Ruiz.
Hospital General Universitari d'Elx. Elche. Alicante.

Diabetes tipo 2 en paciente anciano con EPOC y artritis 573

Joana González Arnaiz.
Coordinadora: María Encarnación Carrasco del Amo.
Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra.

Área VIII. Enfermedades Reumatológicas y relacionadas 579

Artritis reumatoide 581

Camila Valls Montal y Mónica Ponsiremas Moreno.
Coordinadora: Isabel Castro.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Osteoporosis inducida por corticoides 591

Nayra Sangil Monroy y Gloria Herrera Ortega.
Coordinador: Rafael Molero Gómez.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Osteoporosis postmenopáusica con fractura previa 599

Inmaculada Marín Ariza y Raimundo Rivas Rodríguez.
Coordinadora: Maria Teresa Garrido Martínez
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Trombocitopenia autoinmune en lupus eritematoso sistémico 607

Carles Quiñones Ribas y Mª Carmen Pérez Navarro.
Coordinador: Jose Luis Pontón Sivillá.
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Área IX. Enfermedades Dermatológicas 617

Psoriasis resistente al tratamiento convencional 619

Begoña Arce Abaitua y Marta Sáenz de Tejada López.
Coordinadora: María Teresa Benítez Jiménez.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Área X. Enfermedades Hematológicas 627

Neutropenia febril 629

Cristina Martínez Roca y Pilar Flox Benítez.
Coordinador: Fernando Busto Fernández.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Leucemia aguda mieloblástica 639

Mercedes Hernando Verdugo y Mª del Carmen González Ispierto.
Coordinador: Antonio de Frutos Soto.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.

Leucemia mieloide crónica 649

José Joaquín Machí Ribes y María Perayre Badía.
Coordinadora: María Badía Tahull.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Linfoma no Hodgkin de alto grado en pediatría 661

Francisca Cortés Pastor y Amparo Yachachi Monfort.
Coordinadora: Mª Sacramento Díaz Carrasco.
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Intervención traumatológica en hemofilia B 669

Ferran Sala Piñol y Elena Florensa Royo
Coordinadora: Marta Martorell Murtra.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Trombosis venosa profunda 677

Lidia Martínez Valdivieso y Raquel Lozano Toledo.
Coordinadora: Araceli Fernández-Corada Sánchez.
Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real.

Infección cutánea en paciente oncohematológico 687

Lucía Velasco Roces.
Coordinadora: Elena Gómez Álvarez.
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Área XI. Enfermedades Infecciosas 695

VIH con fracaso terapéutico por multirresistencia 697

Meritxell Pujal Herranz y Patricia Domínguez Tordera.
Coordinadora: Maite Martín Conde.
Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.

Tuberculosis en paciente VIH 709

María Noguerol Cal y Carolina Rodríguez Lage.
Coordinador: Luís Ortega Valín.
Complejo Asistencial de León. León.

Tratamiento antirretroviral en infarto agudo de miocardio 721

María Fernández-Pacheco García-Valdecasas y Beatriz Bermejo Lorero
Coordinadora: Rosario Santolaya Perrín.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Endocarditis infecciosa I 729

Sònia Luque Pardos y Nuria Berenguer Torrijo.
Coordinador: Santiago Grau Cerrato.
Hospital del Mar. Barcelona.

Endocarditis infecciosa II 741

Begoña Arce Abaitua.
Coordinadora: Susana Hernández Tapias.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Gastroenteritis aguda 749

Isabel Moya Carmona y José Miguel Guzmán de Damas.
Coordinador: José Manuel Fernández Ovies.
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Complicaciones infecciosas tras cirugía colorrectal 755

Ana Aranda García y Montserrat Llopis Fernández.
Coordinadora: María Dolores Nájera Pérez.
Hospital General Universitario José María Morales Meseguer. Murcia.

Infección urinaria de origen nosocomial 765

Rebeca Aldaz Francés y Vanessa Castro Granell.
Coordinadora: Ana Valladolid Walsh.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

Uretritis no gonocócica recurrente 775

Vanessa Jorge Vidal y Cristina González Pérez-Crespo.
Coordinadora: Susana Rabell Íñigo.
Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

Complicación infecciosa tras cirugía de cataratas 781

Juan José Corte García y Celia Abajo del Álamo.
Coordinador: Jesús Prada Lobato.
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Queratitis por *Acanthamoeba* 789

Rosa Mª Romero Jiménez y Aránzazu Linares Alarcón.
Coordinadora: Carmen Gallego Fernández.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Meningitis neumocócica 795

Elisabete Ardanza Aramburu.
Coordinadora: Mª Carmen Frías.
Corporació Sanitària del Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Absceso cerebral de etiología desconocida 803

Julio A. Valdueza Beneitez y Juliana Álvarez Seoane.
Coordinadora: María Teresa Inaraja Bobo.
Hospital do Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra.

Shock séptico por Gram negativos 811

Ana Padilla López y Javier Nebot Martínez.
Coordinador: Rafael Ferriols Lisart.
Hospital General de Castellón. Castellón.

Infección por herpes zóster 823

Elena Fernández Díaz y Begoña Balzola Regout.
Coordinadora: Mª Milagros Álvarez Lavin.
Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya.

Malaria 829

Mónica Carbajales Álvarez y Eva María Fernández López de Vicuña.
Coordinador: Juan Jerez Rojas.
Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

Pie diabético 839

Maria López Brunsó y Alicia Martí Ibáñez.
Coordinador: Carles Pardo Gracia.
Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona.

Área XII. Enfermedades Oncológicas 847

Cáncer de pulmón de células no pequeñas 849

Aránzazu Aguinagalde Toya y Elena Purón Villarreal.
Coordinadora: Mª Ángeles García del Barrio.
Clínica Universitaria Navarra. Pamplona. Navarra.

Cáncer de mama premenopáusico 859

Olatz Olariaga Sarasola y Esmeralda Ríos Sánchez.
Coordinadora: Carmen Martínez Díaz.
Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

Cuidados paliativos en cáncer de ovario terminal 871

Enrique Tévar Alfonso y Mª Pilar Díaz Ruiz.
Coordinador: Francisco Javier Merino Alonso.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Cáncer de próstata 881

Susana Martín Clavo e Inmaculada Rangel Bravo.
Coordinador: Juan Francisco Rangel Mayoral.
Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

Cáncer de próstata metastásico 891

Mª Carmen Guillén Ruiz de Balbuena y Belén Calabozo Freile.
Coordinadora: Sonsoles García Rodicio.
Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

Cáncer colorrectal 901

Elena Purón Villarreal y Aránzazu Aguinagalde Toya.
Coordinadora: María Ángeles García del Barrio.
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra.

Dolor crónico oncológico 911

Clara Martorell Puigserver y Elisabet Leiva Badosa.
Coordinadora: María Badía Tahull.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Melanoma metastásico 919

Marta Aparicio Cueva y Raúl Prats Ortega.
Coordinadora: Amparo Burgos San José.
Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Área I
Enfermedades Cardiovasculares

Shock cardiogénico en paciente con insuficiencia cardiaca Grado IV

Isabel Martínez Alonso y Laila Abdel-kader Martín.
Coordinadora: Silvia Artacho Criado

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes del paciente

Varón de 74 años, ex fumador y ex bebedor importante. No alergias conocidas a fármacos. Tuberculosis pulmonar antigua, síndrome bronquial crónico, múltiples cirugías en años anteriores y litiasis renal. Antecedentes y factores de riesgo cardiovascular (FRCV): HTA conocida hace 2 años, marcapasos definitivo implantado hace año y medio por hipersensibilidad del seno carotídeo sintomática; clínica de angor de esfuerzo desde hace varios años, que se hace más frecuente en los últimos 6 meses y en relación con esfuerzos de menor intensidad. Tratamiento domiciliario habitual: eprosartán 600 mg/24 h, AAS 100 mg/24 h, omeprazol 20 mg/24 h.

Ingresa por un nuevo episodio de síndrome coronario agudo (SCA) en forma de angor prolongado, con dolor centrotorácico (duración aproximada de 2 h, cediendo tras varias tomas de nitroglicerina sublingual), acompañado de disnea y cortejo vegetativo, de aparición mientras caminaba, con pérdida de consciencia de escasa duración. Exploración inicial: buen estado general, TA 149/54 mmHg, corazón rítmico a 64 lpm, no soplos. No edemas ni signos de trombosis venosa profunda ni ingurgitación yugular. Eupneico en reposo.

Pruebas complementarias al ingreso: bioquímica (glucosa-151 mg/dl, enzimas cardiacas y resto normal), coagulación normal, hemograma (hematocrito-35,6 %, resto normal). El electrocardiograma (ECG) mostró ritmo de marcapasos normofuncionante a 60 lpm. Radiografía (Rxtórax: hilio derecho engrosado y cardiomegalia). Ecocardiografía (EcoCG) normal.

Tratamiento en planta: perfusión de nitroglicerina 5-20 µg/min, enoxaparina 60 UI/12 h subcutánea (sc), AAS 100 mg/24 h, omeprazol intravenoso (iv.) 40 mg/24 h y sueroterapia (glucosalino 2.000 ml y 60 mEq ClK/24 h) que se suspendió a las 24 h, iniciándose dieta hiposódica. Se realizó terapia secuencial de omeprazol a vía oral (vo.) y se añadió captoprilo 12,5 mg/12 h, simvastatina 40 mg/24 h, y clopidogrel 75 mg/24 h.

Durante el ingreso se mantuvieron los episodios de opresión centrotorácica en reposo, indicándose cateterismo que mostró lesiones severas de

la arteria descendente anterior (ADA). En el abordaje con STENT convencional se produjo rotura de la arteria coronaria, con hemorragia intrapericárdica masiva y taponamiento cardiaco. Entró en parada cardiorrespiratoria (PCR) que requirió técnicas de reanimación cardiopulmonar (RCP), drogas intravenosa (adrenalina y atropina), intubación con ventilación mecánica (VM) y masaje cardiaco. Se consiguió taponamiento mediante angioplastia y, tras controlar el sangrado, se realizó pericardiocentesis. Se implantó balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) y, se consiguió el sellado de la rotura quedando la ADA permeable.

Motivo de ingreso en UCI. El paciente ingresa en UCI en situación de shock cardiogénico (SC) tras sufrir taponamiento cardiaco por hemopericardio asociado a rotura de la ADA durante la colocación de STENT convencional, e IAM antero-septal yatrogénico por oclusión de la ADA.

Pruebas de valoración objetiva y subjetiva en relación con la farmacoterapia

La tabla 1 recoge los principales resultados de laboratorio. El paciente se mantuvo hemodinámicamente inestable durante la primera semana en UCI, con TAM baja (a pesar de administrar drogas vasoactivas), función ventricular deprimida, y hematocrito bajo. No obstante, la función renal se mantuvo conservada y las enzimas cardiacas y hepáticas se normalizaron a los 4-5 días.

DÍAS UCI	1er DÍA	2º DÍA	3er DÍA	4º DÍA	5º DÍA	6º DÍA	7º DÍA	8º DÍA
Función cardiaca								
Ritmo cardiaco[1] (lpm)	80	80	100	108	135	80	80-90	100
TAM[2] (mmHg)	55-60	55-60	65	65	80	70	>70	85-90
FEVI[3] (%)	<30%		mejoría					30%
Índice cardiaco (l/min/m^2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2,8-3,0
Bioquímica								
Glu (76-110 mg/dl)	134		112	173		145	180	179
Urea (10-50 mg/dl)	43		35	47	50	43	34	41
Creatinina (0,6-1,3 mg/dl)	1,2	1,13	1,7	1,2	1,40	1,12	1,03	0,88
Na+ (135-145 mEq/l)	136	136	138	135	134	133	132	131
K+ (3,5-5 mEq/l)	4,9	3,5	3,7	4,1	4,1	3,5	3,3	3,6
CPK (10-190 UI/l)	254-870	2.097	1.320-775	442	223	197	89	128
CK-MB (0-24 UI/l)	150	257	137	52	33			
LDH (230-460 UI/l)	687-1.024	1.127	1.634	1.223	1.115	1.072	857	847
AST (5-37 u/l)		274	207	105	65	48	40	70
ALT (5-41 u/l)		98	83			56	42	60
Prot totales (6,6-8,7 g/dl)		4,7	5,0	4,1	4,5	4,8	4,5	4,8
[1]Frecuencia Cardiaca (latidos por minuto, lpm), [2]TAM (Tensión Arterial Media, mmHg), [3]FEVI (Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, %). ND: no datos								

Tabla 1. Datos de laboratorio durante estancia en UCI *(continúa en la página siguiente)*.

DÍAS UCI	1er DÍA	2º DÍA	3er DÍA	4º DÍA	5º DÍA	6º DÍA	7º DÍA	8º DÍA
Hemograma								
Leucocitos (4,6-10,2 mil/µl)	9,8	12,8	14,7	15,1	12,9	12,8	12,3	14,3
Hb (12,2-18,1 g/dl)	10,4	10,3	10,3	9,8	9,4	9,9	8,8	8,9
Plaquetas (142-424 mil/µl)	249	168	137	121	128	201	193	222
Hematocrito (37,7-53,7%)	30,7%	30%	30,8%	29%	26,7%	28,6%	26%	25,5%
Coagulación								
T protrombina (10-15 seg)	15,3	14,1	15,7	16,3			13,5	12,5
Act pro-Trombina (65-120%)	62,7%	79,5%	58,52%	54,7%			87,5%	102,78%
T cefalina (25-44 seg)	72,6	72,6	44,9	56			39,0	37,8
Microbiología								
Aspirado bronquial[4]							X	
[4]Gram y cultivo de la muestra de aspirado bronquial (sin resultados).								

Tabla 1. Datos de laboratorio durante estancia en UCI *(continuación).*

Diagnóstico principal y secundario. Comorbilidades

Paciente de 74 años con FRCV que presenta SC con componente obstructivo (diagnóstico principal), secundario a taponamiento cardiaco por rotura de ADA durante colocación de STENT, e IAM yatrogénico (diagnóstico secundario). Comorbilidades: FRCV por insuficiencia cardiaca crónica (ICC) Grado III-IV, y necesidad de VM en paciente con síndrome bronquial crónico.

Historia farmacoterapéutica y medidas no farmacológicas

En la tabla 2 se recoge la historia farmacoterapéutica del paciente y los aportes nutricionales durante la estancia en UCI. (Peso= 55 kg, Talla= 158 cm).

DÍAS UCI	1er DÍA	2º DÍA	3er DÍA	4º DÍA	5º DÍA	6º DÍA	7º DÍA	8º DÍA
Dieta								
Tipo kcal/24 h vo.	absoluta	absoluta	enteral 500, SNG[6]	enteral 720, SNG	enteral 720, SNG	enteral 1.000, SNG	enteral 1.200, SNG	enteral 1.500, SNG
Sueros								
Glucosalino (ml/24 h)	1.000	1.000	2.000	2.000	2.000	2.000	1.000	—
Fisiológico (ml/24 h)	1.000	1.000	—	—	—	—	1.000	500
ClK (mEq/24 h)	—	40	40	40	40	—	—	—

Tabla 2. Evolución del tratamiento en UCI. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

DÍAS UCI	1er DÍA	2º DÍA	3er DÍA	4º DÍA	5º DÍA	6º DÍA	7º DÍA	8º DÍA
Fármacos								
Omeprazol (mg, vía)	40, iv.	40, iv.	20, susp SNG	20, susp SNG	20, susp SNG	20, susp SNG	20, susp SNG	20, susp SNG
AAS 100 (mg, vía)	100, SNG	100, SNG	100, SNG	100, SNG	100, SNG	100, SNG	100, SNG	100, SNG
Clopidogrel (mg, vía)	75, SNG	75, SNG	75, SNG	75, SNG	75, SNG	75, SNG	75, SNG	75, SNG
Perfusión heparina[1]	—	HEM	HEM	HEM	HEM	HEM	HEM	—
Bemiparina (UI/24 h)	—	—	—	—	—	—	—	2.500
Cefotaxima iv. (g)	—	1 g/8 h	1 g/8 h	1 g/8 h	1 g/8 h	1 g/8 h	1 g/8 h	—
Perfusión dopamina[2]	—	2	2	5	—			
Perfusión dobutamina[2]	—	—	5	5	13	14	13	13
Perfusión noradrenalina[2]	—	—	—	—	0,3	0,4	0,4	—
Furosemida iv. (mg)	—	—	—	20 mg/12 h	20 mg/8 h			10 mg/8 h
Amiodarona iv.[3] (mg)					300[3]			
Metoclopramida iv. (mg)	—	—	10 mg/8 h	10 mg/8 h	10 mg/8 h	10 mg/8 h	10 mg/8 h	10 mg/8 h
P. Midazolam +Fentanilo[4]	5 mg/h	3 mg/h	5 mg/h	5 mg/h	5 mg/h	5 mg/h	—	—
Levosimendan[5] (µg/kg/min)	—	—	—	—	—	Bolo (DDC) + Mantenimiento (24 h)		—

1. Perfusión heparina (según hematología).
2. Perfusiones de aminas vasoactivas (µg/kg/min).
3. Taquicardia ventricular (135 lpm): con un bolo de 300 mg de amiodarona se consigue ritmo propio a 80-90 lpm.
4. Perf midazolam+fentanilo: Dosis referida a mg de midazolam.
5. Dosis de carga (DDC: 12-24 µg/kg/min, 10 min) + Mantenimiento (0.1-0,2 µg/kg/min, durante 24 h).
6. SNG: sonda nasogástrica.

Tabla 2. Evolución del tratamiento en UCI. Historia farmacoterapéutica *(continuación)*.

Evolución clínica

Cuidados intensivos

A su llegada a UCI se canaliza una vía arterial para monitorizar la TA y el gasto cardiaco (GC), y se realiza ECG que muestra elevación del segmento ST (V2-V6, 6 mm).

– **Hemodinámicamente:** paciente inestable y dependiente del BCIAo hasta el 7º día en UCI (en que se retira), estando hasta entonces anticoagulado con perfusión de heparina sódica y doblemente antiagregado (AAS y clopidogrel). La frecuencia cardiaca osciló entre 80-108 lpm, si bien presentó en dos ocasiones episodios de taquicardia ventricular que respondieron a amiodarona iv. Las TAM se mantienen bajas a pesar de administrar drogas vasoactivas (perfusiones de dobutamina 5-15 µg/kg/min, dopamina 2-5 µg/kg/min y noradrenalina 0,1-0,5 µg/kg/min). El EcoCG mostró una función ventricular muy deprimida (FEVI <30%), con acinesia apical y lateral, y

un derrame pericárdico que no comprometía cavidades. Función renal aceptable (urea y creatinina conservadas, y $Cl_{Creatinina}$= 50-60 ml/min), respondiendo a sobrecargas puntuales de volumen y a furosemida iv. a dosis bajas (10-20 mg/8-12 h), con diuresis de entre 750-2.500 ml/24 h.

– Nivel respiratorio: conectado a VM, bien adaptado, con valores aceptables de Sat O_2, pH, cCO_2; y con perfusión de midazolam+fentanilo hasta el 6º día, en que se inicia retirada de analgesia para intentar el "destete" de la VM a asistida.

– Punto de vista nutricional: el 3er día en UCI se inicia nutrición enteral a través de SNG en perfusión continua, con una dieta completa hiperproteica y normocalórica, dada la situación de SC que condicionaba un alto grado de estrés metabólico. Fue bien tolerada, permitiendo progresar hasta 1.500 kcal/24 h en 5 días.

– Ante la situación persistente de SC, y, tras más de 4 días con dependencia del BCIAo, se planteó tratamiento inotropo alternativo con levosimendán durante 24 h (que aumenta la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, actuando como inotropo positivo, y como vasodilatador a nivel coronario, pulmonar y sistémico) con objeto de ir progresando en la retirada del BCIAo. Simultáneamente se mantiene la perfusión de dobutamina y noradrenalina, se intenta reducir la analgesia y se aportan sobrecargas puntuales de volumen.

La perfusión de levosimendán se inició el 6º día, con dosis de carga inicial (DDC) de 12-24 µg/kg/min, durante 10 min; continuando con infusión continua de 0,1-0,2 µg/kg/min. A las 24 h el paciente se mantenía estable dentro de la gravedad: bien adaptado a VM, manteniendo TAM >70 mmHg, Sat O_2=95-97% y con frecuencia cardiaca=80-90 lpm (permitiendo la suspensión de noradrenalina). Se consiguieron balances hídricos negativos y diuresis espontánea de 2.500 ml, y se retiró la sedación para progresar en el "destete" a ventilación asistida, así como la perfusión de heparina Na y el BCIAo.

– Exploración cardiopulmonar: se aprecian roncus y ruido de secreciones, y se realizó aspirado de secreciones bronquiales para cursar cultivo microbiológico. No obstante, el paciente se mantuvo afebril, con cefotaxima 1 g/8 h, 6 días.

Ante la evolución hemodinámica favorable, el 8º día se plantea la disminución escalonada de la perfusión de dobutamina, avanzar en la retirada de VM y mantener un balance hídrico equilibrado (o negativo). Sin embargo, se produjo PCR, siendo exitus a pesar de técnicas de RCP.

Resolución final del caso. Noveno día: parada cardiorrespiratoria que no revierte a pesar de realizarse maniobras de RCP avanzada durante 1 h, siendo el paciente exitus finalmente.

2. DISCUSIÓN

El shock es un síndrome caracterizado por hipoperfusión tisular que determina una disfunción de los órganos vitales e hipoxia celular generalizada, insuficiente para sus necesidades metabólicas. Pese a la aparición de mecanismos compensadores que preserven la perfusión de órganos vitales, mantengan el GC (volumen de sangre que el corazón moviliza en un minuto) y el volumen intravascular efectivo, el resultado es una disfunción celular que, si persiste, se hace irreversible con fracaso multiorgánico y muerte, aunque se corrigiera la causa desencadenante.

Constituye una emergencia médica: obliga a iniciar tratamiento antes de que se presente una lesión irreversible de órganos vitales y a la aproximación a un diagnóstico específico. Además del examen inicial, serán necesarias las pruebas de laboratorio, de imagen y técnicas invasivas como el catéter arterial y de Swan-Ganz (útil para calcular parámetros hemodinámicos: presión capilar pulmonar [PCP], GC y resistencias vasculares [RV]). En la práctica clínica se diferencian cuatro formas de shock (cardiogénico, hipovolémico, obstructivo extracardiaco y distributivo), que se presentan de forma combinada, aunque cada tipo constituye una entidad fisiopatológica distinta.

El **shock cardiogénico** (SC) puede tener un origen miopático (un IAM que afecte >40%, miocarditis, o como consecuencia de la depresión miocárdica del shock séptico), mecánico (insuficiencia mitral, aneurisma ventricular con descenso de la FE, comunicación interventricular, obstrucción al flujo de salida del VI, rotura cardiaca), o estar ocasionado por la presencia de arritmias. En el SC se produce un síndrome clínico de hipotensión arterial e hipoperfusión tisular a consecuencia de una hipofunción cardiaca importante. Hemodinámicamente, el deterioro primario de la bomba cardiaca condiciona disminución del GC, precarga del VI aumentada y RV pulmonares (PCP) y sistémicas incrementadas, que condicionan la hipotensión arterial y la hipoperfusión. Suele estar definido[1] por hipotensión (Psanguínea sistémica <90 mmHg), hipoperfusión con índice cardiaco (IC) <2,2 l/min/m^2, congestión con PCP >18-20 mmHg y FEVI <30%. La hipoperfusión mantenida conduce a hipoxia tisular, acúmulo de metabolitos (con producción de lactato y acidosis), y alteraciones en diferentes órganos: disminución del inotropismo cardiaco, edema pulmonar, atelectasias, alteración hepática, disminución del flujo sanguíneo renal (oliguria con diuresis <0,5 ml/kg/h, y anuria), alteración del nivel de consciencia y vasoconstricción.

La causa más frecuente de SC es el IAM[2] (necrosis de una zona del miocardio producida por una isquemia aguda mantenida, causada por la interrupción del flujo arterial coronario). Entre los pacientes con SC agudo la mortalidad puede llegar a ser del 80-90%, con datos variables en función del número de órganos con disfunción afectados.

Por otra parte, la ICC se origina por el fracaso ventricular para mantener un GC adecuado a las necesidades metabólicas tisulares en presencia de una presión de llenado ventricular adecuada (es decir, a pesar de recibir un retorno venoso adecuado). La clasificación de la IC de la *New York Heart Association* (NYHA) valora el grado funcional de disnea al esfuerzo en función de la severidad de los síntomas: desde Grado I (disnea de grandes esfuerzos, sin limitación de la actividad física) a Grado IV (disnea de reposo). La ICC congestiva constituye la fase final de muchas patologías cardiacas, condicionando una menor esperanza de vida y complicando el pronóstico de pacientes en UCI[3]; circunstancia que se daba en este paciente, por sus antecedentes

MANEJO NO FARMACOLÓGICO	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	DISPOSITIVOS Y CIRUGÍA
Medidas/consejos generales. Programas de ejercicio físico. Control de factores de riesgo.	IECA, diuréticos. Antagonistas de aldosterona. Antagonistas R angiotensina. ß-bloqueantes. Glucósidos cardiacos. Vasodilatadores, antiarrítmicos. Agentes inotropos positivos. Anticoagulación, oxígeno.	Revascularización (percutánea y/o cirugía). Reparación de válvula mitral. Marcapasos biventricular. Desfibrilador automático (DAI). Trasplante cardiaco, asistencia ventricular y corazón artificial.
Modificado de Swedberg K y col[4].		

Tabla 3. Opciones de tratamiento de la ICC.

de IC Grado III-IV. El manejo de la IC incluye medidas generales, tratamiento farmacológico, dispositivos mecánicos y cirugía[4] (tabla 3).

El objetivo del tratamiento ante cualquier situación de shock es la restauración rápida del GC para garantizar el transporte de oxígeno a los tejidos. Las medidas para el **manejo terapéutico integral del paciente con SC,** que se ven reproducidas en su mayoría en este caso clínico, incluyen:

– Medidas generales: corregir la hipoxemia (oxigenoterapia, intubación y VM), canalizar vías venosas (corrección de la volemia, monitorización hemodinámica invasiva), valorar diuréticos (si congestión pulmonar), corregir alteraciones metabólicas (si el pH <7,2, se recomienda corrección de la acidosis con bicarbonato), y controlar las arritmias y alteraciones de la conducción.

– Repleción del volumen/minuto: mediante la reducción farmacológica de la precarga (nitroglicerina, morfina y diuréticos, si PCP aumentada), o con soluciones cristaloides (suero salino, y Ringer Lactato) solas o con coloides.

– Soporte ventilatorio: Se utilizan dos técnicas: CPAP (presión positiva continua en la vía respiratoria) y NIPPV (ventilación no invasiva con presión positiva).

–Soporte mecánico: el BCIAo está indicado en pacientes con SCA e inestabilidad hemodinámica que no responde a tratamiento farmacológico, en las complicaciones mecánicas del IAM, o arritmias persistentes no controladas; y como puente para tratamiento de reperfusión coronaria. La implantación del BCIAo en este paciente, y su dependencia del mismo durante la primera semana en UCI, condicionan la indicación de anticoagular con perfusión de heparina además de la doble antiagregación con AAS y clopidogrel.

– Tratamiento específico quirúrgico (SC secundario a complicación mecánica) y/o de reperfusión (fibrinolisis y revascularización precoz, o cirugía urgente de revascularización).

– Trasplante cardiaco: cuando fracasan las medidas anteriores.

– **Fármacos vasoactivos** (ajustados individualizadamente): catecolaminas (por sus propiedades inotrópicas y/o vasopresoras), nitratos y otros vasodilatadores:

- Dobutamina (5-15 µg/kg/min): aumenta la contractilidad (sin excesiva taquicardia). Se puede emplear al inicio si la hipotensión es poco marcada.
- Dopamina: (a dosis de 2-5 µg/kg/min, preserva el flujo renal, hasta 4-12 µg/kg/min, en que aumenta la frecuencia cardiaca, contractilidad y precarga). En pacientes hipotensos (como este caso), se suele iniciar el tratamiento con dopamina y/o noradrenalina (5-20 µg/min) en dosis crecientes; también se suele combinar con dobutamina para mejorar el estado hemodinámico. No obstante, dado que en el SC se dan altas RV, los vasopresores deben utilizarse con precaución y de forma transitoria, ya que pueden aumentar la postcarga de un corazón insuficiente y, disminuir el flujo sanguíneo tisular[5].
- Nitroprusiato sódico (0,1-5 µg/kg/min: vasodilatador arterial, disminuye la postcarga y el flujo coronario) y nitroglicerina (25-250 µg/min: vasodilatador venoso y coronario).
- Inhibidores de la fosfodiesterasa: milrinona. Vasodilatador periférico e inotropo, produce aumento del GC y la FEVI, y reduce la PCP y las RV.
- Otros vasodilatadores (nesiritide): péptido natriurético recombinante con propiedades vasodilatadoras venosas, arteriales y coronarias que reduce la precarga y post-carga cardiacas, y aumenta el GC sin efecto inotropo directo.

- Glucósidos cardiacos: En principio, no se recomiendan para el soporte inotrópico en la IC aguda, especialmente después de infarto de miocardio.
- Levosimendán. Tiene dos mecanismos de acción principales: es inotropo positivo por acción calcio-sensibilizante de las proteínas contráctiles, y produce apertura de los canales de K+ del músculo liso que causa una vasodilatación a nivel coronario, pulmonar y sistémico. Parece tener también efecto inhibidor de la fosfodiesterasa. Aumenta la contractilidad del miocardio sin incrementar la demanda de oxigeno del mismo, algo importante en la IC con componente isquémico. Tiene además un metabolito acetilado que también es calcio-sensibilizante. Su larga vida media, de 80 h, explica los prolongados efectos hemodinámicos de una infusión de 24 h (persisten >48 h tras finalizarla)[6].

Otra ventaja de levosimendán parece ser que no requiere suspender el tratamiento ß-bloqueante en los pacientes con ICC; incluso el aumento de la contractilidad producido por levosimendán podría estar potenciado por ellos[7].

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la IC aguda[5] recomienda levosimendán en el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda en pacientes con ICC grave con GC bajo secundario a disfunción sistólica sin hipotensión grave (recomendación de clase IIa, con un nivel de evidencia B). Efectivamente, este paciente, si bien se mantuvo con TAM baja una vez estabilizada la lesión de la ADA, ésta siempre estuvo por encima de 55-60 mmHg (de hecho, alcanzaba valores de 70 mmHg cuando se instauró el tratamiento con el fármaco el 6º día de permanencia en UCI). En nuestro caso, la indicación de tratamiento inotropo con el fármaco se justifica, además, dada la falta de alternativas disponibles en un paciente que no alcanzaba la estabilización desde el punto de vista hemodinámico a pesar del soporte invasivo con el BCIAo y de la dependencia de fármacos vasoactivos. Si bien no se dispone de los valores del IC de este paciente en los días previos a la infusión del fármaco, sí se obtuvieron datos a las 24 h de finalizar la infusión que sugieren una mejoría de parámetros hemodinámicos (IC = 2,8-3,0 l/min/m^2, FEVI = 30%, TAM = 85-90 mmHg, balances hídricos equilibrados); hecho que sustentó la decisión de retirar el soporte invasivo del balón y suspender la infusión de heparina, pasando a heparina de bajo peso molecular. Por otra parte, carecemos de datos que expliquen el desenlace fatal en el paciente.

Levosimendán mejora a corto plazo de forma significativa los principales parámetros hemodinámicos (GC, PCP de enclavamiento, TAM y resistencia periférica) en comparación con placebo y dobutamina. No obstante, los ensayos clínicos (EC) iniciales con levosimendán no fueron diseñados para evaluar como objetivo principal el efecto del fármaco sobre la morbimortalidad de los pacientes; aunque sí se consideró como objetivo secundario, demostrando beneficio, respecto a placebo o dobutamina[8], en mortalidad o empeoramiento de la IC a 30 y 180 días. Sin embargo, recientemente han sido revisados y publicados los resultados del estudio SURVIVE[9], el primer EC randomizado prospectivo diseñado específicamente para conocer el efecto en la supervivencia, a los 6 meses de seguimiento, en pacientes con IC aguda descompensada; los resultados de este estudio no han mostrado diferencias significativas entre levosimendán y dobutamina en la mortalidad por cualquier causa a los 31 y 180 días tras la administración del fármaco, a pesar de evidenciar una reducción temprana de los niveles de péptido natriurético para levosimendán. Estos resultados deberían confirmarse con nuevos EC.

Plan de atención farmacéutica

Este caso proporciona la posibilidad de llevar a cabo atención farmacéutica en diferentes niveles; tanto en forma de recomendaciones a la prescripción farmacológica, como en el seguimiento nutricional (tabla 4).

– Recomendaciones a la prescripción:

1. Prescripción /administración de fármacos orales: AAS y clopidogrel.
2. Terapia secuencial para omeprazol iv.: recomendar el paso a vo.
3. Seguimiento de las perfusiones de fármacos vasoactivos.
4. Seguimiento de la anticoagulación con heparina en perfusión.
5. Seguimiento de la perfusión analgésica, dosificación de diurético.
6. Seguimiento de la perfusión de levosimendán.

– Soporte nutricional:

a. Seguimiento de la tolerancia/complicaciones asociadas a la nutrición enteral.

b. Control radiológico de la SNG (Rxtórax) y parámetros nutricionales.

d. Posibilidad de terapia secuencial y administrar fármacos a través de SNG.

– Programas de educación sanitaria y educación al alta: no procede.

MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA	ANÁLISIS	PLAN DE ACTUACIÓN (ATENCIÓN FARMACÉUTICA)
Selección del tratamiento (indicación)	1. Doble antiagregación (AAS y clopidogrel): indicada. 2. Heparina (por la dependencia del BCIAo). 3. Cefotaxima iv.: Síntomas de infección respiratoria (profilaxis de la infección por pseudomonas en paciente con VM). 4. Levosimendán: inotropo alternativo, poca experiencia de uso. Indicado. 5. Furosemida: riesgo de alteración analítica.	1. Atención a la plaquetopenia. 2. Controlar INR y tiempo de protrombina (t_P) 3. Resultados microbiológicos (no datos) + control de temperatura (afebril). 4. Informar al médico y seguimiento (GC, TAM, Índice cardiaco). 5. Informar al médico.
Efectividad	1. Seguimiento de las perfusiones de drogas vasoactivas. 2. Conocimiento de las diferentes bombas de infusión. 3. Seguimiento de anticoagulación con heparina Na en perfusión y antiagregación. 4. Control de retirada de heparina y paso a heparina de bajo peso molecular (bemiparina 2.500 UI/24 h). 5. Seguimiento de la perfusión analgésica. 6. Dosificación de diurético (furosemida). 7. Seguimiento de perfusión de levosimendán.	1. Registro de TA, TAM. 2. Control del ritmo de infusión de fármacos vasoactivos. 3. Revisar hemograma (INR, Tp). 4. Tras retirada de BCIAo. 5. Monitorizar dolor y sedación. 6. Control de diuresis y TA. 7. Registro de GC, TAM, suspensión a las 24 h.
Interacciones fármaco-fármaco	1. Escasa experiencia con levosimendán. 2. Dopamina: puede aumentar la glucosa. 3. Midazolam: pueden producirse hipoxemia /apnea cuando se asocia con fentanilo. 4. Clopidogrel: parece tener metabolitos inhibidores del Cit P450: interacciones.	1. Seguimiento. 2. Comunicar al médico. 3. Comunicar al médico. 4. Comunicar al médico.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente)*.

MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA	ANÁLISIS	PLAN DE ACTUACIÓN (ATENCIÓN FARMACÉUTICA)
Interacciones fármaco-dieta	1. Clopidogrel: administrar por SNG no más tarde de 30 min tras triturarlo, interrumpir momentáneamente la infusión de nutrición enteral. No suele afectarse por los alimentos. 2. AAS: administrar con alimentos.	1. Informar a médico y enfermera. 2. Informar a médico y enfermera.
Vía de administración	1. Dada la buena tolerancia de la NE por SNG, recomendar terapia secuencial de omeprazol iv. a vía oral en forma suspensión. 2. Omeprazol 20 mg, suspensión (fórmula magistral elaborada por el Servicio de Farmacia) a través de SNG. 3. AAS y clopidogrel: posibilidad de administración por SNG (triturar previamente). 4. Asesoramiento en la pauta de levosimendán: DDC (12-24 µg/kg/min, 10 min) + dosis de mantenimiento (0,1-0,2 µg/kg/min, 24 h).	1. Informar al médico de la posibilidad de terapia secuencial. 2. Informar al médico de la disponibilidad de la FM. 3. Informar a médico y enfermera. 4. Informar a médico y enfermera.
Reacciones adversas (reales/potenciales)	1. NE: Posibilidad de diarrea, alteraciones de la glucemia. 2. Midazolam: pueden producirse hipoxemia /apnea cuando se asocia con fentanilo.	1. Comunicar al médico. 2. Comunicar al médico MN.
Soporte nutricional (N Enteral): indicación, controles, tolerancia	1. Seguimiento de la tolerancia. 2. Vigilancia de la aparición de diarrea, alteraciones de la glucemia. 3. Controles: radiológico, parámetros nutricionales de laboratorio (albúmina, transferrina, prealbúmina, proteínas totales).	1. Seguimiento de datos de laboratorio. 2. Comunicar al médico. 3. Revisar RxTórax, perfil nutricional.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Poppas A, Rounds S. Congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165(1):4-8.

2. Holmes DR. Cardiogenic shock: a lethal complication of acute myocardial infarction. Rev Cardiovasc Med. 2003; 4:131-35.

3. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003; 348:2007-18.

4. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). Rev Esp Cardiol. 2005; 58(9):1062-92.

5. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR *et al*. Grupo de Trabajo sobre la Insuficiencia Cardiaca Aguda de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. Versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(4):389-429.

6. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendán. Circulation. 2003; 107:81-6.

7. Alhashemi JA. Treatment of cardiogenic shock with levosimendán in combination with b-adrenergic antagonists. Br J Anaesth. 2005; 95:648-50.

8. Follath F, Cleland JG, Just H *et al*. Efficacy and safety of intravenous levosimendán compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002; 360:196-202.

9. Mebazaa A, Nieminen MS, Parker M *et al*. Levosimendán vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure. The SURVIVE Randomized Trial. JAMA. 2007; 297(17):188-91.

Shock hipovolémico por accidente de tráfico

Vanessa Castro Granell y Rebeca Aldaz Francés.
Coordinadora: Cristina García-Gómez.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 29 años sin alergias medicamentosas conocidas y sin antecedentes personales de interés, es atendido por la Unidad de Vigilancia Intensiva móvil (UVI) por accidente de tráfico con colisión lateral.

El paciente inicialmente se encontró consciente, desorientado (Escala de Coma Glasglow (ECG) 10 y Trauma Score 3), con agitación psicomotriz, importante palidez mucocutánea y mala perfusión. Presentó deterioro respiratorio, por lo que se le realizó intubación endotraqueal.

En la tabla 1 se muestran las determinaciones analíticas, relacionadas con el shock, alteradas en el momento del ingreso.

Se le realizaron las siguientes pruebas diagnósticas: TAC body, ECG, Doppler craneal, valoración quirúrgica, traumatológica y neurológica.

El paciente es diagnosticado de shock hipovolémico de origen hemorrágico secundario a politraumatismo severo (traumatismo craneoencefálico, torácico, abdominal y pélvico).

CONSTANTES VITALES	GASOMETRÍA	HEMOGRAMA
TA: 80 mmHg Fc: 130 lpm Fr: 38 rpm	Sat O_2: 86% Lactato: 2,90 mmol/l Exceso bases: -10,4 mEq/l	Hemoglobina: 5,5 g/dl Hematocrito: 15,1% Leucocitos: 12.600/ml Plaquetas: 87.000/ml
COAGULACIÓN	**BIOQUÍMICA**	
Tiempo de protrombina: 23% INR :3,45 Fibrinógeno: 57 mg/dl	K+: 1,9 mg/dl	
TA: tensión arterial **Fc:** frecuencia cardiaca **Fr:** frecuencia respiratoria		

Tabla 1. Determinaciones analíticas alteradas en el momento del ingreso.

Las medidas inicialmente adoptadas por la UVI móvil para el control hemodinámico del paciente fueron las siguientes:

- Ventilación respiratoria con **mascarilla reservoria** a 15 litros e intubación endotraqueal.

- Administración de **fluidoterapia:** 2.000 ml de cloruro sódico 0,9% con aporte de K^+

(15 mEq), 1.000 ml de hidroxietilalmidón (HES) y 200 mg de manitol.

– **Fármacos vasoactivos:** dopamina 0,8 mg/ml a 25 ml/h en perfusión continua.

El paciente es ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se inician las siguientes medidas para el control del shock:

– Inserción de dos catéteres venosos periféricos, uno central en subclavia derecha, sonda nasogástrica (SNG) y vesical.

– **Fluidoterapia:** 1.500 ml de cloruro sódico 0,9% con aporte de K^+ (15 mEq), 500 ml de HES y 200 mg de manitol.

– **Fármacos vasoactivos:** noradrenalina 0,08 mg/ml que se inició a 14 ml/h y se fue modificando en función de la estabilidad hemodinámica del paciente (figura 2).

– El Servicio de Neurología implantó un sensor de presión intracraneal (PIC) permaneciendo las tensiones normales, por lo que se retiró a los cinco días.

En las figuras 1 y 2 se muestran los aportes de fluidos administrados al paciente durante el ingreso hospitalario.

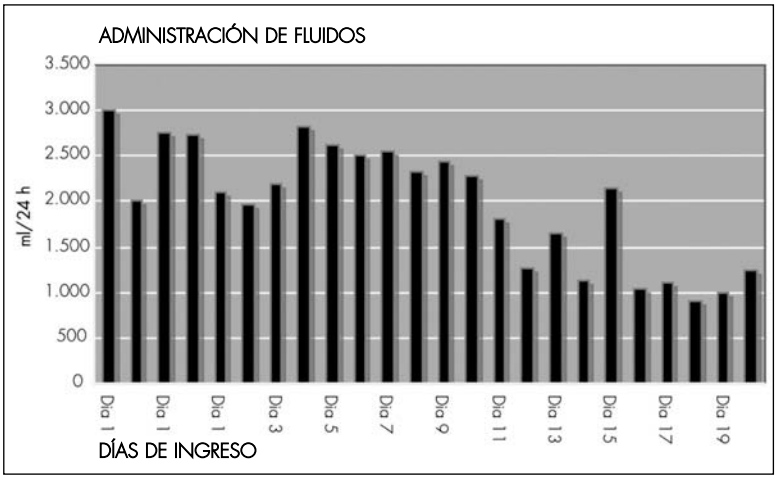


Figura 1. Evolución fluidoterapia a lo largo del ingreso.

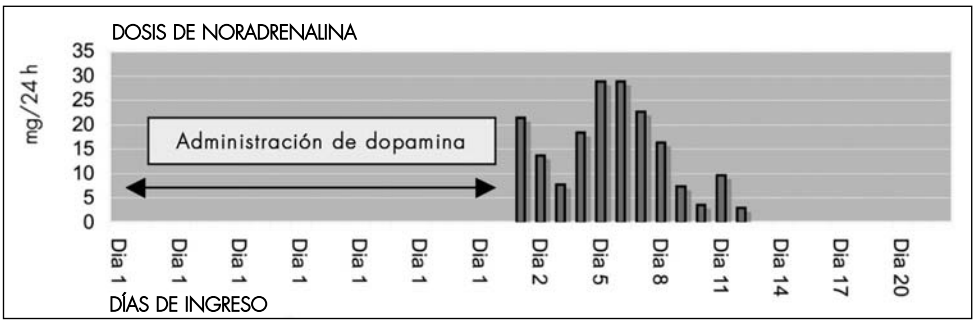


Figura 2. Evolución vasopresores a lo largo del ingreso.

– **Transfusiones:** El número y tipo de derivados plasmáticos se exponen en la tabla 2.

	HEMATÍES	PLASMA	FIBRINÓGENO	HEMATOCRITO
Ingreso	5 c	2 c	2 g	15,1%
2º día	2 c	5 c	-	24,4%
13º día	1 c	-	-	21,9%
c: concentrado g: gramos				

Tabla 2. Transfusiones realizadas durante el ingreso.

Las tablas 3, 4 y 5, muestran medicación adicional administrada al paciente:

PROFILAXIS	FÁRMACO	POSOLOGÍA	DURACIÓN (días)	DÍA INICIO/DÍA FIN
Gástrica	Ranitidina	50 mg/8 h iv. 150 mg/12 h	16 7	(1-17) (18-25)
Tromboembólica	Nadroparina	0,4 ml/24 h	17	(8-25)
NAVM	Cefuroxima PDO	1,5 g 5 ml/6 h	2 dosis 16	(1) (1-17)
NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica PDO: Pasta de Descontaminación Orofaríngea intravenosa: iv.				

Tabla 3. Profilaxis realizadas al paciente.

ANTIBIÓTICO	POSOLOGÍA	DURACIÓN (días)	DÍA INICIO/DÍA FIN
Amoxicilina/clavulánico (E)	2 g/6 h iv.	4	(1-5)
Linezolid (E)	600 mg/12 h iv.	2	(5-7)
Imipenem/cilastatina (E)	500 mg/6 h iv.	8	(5-13)
Cloxacilina (D)	2 g/4 h iv.	8	(7-15)
Piperacilina/tazobactam (E)	4/0,5 g/6 h iv.	8	(14-22)
Ciprofloxacino (E)	750 mg/12 h vo.	4	(22-26)
E: Empírico D: Dirigido Vía oral: vo.			

Tabla 4. Antibióticos prescritos, posología y duración de los mismos.

FÁRMACO	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	DURACIÓN (días)	DÍA INICIO/DIA FIN
Eritromicina	Procinético	250 mg/8 h iv.	12	(3-15)
Metoclopramida	Procinético	10 mg/6-8 h iv.	12	(3-15)
Parafina	Laxante	10 ml/8 h SNG	8	(8-16)
Fitomenadiona	Riesgo hemorragia	10 mg/8 h iv.	8	(1-9)
Furosemida	Diurético	20 mg/12-24 h iv.	11	(4-15)
Ipratropio/salbutamol	Broncodilatadores	4 neb/4 h	4	(17-21)
Insulina rápida	Hiperglucemia	Según glucemias	15	(5-20)
Cloruro mórfico	Analgesia	Dosis aisladas		
Clorazepato potásico	Sedación	Dosis aisladas		
Paracetamol	Analgésico	Dosis aisladas		
Ibuprofeno	Analgésico	Dosis aisladas		

Tabla 5. Otros fármacos administrados al paciente.

Desde el punto de vista hemodinámico (figuras 3 y 4), el paciente permaneció inestable durante la primera semana de ingreso, precisando fluidoterapia intensa y noradrenalina en perfusión, así como múltiples transfusiones de sangre y plasma.

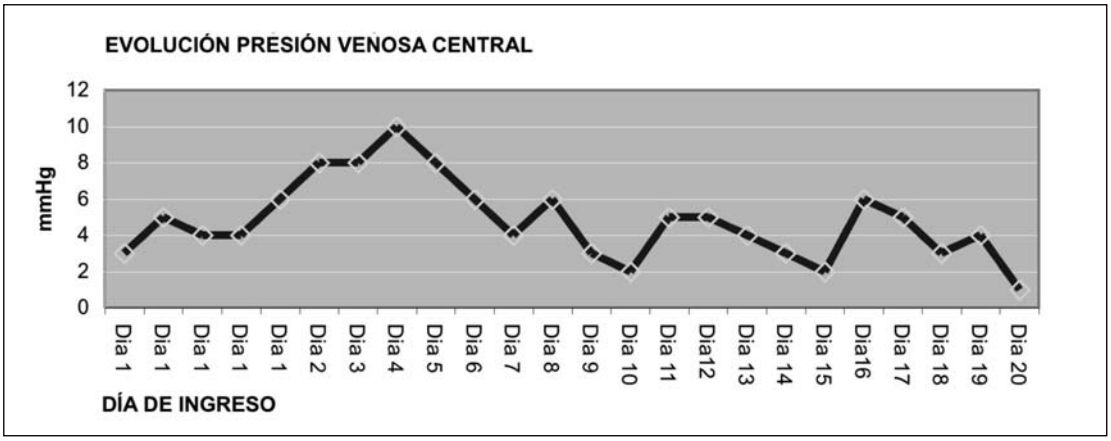


Figura 3. Evolución presión venosa central (PVC) a lo largo del ingreso.

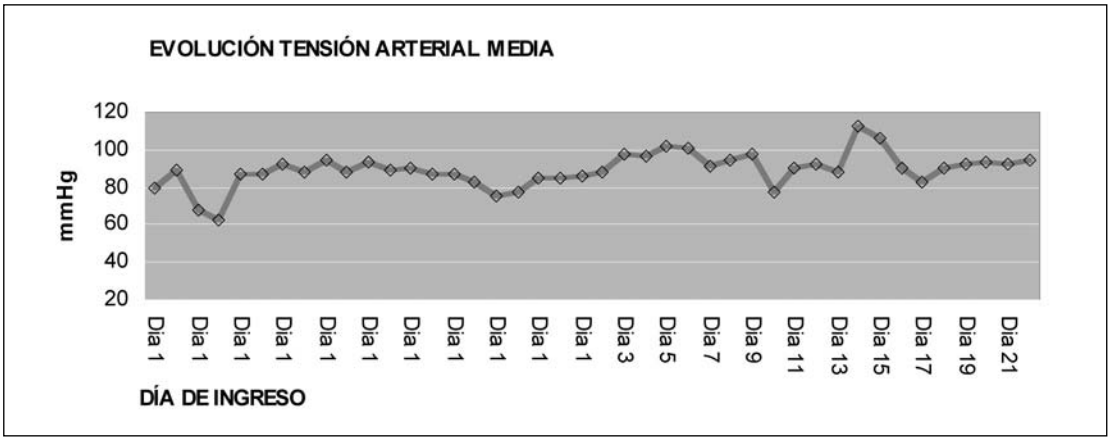


Figura 4. Evolución tensión arterial media (TAM) a lo largo del ingreso.

Durante el posoperatorio desarrolló un cuadro de distrés respiratorio agudo, que se resolvió favorablemente, permaneciendo a partir del día 18 de ingreso en respiración espontánea y con buenas saturaciones en los controles.

El paciente conservó adecuadamente la diuresis (figura 5) y la función renal se mantuvo estable, aunque presentó hematuria durante la primera semana de ingreso.

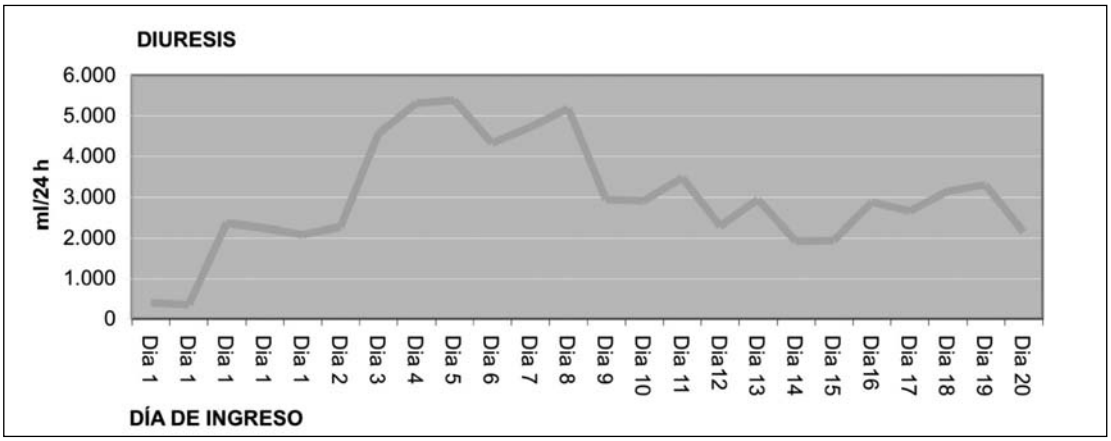


Figura 5. Evolución diuresis a lo largo del ingreso.

Tras 21 días de estancia en la UCI, el paciente es trasladado al Servicio de Traumatología para control de lesión pélvica. Se desestima cirugía y a los cinco días el paciente es trasladado a su hospital comarcal.

Medicación al alta: nadroparina 0,4 ml/24 h, ciprofloxacino 750 mg/12 h durante 7 días y analgésicos a demanda.

2. DISCUSIÓN

La identificación y diagnóstico del shock puede ser difícil y siempre debe sospecharse en el paciente traumático. Para ser diagnosticado de shock, deberá cumplir, al menos, cuatro de los criterios adjuntos en la tabla 6.

	ALTERACIÓN EN SHOCK	NUESTRO PACIENTE
Presión arterial sistólica	<90 mmHg	<90 mmHg
Frecuencia respiratoria	>22 rpm	38 rpm
Frecuencia cardiaca	>100 lpm	130 lpm
Déficit bases y/o Aumento lactato	<5 mEq/l >4 mm	-10,4 mEq/l
Diuresis disminuida	<0,5 ml/kg/h	0,24 ml/kg/h
Presión venosa central	<15 mmHg	3-5 mmHg
Alteración conciencia	somnolencia, coma	desorientado, ECG=10
Alteración temperatura y/o coloración cutánea	<35°, cianosis...	palidez mucocutánea, mala perfusión

Tabla 6. Criterios de diagnóstico de shock.

En el programa *Advanced Trauma Life Support* (ATLS) desarrollado por el Colegio Americano de Cirujanos, se clasifica la pérdida sanguínea en cuatro categorías clínicas en función de la pérdida de volemia (tabla 7).

	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
Pérdida sanguínea (ml)	Hasta 750	750-1.500	1.500-2.000	>2.000
Pérdida volumen sanguíneo (%)	Hasta 15%	15-30%	30-40%	>40%
Frecuencia pulso (lpm)	<100	>100	>120	>140
Presión arterial media	Normal	Normal	↓	↓
Presión pulso (mmHg)	Normal o ↑	↓	↓	↓
Frecuencia respiratoria (rpm)	14-20	20-30	30-40	>35
Diuresis (ml/h)	>30	20-30	5-15	Mínima
Estado mental	Ansiedad leve	Ansiedad moderada	Ansiedad, confusión	Confusión, letargo
Restitución líquidos	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides y sangre	Cristaloides y sangre

Tabla 7. Grados del shock hipovolémico.

Nuestro paciente es diagnosticado de shock hipovolémico de Grado III.

El tratamiento del shock tiene dos objetivos fundamentales:

1. Control de la hemorragia sanguínea.
2. Restablecimiento del volumen intravascular.

El **control de la hemorragia** se puede lograr, según la gravedad de la lesión, con simples medidas de presión, o eventualmente, con hemostasia quirúrgica. El **restablecimiento del volumen intravascular** se logra mediante la reposición de fluidos y componentes sanguíneos. Cualquier retraso en la instauración de la terapia puede llegar a producir daño isquémico con la posibilidad de shock irreversible y fallo multiorgánico.

Junto a la reanimación con fluidos, es fundamental el manejo simultáneo de los problemas respiratorios y de la vía aérea que puedan existir.

La terapia de reposición con fluidos, a pesar de las controversias que genera, sigue siendo la medida inicial más importante[1]. El volumen ideal de resucitación es aquel que restaura la presión de perfusión y evita la sobrecarga de volumen y, por tanto, evita potenciales complicaciones como el edema agudo de pulmón.

Siguiendo las recomendaciones de la ATLS, la reposición de líquidos intravenosos se iniciará con un bolo de 30 ml/kg (2-3 litros) (20 ml/kg en niños) de solución electrolítica: suero salino o ringer lactato durante 10-15 min. A veces, es necesaria la administración de coloides a razón de 500 ml por cada 1.500 ml de cristaloides[2]. Esta carga inicial equivale al 25% del volumen sanguíneo estimado y puede repetirse hasta tres veces antes de iniciar la transfusión de concentrado de hematíes[1].

Pero esta práctica ha sido discutida en diversos ensayos clínicos en shock hemorrágico no controlado[3,4] (donde a diferencia del shock controlado, la hemorragia está temporalmente controlada a causa de la hipotensión y vasoconstricción que manifiesta el herido). En estos casos, parece que la administración masiva de fluidos (un elevado volumen, muy precozmente o con flujo muy elevado) puede ocasionar un incremento del sangrado, descompensación hemodinámica e incremento en la mortalidad. Dicha administración empeora el pronóstico cuando se compara con la no resucitación con fluidos y/o con la resucitación hipotensiva[1], también denominada "hipotensión permisiva", que consiste en mantener una tensión arterial por debajo de los niveles normales sin comprometer excesivamente la perfusión orgánica, reduciendo el ritmo de sangrado, el resangrado y la hemodilución, y mejorando así la supervivencia hasta la realización de cirugía[3].

La resucitación con fluidos en el **shock hemorrágico controlado** está dirigida a la normalización de los parámetros hemodinámicos, en contraste con el **shock hemorrágico descontrolado**, donde los principios de hipotensión permisiva son aconsejados y el tratamiento con fluidos estará indicado sólo cuando uno de los tres parámetros siguientes sea documentado: alteración sensorial, pérdida del pulso radial y/o tensión arterial sistólica (TAS) <80 mmHg. En este caso, no se recomienda la pronta administración de 2.000 ml de solución ringer como recomienda la ATLS, sino que se administrarán alícuotas de 250 ml (5 ml/kg) con monitorización continua hasta conseguir una TAS >80 mmHg, apariencia de pulso radial o recuperación de conciencia[1,3].

Cuando se prevea que el transporte a un centro hospitalario sea superior a una hora, la evaluación hemodinámica será repetida cada 15 min. La ausencia de respuesta a las primeras cargas de cristaloides implica una hemorragia grave incontrolada o la existencia de otros factores limitantes (neumotórax, taponamiento cardiaco…)[3].

Algunos estudios han demostrado que el pronóstico del traumatismo craneoencefálico depende principalmente de lograr una idónea perfusión cerebral[5]. La recomendación de "*Trauma Brain Foundation*" en adultos es mantener una TAS >120 mmHg o tensión arterial media (TAM)

>90 mmHg[1], objetivo que puede requerir la administración de fármacos vasopresores.

Se distinguen dos tipos de fluidos, coloides y cristaloides, existiendo controversia a la hora de decidir cuál es la mejor opción.

El término cristaloide se aplica a todos los líquidos que tienen al sodio como sustancia osmóticamente activa. Son líquidos isotónicos que al ser infundidos por vía intravascular presentan una rápida distribución al líquido extracelular, de manera que sólo el 20% permanece en el espacio intravascular. Su uso es suficiente cuando el volumen de pérdida no es superior al 30%.

Sobre la base del ensayo clínico prospectivo *SAFE*[6], los cristaloides constituyen la mejor opción para la adecuada resucitación en el paciente traumatizado, por cuestiones de efectividad, disponibilidad, coste y baja mortalidad asociados a su empleo (*RR de muerte con coloides = 1,36; $IC_{95\%}$ 0,99-1,86*). Este hecho es más relevante cuando estos pacientes presentan traumatismos cerebrales (*RR de muerte con coloides= 1,62; $IC_{95\%}$ 1,12-2,34*). **(Grado de evidencia I)**.

Las soluciones cristaloides, para ser efectivas, requieren un mayor volumen de perfusión, hasta 3-4 veces superior al déficit de volemia, ya que, como hemos comentado, el 75% del líquido perfundido se distribuye rápidamente al espacio intersticial. Se ha postulado que las complicaciones respiratorias son más comunes en pacientes tratados con cristaloides, puesto que producen mayor edema intersticial pulmonar, lo que dificulta la oxigenación tisular y la cicatrización[1].

Los cristaloides mas utilizados son:

- **Ringer lactato:** solución alcalinizante tras la conversión de lactato a bicarbonato en el hígado.

- **Suero salino 0,9%:** su administración aporta un exceso de Cl^-, que en situaciones de acidosis puede inducir acidosis hiperclorémica. La administración de salino es preferible en pacientes con hiperpotasemia, hiponatremia y con PIC elevada.

- **Suero salino 7,5%:** Se considera solución hipertónica con respecto al plasma. En los últimos años se ha unido a los anteriores como fluido de reposición sobre todo en el ámbito extrahospitalario[4]. El suero salino hipertónico posee una probada capacidad; aumenta la TA y disminuye la PIC con la infusión de volúmenes bajos.

Las soluciones coloidales son también llamadas expansores del plasma. El término coloide se aplica a todos aquellos fluidos que contienen partículas de alto peso molecular que, al no atravesar las paredes capilares, ejercen presión osmótica. Si la permeabilidad de la membrana capilar no se ve comprometida, los fluidos que contienen coloides tienden a expandir más el espacio intravascular que el intersticial. Requieren un volumen menor para conseguir una resucitación adecuada en comparación con las soluciones de cristaloides, produciendo menor edema intersticial.

Se clasifican en coloides naturales y sintéticos:

Coloides naturales: Albúmina

Es considerada el coloide ideal por excelencia debido a su larga permanencia en el espacio intravascular y a la ausencia de efectos adversos importantes (tiene moderados efectos antitrombóticos y anticoagulantes), aunque no está libre de reacciones de intolerancia (hiperpirexia).

Debido a su alto coste económico y a la ausencia de estudios que demuestren su superioridad sobre otro tipo de fluidos, la albúmina, actualmente no se recomienda para la reposición de volumen en situaciones de shock[7].

Coloides sintéticos: dextranos, gelatinas y almidones

Son suspensiones polidispersas, es decir, con moléculas de tamaños y pesos moleculares diferentes. Presentan un coste económico relativamente bajo, si lo comparamos con la albúmina. Todas ellos poseen potenciales efectos adver-

sos (alteraciones de la coagulación, de la función renal y reacciones alérgicas fundamentalmente); por tal motivo, no se deberían administrar más de 20 ml/kg/24 h. Los coloides con menor peso molecular producen menos alteraciones. Los más utilizados son los almidones[4].

Los coloides restauran el volumen y la perfusión tisular hasta un 75% más rápidamente (Grado de evidencia IIA)[8], con un 25-50% del volumen infundido frente a los cristaloides (Grado de evidencia IIA)[8] y su efecto se mantiene durante periodos más prolongados en todos los estados de shock (Grado de evidencia IIA)[8]. Presentan un alto coste con respecto a las soluciones cristaloides y no están exentos de reacciones adversas potenciales (1:5.000 infusiones). Los coloides restablecen antes la hemodinámica del paciente; sin embargo, no se usan inicialmente porque los estudios existentes no encuentran ninguna ventaja en cuanto a la supervivencia[9] (Grado de evidencia I)[8] y efectos secundarios, comparados con cristaloides[1].

No hay evidencia del beneficio de los coloides en el tratamiento del traumatismo cerebral o hemorragia subaracnoidea (Grado de evidencia IIA)[8] y deben utilizarse con precaución (Grado de evidencia I)[8].

La *University Health-System Consortium* (UHC) considera los cristaloides la medida inicial de elección de resucitación con fluidos. Puede considerarse el uso de los coloides no proteicos, cuando los cristaloides no han producido respuesta en dos horas. Si éstos están contraindicados, puede emplearse albúmina al 5%[5].

La mayoría de protocolos revisados alternan el uso de coloides con cristaloides en caso de hipotensión profunda, hasta iniciar la transfusión de sangre cruzada.

La tabla 8 muestra las principales diferencias entre coloides y cristaloides.

Reposición de componentes sanguíneos

La rápida resucitación con fluidos en el paciente politraumatizado mediante el control

	ALBÚMINA	ALMIDONES	DEXTRANOS	GELATINA	CRISTALOIDES
Peso molecular (kD)*	69	280-450	40-70	30-35	0
Poder oncótico	+++	+++	+	+	-
Volumen expansión	++++	+++	+++	++	+
Duración	+++	+++	+	+	+
REACCIONES ADVERSAS					
Potenciales efectos adversos	+	++	+++	++	+
Anafilaxis	+	+	+++	+++	-
Alteración coagulación	-	+/-	+++	-	-
Edema pulmonar	+	+	+	+	++
Fallo renal	-	-	-	-	-
Coste	+++	++	+	+	-
*Peso molecular promedio de las distintas moléculas oncóticas activas.					

Tabla 8. Principales características coloides-cristaloides.

de la hemorragia es imperativa sobre la resucitación sanguínea agresiva[1]. Se considera como hematocrito óptimo en el shock hemorrágico el 30%. El ATLS recomienda la transfusión sanguínea en el paciente politraumatizado en shock Grado III[4].

La transfusión sanguínea comporta una serie de problemas, siendo los principales la dificultad en su disponibilidad, almacenaje, elevado coste y efectos secundarios (infecciosos, inmunosupresores…). Se deben administrar otros hemoderivados como plasma (1 unidad por cada 6-8 unidades de hematíes, para aportar factores de coagulación), plaquetas (a razón de 1 unidad/10 kg cuando desciendan de 100.000/ml y exista sangrado activo) y fibrinógeno (si éste es menor de 100 mg/dl y hay sangrado activo)[4]. Su utilidad está determinada por la necesidad de hemostasia y no por su efecto expansor de volumen.

Valoración crítica del tratamiento

Manejo de la fluidoterapia

En la tabla 9 se muestra la fluidoterapia administrada al paciente al inicio del ingreso, así como las recomendaciones de la ATLS para el manejo del shock.

Para la optimización hemodinámica de los pacientes traumatizados se emplean diferentes indicadores de aplicación temprana (durante las seis primeras horas) como el gasto cardiaco, la TAM y el transporte de oxígeno (figura 6). Los objetivos del tratamiento son: alcanzar PVC entre 6-8 mmHg, mediante administración de cristaloides, mantener TAM ≥65 mmHg, administrando vasopresores si fuera necesario, y obtener diuresis ≥0,5 ml/kg/h[10]. Durante las primeras seis horas se consigue el objetivo de mantener las PVC en torno 6-8 mmHg.

RECOMENDACIONES ATLS	NUESTRO PACIENTE (UVI MÓVIL)	NUESTRO PACIENTE (UCI)
• CRISTALOIDES (SF o RL): Dosis inicio: 30 ml/kg • COLOIDES: 1/3 volumen cristaloides → Esta carga inicial puede repetirse hasta tres veces	• CRISTALOIDES (SF) Dosis: 28,6 ml/kg • COLOIDES (HES): 1/2 volumen cristaloides	• CRISTALOIDES (SF) Dosis: 21,4 ml/kg • COLOIDES (HES): 1/3 volumen cristaloides
SF: Suero Fisiológico RL: Ringer lactato HES: Hidroxietilalmidón		

Tabla 9. Fluidos intravenosos administrados al inicio del ingreso.

El día 4 de ingreso el paciente desarrolla un cuadro de distrés respiratorio, alcanzando una PVC de 10 mmHg, por lo que el intensivista consideró adecuado mantener las PVC bajas, para lo que se administró furosemida (20 mg/12 h iv.) y se disminuyó la administración de cristaloides. Durante los días posteriores, la administración de cristaloides se valoró en función de la situación hemodinámica del paciente.

Respecto a la elección del tipo de cristaloide y coloide el intensivista seleccionó como cristaloide el suero salino 0,9%, puesto que se recomienda su utilización frente a ringer lactato, cuando la presión intracraneal se encuentra elevada. En cuanto al coloide administrado (almidón hidrolizado), también se considera adecuado según las guías de práctica clínica, ya que produce menos efectos adversos que los coloides naturales, como la albúmina, no recomendada para la reposición de volumen en situaciones de shock.

El uso de manitol responde al manejo del traumatismo craneoencefálico, para la disminución del edema cerebral.

Debido a que la UCI carecía de un procedimiento normalizado para el uso de expansores plasmáticos, se recomendó la realización de un protocolo, que fue aceptado por el jefe de la unidad. Se estableció un grupo de trabajo formado por el farmacéutico clínico y un intensivista.

Utilización de fármacos vasopresores

Éstos deberían evitarse en las fases iniciales del shock hemorrágico, excepto en presencia de hipotensión profunda, ya que supone una amenaza inminente para la supervivencia del paciente[1].

– **Dopamina:** Dosis: 1-20 µcg/kg/min. Cuando son necesarios más de 20 µcg/kg/min para mantener una PAM adecuada, es recomendable asociar o sustituir por noradrenalina. En caso de asociar ambos, la dopamina a dosis bajas puede evitar la vasoconstricción renal inducida por la noradrenalina. El paciente recibió dopamina a dosis de 20 mg/h al inicio. Esta dosis se adecua a la buena práctica clínica (peso 70 kg: 4,2-84 mg/h).

– **Noradrenalina:** Es el fármaco de elección para el tratamiento de shock neurogénico y séptico. Dosis: 5-50 µcg/min. El paciente recibió dosis en rango de noradrenalina según estabilidad hemodinámica.

Como el paciente presentaba traumatismo craneoencefálico asociado, el uso de aminas vasopresoras se encuentra indicado.

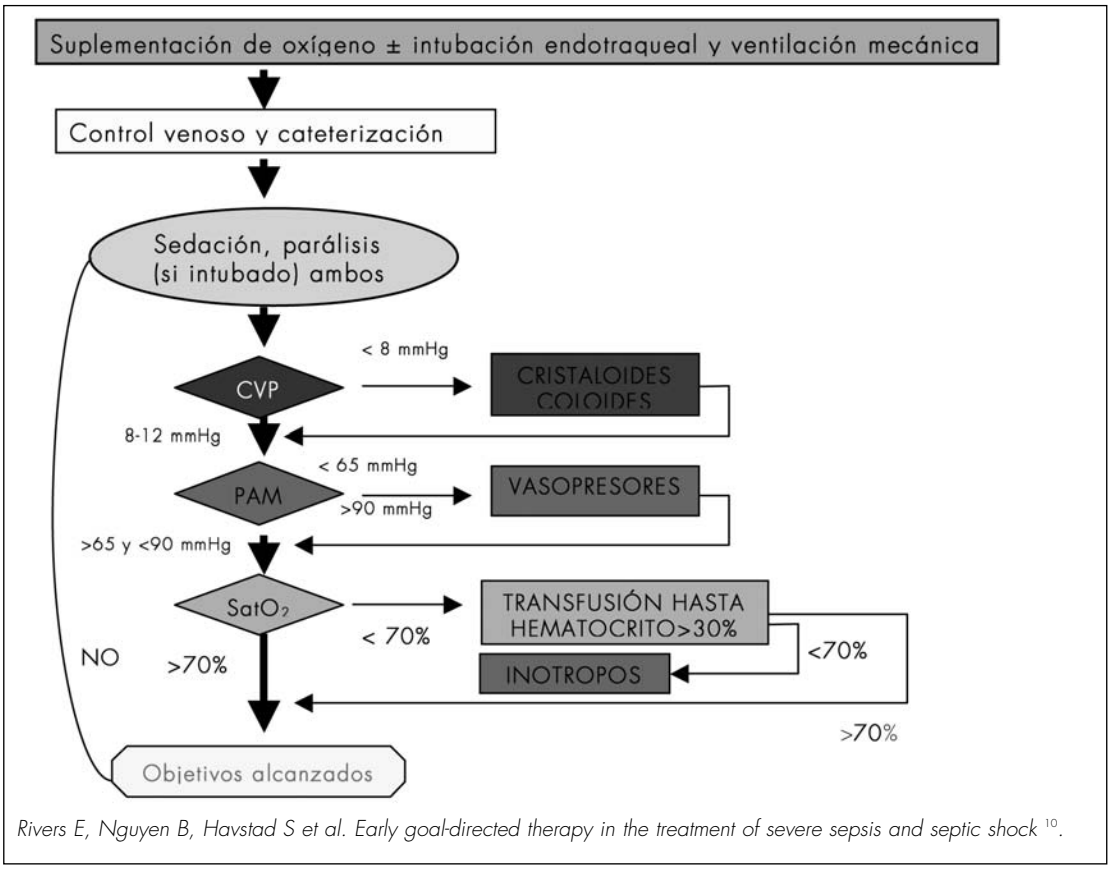


Figura 6. Algoritmo de actuación en caso de shock.

– El paciente requirió diversas **transfusiones** de hematíes, plasma y fibrinógeno, ya que los valores de hematocrito, en estas ocasiones, fueron inferiores al 30%, valor considerado como el óptimo en el shock hemorrágico. El paciente tenía un alto riesgo de presentar hemorragia, por lo que se le pautó *fitomenadiona* (10 mg/8 h) desde el inicio del ingreso hasta la normalización de los valores de INR. Cuyo uso se encuentra indicado para este propósito. En casos de hemorragia grave se pueden administrar hasta 50 mg/24 h.

– **Dieta**: En base a la situación de estrés del paciente, la necesidad calórica y proteica según la fórmula de Harris-Benedict corregida es de 2.597 kcal y 140 g de proteínas. El paciente al inicio llevó una dieta estándar que no cubría las necesidades energéticas, por lo que recomendamos una dieta hiperproteica, más acorde a sus necesidades (» 1.900 kcal, 125 g proteínas), que fue bien tolerada por el paciente (sin residuos).

La tabla 10 resume las intervenciones farmacoterapéuticas realizadas durante el ingreso hospitalario dentro del plan de atención farmacéutica.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Comprobar la indicación de los fármacos según su ficha técnica. Excepción: Eritromicina como agente procinético.	Tramitación solicitud uso compasivo al Ministerio de Sanidad y Consumo.
Efectividad de la terapia	Control hemodinámico: TA: 80-95 mmHg (1-22 día) Fc: 130-85 lpm (1-22 día) Fr: 38 –20 rpm(1-22 día) Control hematológico: Tiempo protrombina: 23-63% (1-22 día) INR: 3,45-1,4 (1-22 día) Fibrinógeno: 57-208,7 mg/dl (1-22 día) Hemoglobina: 5,5-12,7 g/dl (1-22 día) Hematocrito: 15,1-34,2% (1-22 día) Plaquetas: 87.000-150.000 /ml (1-22 día) Control infeccioso: Leucocitos: 12.600-13.230/ml (1-22 día)	Monitorización y seguimiento.
Duración tratamiento	Estudiar la duración del tratamiento con expansores plasmáticos: Coloides: día 1 (30 min) Cristaloides: día 1-22 (24 h) Transfusiones: día 1, 2 y 13.	Monitorización Elaboración de un protocolo de uso de expansores plasmáticos.
Posología	Revisar dosis de los tratamientos administrados.	La dosis de manitol excedió la recomendada en ficha técnica: Dosis prescrita UVI: 200 mg-UCI: 200 mg. Recomendación de reducción de dosis de manitol a 140 mg (peso 70 kg : 0,25-2 g/kg).
Insuficiencia orgánica	Analizar la función renal diariamente a través de la creatinina sérica y semanalmente mediante recogida orina de 24 h. El paciente mantuvo niveles normalizados durante todo el ingreso.	Monitorización

Tabla 10. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Interacciones	Analizar las interacciones significativas fármaco-fármaco y fármaco-alimento.	Seguimiento
Administración	Paciente con ventilación mecánica y, por tanto, con riesgo de desarrollar Neumonía asociada.	Elaboración como fórmula magistral PDO en Servicio de Farmacia con rotación de antibióticos según patrón de resistencias.
Reacciones adversas	Estudiar las posibles reacciones adversas al tratamiento.	Seguimiento
Nutrición	Analizar las necesidades calóricas y proteicas del paciente en base a su situación de estrés: 2.597 kcal/140 g proteínas. El paciente inició dieta estándar de 1.500 kcal/60 g proteínas.	Dieta más acorde a sus necesidades según cálculo Harris-Benedict: dieta enteral hiperproteica de 1.900 kcal/125 g proteinas.
Adherencia al tratamiento	Facilitar la comprensión del tratamiento domiciliario.	Se entrega informe de medicación al alta al paciente.

Tabla 10. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Castellanos A. Tratamiento del shock en el paciente traumatizado. REMI. 2006; 6(1):A36.

2. Vizuete G, Fernández H, Herrero R *et al*. Guía de actuación en una unidad móvil de urgencias. Gerencia de urgencias, emergencias y transporte sanitario SESCAM. Nure Investigation, nº 21, marzo-abril 2006.

3. Krausz MM. Initial resuscitation of hemorrhagic shock. World J Emerg Surg. 2006; 1:14.

4. Alted E, Hernández G, Toral D. Resucitación en pacientes con shock reposición de volumen en el shock. Emergencias. 2004; 16:S20-S27.

5. Cook AM. UHC guidelines for the use of albumin, nonproteic colloid and crystalloid solutions. Current Topics from the Drug Information Center University of Kentucky. 2001; 31(1).

6. SAFE Study Investigators: The Saline *versus* Albumine Fluid Evaluation (SAFE): A comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit N Engl J Med. 2004; 350:2247-56.

7. Liberati A, Moja L, Moschetti I *et al*. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Intern Emerg Med. 2006; 1(3):243-45.

8. American Thoracic Society Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(11):1247-59.

9. Roberts I, Alderson P, Bunn F *et al*. Colloids *versus* crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (4):CD000567.

10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al*. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001; 345:1368-77.

Trasplante cardiaco por miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Consuelo Climent Bolta y Laura Doménech Moral.
Coordinadora: Mónica Montero Hernández

Hospital Universitario La Fe. Valencia.

1. DESCRIPCIÓN

Varón 54 años, 62 kg y 163 cm. Síndrome depresivo. Cuadro diarreico crónico. No alergias medicamentosas conocidas. Ex-fumador. Hipertensión arterial. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva de 20 años de evolución con episodios de descompensación en el último año.

Ingreso por miocardiopatía hipertrófica obstructiva en fase dilatada para valoración de trasplante cardiaco. El paciente es trasladado por el SAMU con insuficiencia cardiaca biventricular, siendo ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en situación de inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria y renal.

Durante la estancia en la UCI se logra la estabilización del paciente y se traslada a la sala de hospitalización de cardiología en espera de surgir un órgano compatible y donde ingresa con hemodinámica mantenida a expensas de dobutamina y levosimendán. El paciente está afebril y muestra atrofia muscular generalizada. Arritmia con soplo sistólico mitral II/VI. Taquipnéico con crepitantes húmedos bibasales. Extremidades bien perfundidas y discretos edemas con fóvea pretibiales.

En la ecocardiografía previa al trasplante se observa: ventrículo izquierdo (VI) con depresión severa de la función sistólica, dilatación aneurismática biauricular, dilatación de venas cavas, derrame pericárdico moderado e hipertensión pulmonar severa.

La serología previa al trasplante da como resultado: citomegalovirus (CMV) IgG: positivo; Mantoux: negativo; Toxoplasma IgG: positivo; Epstein-Barr IgG-VCA: positivo; Herpes Simplex IgG: positivo.

El día del trasplante cardiaco, y previamente a la intervención quirúrgica, se pauta profilaxis antibiotica, ceftriaxona, 1 g/12 h perfusión por vía intravenosa (iv.), y premedicación inmunosupresora, 1g de micofenolato mofetilo 4 h antes. El trasplante se realiza bajo circulación extracorpórea (CEC) mediante técnica biauricular sin incidencias intraoperatorias. Tiempo de CEC 140 min. Tiempo de isquemia del órgano 3 h. 50 min. Se administra 1g de metilprednisolona antes de reperfundir el órgano. Debido a la hi-

pertensión arterial pulmonar, desde el inicio de la intervención se administra óxido nítrico. Salida de CEC con apoyo de isoprenalina y dobutamina. El paciente se traslada a la Unidad de Reanimación con hemodinámica estable bajo perfusión con dichos fármacos.

En las tablas 1 y 2 se muestran la evolución del perfil farmacoterapéutico y de los datos analíticos durante todo el ingreso hospitalario.

El paciente permanece sedado con propofol y midazolam. Como analgésico se administra morfina por vía subcutánea (sc.). Además, se administran bolus iv. de furosemida para el mantenimiento de diuresis superiores a 100 ml/h, pantoprazol y catecolaminas (isoprenalina, dobutamina, dopamina y noradrenalina, esta última por leve tendencia a la hipotensión). Respiratoriamente se logra la extubación precoz sin mostrar signos de insuficiencia respiratoria.

El mismo día del trasplante (día 0) se administra la terapia inmunosupresora de inducción consistente en bolus iv. de metilprednisolona y perfusión iv. de daclizumab (según el protocolo se administran dos dosis, la primera a las 4-6 h de la llegada de quirófano y la segunda a los catorce días). Se comienza a administrar, también, la profilaxis antibiótica que debe recibir todo paciente trasplantado, debido a la mayor sensibilidad a las infecciones condicionada por la inmunosupresión. El protocolo de profilaxis antibiótica habitual en ausencia de factores de riesgo (determinados por la situación inmunologica del donante y receptor) consiste en: ceftriaxona como antibiótico de amplio espectro; mupirocina nasal, para portadores de *Staphylococcus aureus*; norfloxacino como descontaminante intestinal; y clorhexidina y nistatina como antiséptico y antifúngico en lavados orofaríngeos.

Durante la evolución postoperatoria inicial, el paciente presenta bradicardia que requiere la administración de teofilina, y disfunción del ventrículo derecho que requiere perfusión iv. de alprostadilo y que condiciona un fracaso renal ligero (Creatinina: 1 mg/dl y Urea: 90 mg/dl), con mala respuesta diurética y signos de hiperhidratación, para lo que se administra furosemida iv.

El primer día postrasplante comienza la tolerancia a líquidos, se retira el norfloxacino, la noradrenalina, la sedación y la morfina y se pauta paracetamol. Se suspende el tratamiento con metilprednisolona y se prescribe inmunosupresión de mantenimiento por vía oral (vo.) con deflazacort (inicialmente con 1-1,5 mg/kg/24 h repartido en dos dosis, y pauta descendente cada 7-10 hasta 30 mg/24 h en el momento del alta) y micofenolato mofetilo 1 g/12 h (se mantiene durante el ingreso y al alta). Hay un mal control de las glucemias digitales y plasmáticas (glucosa: 214 mg/dl) por lo que se administra insulina sc. Se disminuye la dosis de furosemida, por la mejora del balance hídrico, y se añade pauta antiagregante (ácido acetilsalicílico) y profilaxis tromboembólica (enoxaparina).

Tres días después del trasplante se prescribe ciclosporina vo. en forma de solución. La dosis habitual es de 3 mg/kg/24 h, pero en este caso es inferior ya que existe alteración de la función renal. Posteriormente la dosis se ajusta según el nivel plasmático determinado en el Servicio de Farmacia.

En los días sucesivos el paciente se muestra orientado y colaborador, pero continúa nervioso por la noche a pesar del tratamiento ansiolítico con alprazolam 0,25 mg/24 h vo. Se normaliza la función renal y la hemodinámica permanece estable por lo que se retiran las catecolaminas. Coincidiendo con la progresiva recuperación del VD, se retira también el alprostadilo.

Dada la evolución favorable, al 6º día de postoperatorio se traslada a la sala de hospitalización de Cirugía Cardiovascular. A su ingreso el tratamiento farmacológico pautado es: teofilina retard 350 mg/24 h vo., isosorbida mononitrato 40 mg/8 h vo., furosemida 20

mg/8 h perfusión iv., cloruro potásico cáps 8 mEq/24 h vo., ciclosporina 100 mg/12 h vo., micofenolato mofetilo 1 g/12 h vo., deflazacort 30 mg/12 h vo., enoxaparina 40 mg/24 h sc., paracetamol 1 g/8 h iv. si procede, alprazolam 0,25 mg/24 h vo., pantoprazol 40 mg/24 h vo. y enjuagues de nistatina y clorhexidina.

El día 8 comienzan episodios diarreicos, el día 10 se prescribe loperamida 4 mg/6 h y *Saccharomyces boulardii* 2 Uds/8 h, pero este último se suspende el día 13 y se inicia estudio por parte del Servicio de Medicina Digestivo.

El día 9 el electrocardiograma revela episodio de flútter auricular (frecuencia cardiaca: 150 puls/min) que tras perfusión continua de amiodarona iv. y suspensión del tratamiento con teofilina, es revertido a ritmo sinusal el día 11 (100 puls/min),

El día 12, el paciente presenta signos de hiperhidratación con edema ligero en extremidad inferior derecha, por lo que se pauta espironolactona 100 mg/24 h vo., además de furosemida en perfusión iv. El electrocardiograma es normal y rítmico (100 latidos por minuto) y la pauta de amiodarona pasa a ser de 100 mg/24 h vo. Retiran el marcapasos.

El día 13, se modifica la dosis y la forma galénica de ciclosporina, pautándose ciclosporina neoral cápsulas 150 mg/12 h. A pesar de suspender la ciclosporina en solución, enfermería de planta no retira el envase de la habitación del paciente, que sigue ingiriéndola mientras toma las cápsulas.

El día 15 se administra la segunda dosis de daclizumab y el día 16, debido a las concentraciones plasmáticas elevadas de ciclosporina el farmacéutico contacta con el médico, aconsejando la reducción de dosis a 100 mg/12 h y monitorización de niveles para su ajuste posológico. El farmacéutico contacta con enfermería de planta, descubriendo que el paciente ha estado tomando durante un total de 4 días, 250 mg/12 h (dosis 1,6 veces superior a la dosis prescrita).

El día 16 se realiza la primera biopsia del órgano trasplantado, y se pauta el protocolo de prevención de osteoporosis debido a la administración de corticoides (calcitonina, calcio carbonato y colecalciferol).

El día 18 las concentraciones plasmáticas de ciclosporina están dentro del intervalo terapéutico, pero se observa un ligero empeoramiento de la función renal del paciente, con incremento de potasio sérico, atribuidos a los efectos de la sobredosificación de ciclosporina y a la prescripción concomitante de ciclosporina con diuréticos ahorradores de potasio. Ese mismo día el Servicio de Medicina Digestiva diagnostica un posible colon irritable.

El día 21 la herida operatoria ha cicatrizado sin incidencias y se obtiene el resultado de la biopsia, evidenciándose la ausencia de rechazo. Ante la analítica de este mismo día, con los niveles de potasio elevados, el farmacéutico recomienda la suspensión total del diurético ahorrador de potasio, siendo la recomendación aceptada por el médico prescriptor.

El día 24 dada la estabilidad clínica del paciente, se decide alta hospitalaria. El tratamiento y medidas higiénicas pautadas son: dieta cardiosaludable de protección diabética; ciclosporina: 125 mg/12 h vo.; micofenolato mofetilo: 1 g/12 h vo.; deflazacort 24 mg en desayuno y 6 mg en cena vo.; furosemida 40 mg/24 h vo.; pantoprazol 40 mg/24 h vo.; amiodarona 200 mg/24 h vo. (excepto jueves y domingos); calcitonina 200 UI/24 h vía intranasal (los días 15 al 30 de cada mes); calcio carbonato 1260 mg/12 h vo.; vitamina D colecalciferol solución oleosa: 10 gotas los lunes vo.; enjuagues bucales de nistatina y clorhexidina; cotrimoxazol 160/800 mg/48 h, loperamida 2 mg/12 h vo.; ferritina 100 mg/24 h vo. Suplementos proteicos orales.

		PERIODO POSTQUIRÚRGICO (DIAS)			
		UNIDAD DE REANIMACIÓN			
		0	1	3	6
FARMACOS	Propofol 1% perfusion iv.	5 ml/h	FIN		
	Midazolam perfusión iv.	2 mg/6 h	FIN		
	Morfina sc.	5 mg/8 h	FIN		
	Furosemida bolus iv.	20 mg/6 h	20 mg/8 h		
	Pantoprazol perfusión iv.	40 mg/24 h			FIN
	Isoprenalina perfusión iv.	1-2 µcg/min	FIN		
	Dobutamina perfusión iv.	500 mg/24 h		FIN	
	Dopamina perfusión iv.	400 mg/24 h		FIN	
	Noradrenalina perfusión iv.	2-4 µcg/kg/min	FIN		
	Metilprednisolona bolus iv.	125 mg/8 h	FIN		
	Daclizumab perfusión iv.	1 mg/kg DU			
	Ceftriaxona perfusión iv	1 g/12 h			FIN
	Norfloxacino SNG	400 mg/24 h	FIN		
	Mupirocina nasal tópica	1 aplic/8 h			FIN
	Clorhexidina tópica	1 aplic/8 h			
	Nistatina tópica	1 aplic/ 8 h			
	Teofilina perfusión iv.		9 µcg/kg/24 h	FIN	
	Alprostadilo perfusión iv.		70 µcg/h		FIN
	Paracetamol perfusión iv.		1 g/8 h		
	Deflazacort vo.		30 mg/12 h		
	Micofenolato mofetilo vo.		1 g/12 h		
	Insulina sc.		PRN		
	Acido acetil salicilico		100 mg/24 h		
	Enoxaparina sc.		40 mg/24 h		
	Isosorbida mononitrato			20 mg/8 h	40 mg/8 h
	Ciclosporina sol. vo.			75 mg/24 h	100 mg/24 h
	Alprazolam vo.			0,25 mg/24 h	
	Teofilina retard vo.			350 mg/24 h	
	Pantoprazol vo.				40 mg/24 h
	Potasio cloruro vo.				8 mEq/24 h
	Amiodarona iv.				
	Furosemida vo.				
	Cotrimoxazol vo.				
	Loperamida vo.				
	Saccaromices boulardi				
	Espironolactona vo.				
	Amiodarona vo.				
	Ciclosporina caps. vo.				
	Calcitonina v. intranasal				
	Calcio carbonato vo.				
	Colecalciferol sol				
	Ferritina vo.				
	FÁRMACO A MONITORIZAR				
	Ciclosporina				
	Concentraciones plasmáticas				
	Hora muestreo				
	Analítica				

Tabla 1. Evolución del perfil farmacoterapéutico en el periodo postquirúrgico *(continúa en la página siguiente)*.

		PERIODO POSTQUIRÚRGICO (DIAS)			
		UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN DE CARDIOLOGIA			
		9	10	12	13
FARMACOS	Propofol 1% perfusion iv.				
	Midazolam perfusión iv.				
	Morfina sc.				
	Furosemida bolus iv.	FIN		20 mg DECO	
	Pantoprazol perfusión iv.				
	Isoprenalina perfusión iv.				
	Dobutamina perfusión iv.				
	Dopamina perfusión iv.				
	Noradrenalina perfusión iv.				
	Metilprednisolona bolus iv.				
	Daclizumab perfusión iv.				
	Ceftriaxona perfusión iv				
	Norfloxacino SNG				
	Mupirocina nasal tópica				
	Clorhexidina tópica				
	Nistatina tópica				
	Teofilina perfusión iv.				
	Alprostadilo perfusión iv.				
	Paracetamol perfusión iv.		FIN		
	Deflazacort vo.	30 mg DE 15 mg CE			
	Micofenolato mofetilo vo.				
	Insulina sc.				
	Acido acetil salicilico		FIN		
	Enoxaparina sc.				
	Isosorbida mononitrato			20 mg/8 h	
	Ciclosporina sol. vo.				
	Alprazolam vo.				
	Teofilina retard vo.	FIN			
	Pantoprazol vo.				
	Potasio cloruro vo.				
	Amiodarona iv.	1200 mg/24 h		FIN	
	Furosemida vo.	40 mgDECO		FIN	
	Cotrimoxazol vo.	160/800 mg/48 h			
	Loperamida vo.		4 mg/6 h	2 mg/12 h	
	Saccaromices boulardi		2U/8 h	FIN	
	Espironolactona vo.			100 mg/24 h	
	Amiodarona vo.			100 mg/24 h	
	Ciclosporina caps. vo.				150 mg/12 h
	Calcitonina v. intranasal				
	Calcio carbonato vo.				
	Colecalciferol sol				
	Ferritina vo.				
	FÁRMACO A MONITORIZAR				
	Ciclosporina				
	Concentraciones plasmáticas			170 ng/ml	
	Hora muestreo			9.00	
	Analítica			Urea:89 mg/dl Cr: 1.3 mg/dl K: 3,7 mEq/l	

Tabla 1. Evolución del perfil farmacoterapéutico en el periodo postquirúrgico *(continúa en la página siguiente).*

		PERIODO POSTQUIRÚRGICO (DIAS)			
		UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN DE CARDIOLOGIA			ALTA
		15-16	18	21	24
FARMACOS	Propofol 1% perfusion iv.				
	Midazolam perfusión iv.				
	Morfina sc.				
	Furosemida bolus iv.	FIN			
	Pantoprazol perfusión iv.				
	Isoprenalina perfusión iv.				
	Dobutamina perfusión iv.				
	Dopamina perfusión iv.				
	Noradrenalina perfusión iv.				
	Metilprednisolona bolus iv.				
	Daclizumab perfusión iv.	1mg/kg DU			
	Ceftriaxona perfusión iv				
	Norfloxacino SNG				
	Mupirocina nasal tópica				
	Clorhexidina tópica				
	Nistatina tópica				
	Teofilina perfusión iv.				
	Alprostadilo perfusión iv.				
	Paracetamol perfusión iv.				
	Deflazacort vo.	24 mg DE 12 mg CE			24 mg DE 6 mg CE
	Micofenolato mofetilo vo.				
	Insulina sc.				
	Acido acetil salicilico				
	Enoxaparina sc.				FIN
	Isosorbida mononitrato	FIN			
	Ciclosporina sol. vo.	FIN			
	Alprazolam vo.				
	Teofilina retard vo.				
	Pantoprazol vo.				
	Potasio cloruro vo.		FIN		
	Amiodarona iv.				
	Furosemida vo.	40 mgDECO			
	Cotrimoxazol vo.				
	Loperamida vo.				
	Saccaromices boulardi				
	Espironolactona vo.		50 mg/24 h	FIN	
	Amiodarona vo.				200 mg/24 h EJ y D
	Ciclosporina caps. vo.	100 mg/12 h			125 mg/12 h
	Calcitonina v. intranasal	200 UI/24 h			
	Calcio carbonato vo.	1.260 mg/24 h			
	Colecalciferol sol	600 UI/semana			
	Ferritina vo.		100 mg/12 h		
	FÁRMACO A MONITORIZAR				
	Ciclosporina				
	Concentraciones plasmáticas	715 ng/ml	325 ng/ml		238 ng/ml
	Hora muestreo	9.00			
	Analítica	Urea: 112 mg/dl Cr: 0,9 mg/dl K: 5,4 mEq/l	Urea: 146 mg/dl Cr: 1,2 mg/dl K: 5,9 mEq/l		Urea: 85 mg/dl Cr: 0,9 mg/dl K: 5,4 mEq/l

vo.: vía oral; iv. : vía intravenosa; sc: vía subcutánea; in.: vía intranasal; DE: desayuno; CO: comida; CE: cena;
PRN: pro renata (si precisa); EJ y D: excepto jueves y domingo; DU: dosis única; SNG: sonda nasogástrica; Cr: creatinina; K: potasio

Tabla 1. Evolución del perfil farmacoterapéutico en el periodo postquirúrgico *(continuación).*

	PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE (DÍAS)					
		2	12	15	18	21	24
GLUCOSA (mg/dl)	136	214	150	170	187	201	214
UREA (mg/dl)	84	90	89	112	146	135	85
CREATININA(mg/dl)	1,4	1	1,3	0,9	1,22	1,3	0,94
SODIO (mEq/l)	118	129	122	122	119	115	122
POTASIO (mEq/l)	6,1	4,7	3,7	5,4	5,9	5,8	5,4
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	1,2	1,2	1,3	1,3	1,6	1,6	1,3
HEMOGLOBINA (g/dl)	9,7	9,5	9,7	8,6	7,9	7,8	9,6
HEMATOCRITO (%)	31	30	29	25	23,8	24	28,6
LEUCOCITOS (mcl-1)	4.300	11.300	13.500	12.900	12.200	7.100	6.800
PLAQUETAS (mcl-1)	281.000	195.000	289.000	361.000	316.000	301.000	302.000
ÍNDICE DE QUICK (%)	44,6	46,9	87,1	88,3	88,8	100	89
GOT/GPT (UI/l)	24/15	48/16	18/18	14/18	12/16	14/16	12/14
CICLOSPORINA (ng/ml)			170	715	325		238
Valores normales: glucosa: 76-110 mg/dl; urea:10-50 mg/dl; creatinina:0,60-1,30 mg/dl, sodio:135-150 mEq/l; potasio: 3,5 -5,5 mEq/l; bilirrubina total: 0,1-1,1 mg/dl; hemoglobina:14-18 g/dl; hematocrito:42-54%; leucocitos: 4.800-10.800 mcl-1; plaquetas:125.000-400.000 mcl-1 ; índice de quick: 70-100%; GOT:0-37 UI/l; GPT:0-40UI/l; ciclosporina (<1mes): 250-400 ng/ml.							

Tabla 2. Evolución de los datos analíticos durante el ingreso hospitalario.

2. DISCUSIÓN

Durante los primeros días tras el trasplante, el corazón depende del estímulo directo de las catecolaminas administradas exógenamente para soporte inotrópico y cronotrópico. La administración de catecolaminas comienza en el quirófano cuando el nuevo corazón es reperfundido y se está saliendo de la circulación extracorpórea. En este sentido los fármacos utilizados han sido isoproterenol y dobutamina ya que el corazón es especialmente sensible a los ß-agonistas debido a una sobrerregulación de los receptores ß-adrenérgicos. Además, la dopamina a bajas dosis y los diuréticos han sido necesarios para mantener un adecuado balance de fluidos y diuresis.

El paciente presenta en el postoperatorio temprano disfunción ventricular derecha y bradicardia, lo que es frecuente ya que el corazón trasplantado es quirúrgicamente denervado y no responde a los estímulos colinérgicos, estando las funciones contráctiles y de nodo sinusal temporalmente afectadas. En esta situación la atropina, utilizada comúnmente para tratar la bradicardia no es efectiva, y en cambio, la teofilina se ha mostrado eficaz. No obstante, en la sala de hospitalización, uno de los problemas clínicos más relevantes que sufre el paciente es el flútter auricular (día 9), posible efecto adverso a la teofilina, al que podría haber contribuido su sobredosificación. La dosis de teofilina debería disminuirse en caso de insuficiencia cardiaca congestiva (de 0,6 y 11 mg/kg/24 h para la administración iv. y vo. a 0,4 y 7 mg/kg/24 h) y ajustarse según la frecuencia cardiaca y la monitorización de concentraciones plasmáticas.

Otro de los problemas que presenta el paciente es la hiperhidratación y edema en extremidad inferior derecha (día 12), que origina el

paso de vía oral a intravenosa de furosemida y la prescripción de espironolactona a dosis de 100 mg/24 h. La prescripción concomitante de diuréticos ahorradores de potasio y ciclosporina debería de ser cautelosa por el riesgo de hiperpotasemia, efecto adverso que finalmente se produce, teniendo en cuenta además que no se suspende el cloruro potásico administrado oralmente.

A la hiperpotasemia también puede haber contribuido la alteración de la función renal, posiblemente causada por la sobredosificación de la ciclosporina, debido a un incidente en la administración y puesta en evidencia por el seguimiento de las concentraciones plasmáticas. La dosificación del micofenolato se mantiene en 1 g/24 h, según se indica en el protocolo de trasplante, pero sería deseable su monitorización y ajuste de dosis.

La terapia inmunosupresora administrada está acorde con la evidencia científica demostrada hasta el momento en el que se documentó el caso, que consiste en la administración de tratamientos de inducción y de mantenimiento para prevenir el rechazo agudo[1,2]. Con la terapia de inducción se intenta reducir la morbimortalidad infecciosa durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato, así como retrasar la introducción de los inhibidores de la calcineurina. Para esta terapia tradicionalmente se han empleado los anticuerpos antilinfocitarios policlonales o monoclonales, que originan un incremento del riesgo de infección y el síndrome de liberación de citoquinas, éste último más frecuente con el muromonab[3]. Más recientemente se han introducido los anticuerpos del receptor de interleukina 2, basiliximab y daclizumab, que no presentan los efectos adversos antes mencionados[3]. Se ha demostrado la eficacia de daclizumab, tanto si se administran dos o cinco dosis, en la profilaxis del rechazo agudo[3,4].

Para la terapia de mantenimiento el régimen inmunosupresor habitual es la triple terapia que consiste en la combinación de un inhibidor calcineurínico, un agente antiproliferativo y corticoides[2]. La ciclosporina ha sido el inhibidor de la calcineurina clásicamente utilizado. A mediados de los años 90 se introdujo el tacrolimus pero los ensayos clínicos iniciales de comparación, mostraban entre ambos la misma incidencia de rechazo. Dos estudios recientes, publicados durante el año 2006, con mayores tamaños muestrales mostraron con tacrolimus una menor incidencia de rechazo a los 6 meses en un caso y en el otro a 12 meses[5,6].

Actualmente, entre los agentes antiproliferativos, el micofenolato ha desplazado a la azatioprina, ya que se ha demostrado su superioridad en términos de seguridad y eficacia, con mejora de la supervivencia a un año y más baja incidencia de rechazo[1].

Con el fin de encontrar inmunosupresores más seguros, nuevos fármacos se están desarrollado en los últimos años. Entre éstos cabe destacar los inhibidores de la TOR (everolimus y sirolimus), de los que se está estudiando su acción preventiva en el desarrollo y tratamiento del rechazo crónico o enfermedad vascular del injerto[7].

El plan de atención farmacéutica se muestra en la tabla 3. El seguimiento de la farmacoterapia inmunosupresora realizada por el farmacéutico incluye el ajuste de las dosis a las concentraciones plasmáticas. Los intervalos terapéuticos son para el micofenolato de mofetilo de 2-5 µcg/ml y para ciclosporina varían según el tiempo trascurrido desde el trasplante: <1mes: 250-400 ng/ml; 1-6 meses: 200-300 ng/ml; >6 meses: 100-200 ng/ml.

En este caso se observó en el día 16 un nivel de ciclosporina superior al intervalo terapéutico no explicable ya que el paciente mantenía una función renal adecuada y no habían prescritos fármacos que pudieran interaccionar. La intervención farmacéutica puso de manifiesto la posible etiología, consistente en una sobredosificación de ciclosporina, provocada por la duplicidad de formas galénicas (solución y cáp-

sulas) a partir del día 13. El farmacéutico recomendó disminuir la dosis y la monitorización de concentraciones, que evidenciaron el día 18 una disminución a valores dentro del intervalo terapéutico.

Ese mismo día 18 de evolución, el farmacéutico observa en la revisión de los parámetros bioquímicos un potasio por encima del rango normal (3,5-5,5 mEq/l), por lo que recomienda la retirada del aporte de potasio y de la espironolactona. Como respuesta, la dosis del ahorrador de potasio se reduce a la mitad y posteriormente el día 21 se suspende tras una nueva recomendación farmacéutica.

El día 24 el paciente recibe el alta hospitalaria. Ese día, y antes de que abandone el hospital, el farmacéutico le proporciona información verbal y escrita sobre su tratamiento. La información escrita consiste en la programación horaria y hoja informativa de medicamentos obtenidas a través del programa INFOWIN®. El objetivo es adaptar la información a las necesidades del paciente, para optimizar los resultados del tratamiento y reforzar el cumplimiento, dando la posibilidad de solventar sus dudas y revisar la posible existencia de duplicidades e interacciones entre los medicamentos, las plantas medicinales y los alimentos. Se destaca la importancia de mantener los intervalos horarios entre la medicación inmunosupresora, se le informan de los efectos adversos más comunes y de interacciones con alimentos (por ejemplo el pomelo con la ciclosporina).

Durante el ingreso hospitalario, el gasto por el tratamiento inmunosupresor es de aproximadamente 3.600 €. En la tabla 4 se muestra el coste de cada inmunosupresor. El daclizumab es la especialidad más cara, y con el micofenolato de mofetilo constituyen el 78% del gasto, valor que asciende al 97% cuando se considera también la ciclosporina en solución.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación para el trasplante cardiaco de ciclosporina, daclizumab, metilprednisolona, micofenolato de mofetilo y deflazaclort.	El daclizumab sólo esta autorizado en el trasplante renal por lo que será necesaria su tramitación como uso compasivo.
Profilaxis Infecciones	Revisar que el paciente recibe el adecuado tratamiento profilactico antiinfeccioso prequirúrgico, durante el ingreso y al alta según el protocolo vigente. Revisar la profilaxis frente al Pneumocystis jiroveci (cotrimoxazol 160/800 mg/48 h) a partir del día 7 postrasplante. Comprobar la adecuación de la terapia a la situación inmulogica del donante y/o receptor frente a toxoplasma, citomegalovirus y micobacterias.	Recomendar profilaxis en caso de receptores seronegativos y donantes serpositivos para: toxoplasma (pirimetamina más sulfadiacina o ácido folinico), y citomegalovirus (ganciclovir y valganciclovir). En caso de mantoux positivo: isoniazida.

Tabla 3. Plan de atención farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad terapia	**Control del rechazo:** seguimiento de la evidencia de rechazo en la biopsia endomiocárdica. **Control de infección:** seguimiento del resultado de los cultivos y serología. **Monitorización farmacológica:** ciclosporina y micofenolato de mofetilo. **Terapia inmunosupresora:** revisar la prescripción de la segunda dosis de daclizumab (1mg/kg) a los 14 días de la primera . Vigilar la pauta de reducción de deflazacort cada 7-10 días.	En caso de rechazo recomendar la administración de bolos de corticoides y en caso de tratarse de un rechazo corticoresistente: asociación de otro inmunosupresor. En casos graves asociar terapia citolítica con anticuerpos monoclonales o policlonales. Recomendar la monitorización del micofenolato. Valorar la inclusión en el protocolo de tratamiento.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe la duración correcta de tratamiento de norfloxacino (hasta tolerancia oral), de ceftriaxona (hasta salida de REA), nistatina/clorhexidina (durante todo el tiempo de ingreso y al alta hospitalaria) y cotrimoxazol (durante el ingreso en la unidad de hospitalización y al alta). Vigilar la prescripción del protocolo para la prevención de osteoporosis por administración de corticoides: calcitonina 200 UI/24 h v. intranasal; calcio carbonato 1260/24 h vo.; colecalciferol solución oleosa 10 gotas o 660 UI/semana. Durante el ingreso y en el momento del alta.	Informar al prescriptor.
Síntoma no tratado	Revisar la prescripción de alprazolam para un adecuaco tratamiento de la ansiedad.	Recomendar un ajuste de dosis o un cambio de fármaco ansiolítico.
Dosis	Ajustar la dosis de los inmunosupresores en función de las concentraciones plasmáticas: -ciclosporina: Cmin entre 250-400 ng/ml durante el primer mes, de 200-300 ng/ml entre el primer y sexto mes y de 100-200 ng/ml para periodos posteriores. -micofenolato de mofetilo: Cmin entre 1,3-3,5 µcg/ml para HPCL y entre 2-5 µcg/ml para EMIT.	Informar al prescriptor, proponiendo un ajuste de dosis, cuando las concentraciones plasmáticas se encuentre fuera de los rangos establecidos.

Tabla 3. Plan de atención farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina. Si Cr >1,3 mg/d: revisar aquellos fármacos que requieran un ajuste de dosis.	Informar al prescriptor proponiendo un ajuste de dosis.
Interacciones Fármaco-lógicas	Revisar interacciones clínicamente significativas. Especial cuidado con fármacos que incrementan los niveles de ciclosporina por inhibición del metabolismo: antagonistas del calcio (diltiazem, nicardipino, verapamilo), antiinfecciosos (fluconazol, itraconazol, claritromicina, doxicilina) y otros (amiodarona, alopurinol, colchicina, glipizida).	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica. Proponer ajustes de dosis y/o monitorización de concentraciones de ciclosporina.
	Evitar medicación que potencie la acción nefrotóxica de ciclosporina: IECAs, aminoglucosidos, vancomicina, aciclovir, ganciclovir, ciprofloxacino, anfotericina, agentes antiinflamatorios no esteroideos.	
	Vigilar la prescripción concomitante de ciclosporina con diuréticos ahorradores de potasio ya que potencian la hiperkaliemia e hiperuricemia.	Seguimiento de valores analíticos de potasio plasmático y ácido úrico. Proponer ajustes de dosis en caso de alteraciones analíticas.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar signos de nefrotoxicidad (Cr >1,3 mg/dl), diabetes (glucosa >110 mg/dl), alteraciones neurológicas (parestesia, temblores o neuropatia), hiperlipidemia (trigliceridos >160 mg/dl, hipertensión, hirsutismo e hiperplasia gingival.	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.
	En caso de Insuficiencia renal vigilar niveles plamáticos de potasio y ácido úrico.	Informar al prescriptor y hacer recomendación.
	Revisar la dosificación de teofilina. Vigilar la aparición de arritmias supraventriculares.	Proponer la monitorización de las concentraciones plasmáticas (intervalo terapéutico: 10-15 mg/ml). Disminuir la dosis o suspender en caso de arritmias.
Administración	Informar sobre la correcta administración: micofenolato de mofetilo, ciclosporina, y cotrimoxazol (ayunas).	Información a enfermería. Información al alta al paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento inmunosupresor.	Información al alta al paciente.

Tabla 3. Plan de atención farmacoterapéutica *(continuación).*

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	COSTE DEL TRATAMIENTO (€)
Daclizumab 25 mg vial	1.675
Micofenolato mofetil 500 mg comprimidos	1.145
Ciclosporina 10% solución 50 ml	678
Ciclosporina 100 mg cápsulas	44
Deflazacort 30 mg comprimidos	28
Metilprednisolona 250 g vial	18
Deflazacort 6 mg comprimidos	16
Ciclosporina 50 mg cápsulas	10
Total	3.604

Tabla 4. Coste del tratamiento inmunosupresor durante el ingreso.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF *et al*. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. Circulation. 2004; 110:3858-65.

2. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF *et al*. Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. Circulation. 2004; 110:3734-40.

3. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ *et al*. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. N Engl J Med. 2005; 352:2705-13.

4. Ortiz V, Almenar L, Martinez Dolz E *et al*. Induction therapy with Daclizumab in Heart Transplantation. How many doses?. Transplant Proc. 2006; 38:2541-43.

5. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA *et al*. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients—a large European trial. Am J Transplant. 2006; 6:1387-97.

6. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD *et al*. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus *vs* cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant. 2006; 6:1377-86.

7. Dunn C, Croom KF. Everolimus: a review of its use in renal and cardiac transplantation. Drugs. 2006; 66:547-70.

Trasplante cardiaco antiguo que presenta un episodio de rechazo

Mª Teresa Rodríguez Jato y Elena Fernández Gabriel.
Coordinadora: Sandra Albiñana Pérez.

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 54 años diagnosticado de una miocardiopatía dilatada idiopática de grado funcional II de *New York Association* (NYHA). En los 7 años siguientes, empeoramiento del estado clínico con varios ingresos por insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar moderada, por lo que se incluye en lista de trasplante cardiaco (TC). Al cabo de 9 meses se realiza con éxito un TC ortotópico. Antigenemias del donante: VIH, VHB, VHC y CMV negativas. Antigenemias del receptor: VIH, VHB, VHC negativas y CMV positiva. Ig G VZV, VHS y toxoplasma positivas. Ig M VZV, VHS y toxoplasma negativas. Mantoux positivo.

Antecedentes del injerto: Inicialmente recibió tratamiento inmunosupresor con triple terapia: ciclosporina (CsA), azatioprina (AZA) y corticoides. Dos años después del trasplante debido a insuficiencia renal se suspendió AZA y el paciente comenzó tratamiento con micofenolato mofetilo (MMF). Tres años después y debido a una hiperplasia gingival se suspendió CsA y se inició tratamiento con tacrolimus (FK). En los 2 años posteriores al trasplante, se realizaron biopsias endomiocárdicas (BEM) de control, objetivándose ausencia de rechazo e injerto normofuncionante. Transcurridos 6 años y medio del trasplante, ante la ausencia de rechazo y presencia de otras comorbilidades (hipertensión arterial refractaria, hiperglucemia y acné severo), se retiraron los corticoides del régimen inmunosupresor.

Otras complicaciones: Infección por citomegalovirus (CMV) 8 meses después del trasplante, que requirió ingreso hospitalario y tratamiento intravenoso con ganciclovir. Trastorno adaptativo a tratamiento con antidepresivos y benzodiacepinas. Hipertensión arterial (HTA) mal controlada con varios medicamentos e insuficiencia renal crónica (IRC) leve.

Motivo de consulta o ingreso

El paciente acude a urgencias presentando disnea progresiva de una semana de evolución, hasta presentarse con moderados esfuerzos, edema en miembros inferiores (MMII) y dolor abdominal. El ingreso se produce 7 años tras el

trasplante y 10 meses después de suspender el tratamiento con corticoides. La analítica al ingreso se refleja en la tabla 1.

Pruebas de valoración objetiva y subjetiva en relación con la farmacoterapia

BEM el día siguiente al ingreso, que revela un rechazo celular agudo-moderado grado 3A según la clasificación ISHLT *(International Society of Heart and Lung Transplantation)* con disminución del gasto cardiaco y aumento de presión en las cavidades derechas.

Radiografía simple de abdomen, ante la persistencia de dolor abdominal a la palpación, que revela abundantes heces en el colon.

Ecocardiograma, que muestra un ventrículo izquierdo no dilatado, sin alteraciones de la contractilidad, fracción de eyección normal y ligera insuficiencia tricuspídea y mitral. No se observa derrame pericárdico.

Placa de tórax sin alteraciones pleuropulmonares agudas.

Sedimento de orina patológico, con presencia de leucocitos en orina.

Disminución de la saturación de oxígeno.

Concentraciones sanguíneas de inmunosupresores (IS) en sangre al ingreso: FK= 5,5 ng/ml y MMF= 1,6 µcg/ml.

Datos subjetivos: disnea, dolor abdominal, disuria.

DATOS LABORATORIO (RANGO NORMAL)	VALORES AL INGRESO
Creatinina (0,49-1,1 mg/dl)	1,20
Urea (10-50 mg/dl)	50
Hemoglobina (9,7-14,7 g/dl)	10
Hematocrito (30-44%)	31
Leucocitos(4-11,5 x109/l)	8,3
Neutrófilos (2,5-7,5 x109/l)	6,23
Plaquetas (130-450 x109/l)	193
Potasio (3,5-5 mEq/ml)	4,3
Sodio (135-145 mEq/ml)	138
Proteinas totales(6-8 g/d3)	6,4
Colesterol (50-220 mg/dl)	97
Triglicéridos (30-220 mg/dl)	59
Glucosa (70-110 mg/dl)	156

Tabla 1. Analítica al ingreso.

Diagnóstico principal: Insuficiencia cardiaca secundaria a disfunción del injerto, con rechazo celular agudo moderado (ISHLT 3A) sin compromiso hemodinámico, que se presenta 7 años después del TC.

Diagnósticos secundarios: Infección urinaria e impactación fecal.

Comorbilidades: HTA, hiperglucemia, IRC leve.

Historia farmacoterapéutica

El tratamiento del rechazo celular agudo consistió en dosis altas de corticoides intravenosos seguido de tratamiento oral de mantenimiento con dosis más bajas. Se añadió al tratamiento: furosemida, cotrimoxazol, insulina (rápida y lenta) y levofloxacino. Se modificó el tratamiento anti-hipertensivo: se suspendieron diltiazem, losartán e hidroclorotiazida y se comenzó tratamiento con enalaprilo y furosemida (tabla 2).

El resto del tratamiento se mantuvo durante el ingreso:

Paroxetina y lorazepam, para el tratamiento de un trastorno adaptativo diagnosticado por su psiquiatra.

Sucralfato y omeprazol, antiulcerosos para prevenir la úlcera de estrés y gastropatías por fármacos.

Pravastatina, para evitar el efecto hiperlipemiante de los IS. Estatina de elección en pacientes trasplantados por una menor incidencia de miopatía y un perfil de interacciones más favorable, ya que no se metaboliza a través del citocromo P450.

Suplementos de calcio y magnesio, para compensar las pérdidas por el uso de diuréticos y la disminución de estos iones que se observa durante el tratamiento con FK y MMF.

TRATAMIENTO AL INGRESO		DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5 (ALTA)
Tacrolimus	0,5-0-1 mg	1 mg/12 h	1-0-1,5 mg	1-0-1,5 mg	1,5-0-2 mg	=
Micofenolato	750 mg/12 h	1 g/12 h	=	=	=	=
Metilprednisolona	1 g iv.	500 mg iv.	500 mg iv.		-	=
Prednisona	-	-	-	15 mg/24 h	=	=
Cotrimoxazol	-	160/800 mg/24 h	=	=	=	=
Levofloxacino	-	500 mg iv./12 h	=	500 mg iv./24 h	=	500 mg vo./24 h
Furosemida	-	20 mg iv./8 h	20 mg iv./8 h	80 mg vo./24 h	=	=
Diltiazem retard	300 mg/24 h	Suspendido	-	-	-	-
Losartán	50 mg/24 h	Suspendido	-	-	-	-
Hidroclorotiazida	12,5 mg/24 h	Suspendido	-	-	-	-
Doxazosina	4 mg/24 h	=	=	=	=	=
Enalaprilo	-	5 mg/24 h	=	=	=	=
Pravastatina	20 mg/24 h	=	=	=	=	=
Calcio	500 mg/48 h	=	=	=	=	=
Magnesio	500 mg/8 h	=	=	=	=	=
Paroxetina	20 mg/24 h	=	=	=	=	=
Lorazepam	1 mg/24 h	=	=	=	=	=
Sucralfato	1 g/8 h	=	=	=	=	=
Omeprazol	20 mg/24 h	=	=	=	=	=
Furosemida	-	20 mg iv./8 h	20 mg iv./8 h	80 mg vo./24 h	=	=
Insulina rápida	-	Según BMT	=	=	=	=
Insulina lenta	-	-	-	0-0-6 UI	10-0-12 UI	10-0-12 UI

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica. Vía intravenosa: iv. Vía oral: vo.

Evolución clínica

El paciente ingresa procedente del servicio de urgencias y recibe la primera dosis de corticoides iv. Además, se recogen hemo y urocultivos y se inicia tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino. Debido a la insuficiencia respiratoria se inicia oxigenoterapia. Se reducen las dosis de corticoides iv. y se ajusta el tratamiento antihipertensivo. Desde el punto de vista cardiovascular, la evolución fue favorable: la disnea mejoró el segundo día de ingreso y los resultados del ecocardiograma y placa de tórax revelaron una mejoría de la insuficiencia cardiaca. Las biopsias de control realizadas después del episodio de rechazo, mostraron un rechazo leve y difuso (ISHLT 2 y 1A). Además del tratamiento con corticoides, se aumentaron las dosis de IS. Se realizó determinación de la antigenemia y cultivo para CMV, que resultaron negativos, por lo que no se inició tratamiento con ganciclovir iv. Los edemas en MMII se resolvieron con el inicio de tratamiento con furosemida y con la recuperación de la función cardiaca.

Los cultivos de sangre y orina recogidos resultaron negativos, por lo que se suspendió el tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino, iniciado ante la sospecha clínica de infección urinaria, después de 7 días de tratamiento.

El dolor abdominal debido a la retención fecal, mejoró tras la administración de enemas de limpieza.

Durante el ingreso, la TA permaneció estable dentro del rango normal.

Se controló la glucemia tres veces al día y se corrigió la hiperglucemia con insulina rápida y lenta vía subcutánea.

La IRC empeoró durante el ingreso (tabla 3):

DATOS LABORATORIO (RANGO NORMAL)	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 5	DÍA 7	DÍA 11 (ALTA)
Creatinina (0,49-1,1 mg/dl)	1,20	1,36	1,22	1,4	1,7
Urea (10-50 mg/dl)	50	67	105	134	137

Tabla 3. Evolución de los valores de creatinina y urea durante el ingreso.

Después de 10 días de ingreso en la unidad de Cirugía Cardiaca del hospital, el paciente recibe el alta hospitalaria asintomático y estable desde el punto de vista cardiológico, con la TA controlada.

Tratamiento al alta: tacrolimus 1,5-0-2 mg, micofenolato 1 g/12 h, prednisona 15 mg/24 h, enalapril 5 mg/24 h, doxazosina 4 mg/24 h, furosemida 80 mg/24 h, cotrimoxazol 160/800 mg, pravastatina 20 mg/24 h, omeprazol 20 mg/24 h, sucralfato 1 g/8 h, calcio 500 mg/48 h, magnesio 500 mg/8 h, paroxetina 20 mg/24 h, lorazepam 1 mg/24 h, insulina.

Se recomendó un control estricto de la tensión arterial (TA) y de la glucemia por su médico de cabecera y una dieta de diabético de protección cardiovascular.

2. DISCUSIÓN

Paciente trasplantado cardiaco que 7 años después del trasplante ingresa con signos inespecíficos de insuficiencia cardiaca (disnea, edemas). Además del rechazo clínico se confirma histológicamente un rechazo celular agudo tras la realización de una BEM.

La aparición de rechazo constituye una de las causas más importantes de morbi/mortalidad postrasplante cardiaco. Consiste en la destrucción del injerto mediante un proceso inmunológico generado por el receptor contra el órgano trasplantado.

En función del momento de aparición, podemos distinguir tres tipos de rechazo en el TC: rechazo hiperagudo, agudo celular, agudo humoral y rechazo crónico (enfermedad vascular del injerto). El rechazo agudo celular es el más habitual en el TC. Normalmente el diagnóstico se produce tras BEM de control con el paciente asintomático y la gravedad se establece en función de los daños histológicos. Según la ISHLT se puede clasificar el rechazo agudo en distintos grados según la gravedad histológica (grados 1A, 1B, 2, 3A, 3B y 4).

La combinación de distintos medicamentos intenta alcanzar una inmunosupresión adecuada, minimizando los efectos secundarios que se producen con frecuencia con estos fármacos y que aumentan la morbi/mortalidad de los pacientes sometidos a TOS. Sin embargo, la seguridad constituye una gran limitación de la terapia inmunosupresora[1].

Así, el tratamiento a largo plazo con corticoides se acompaña de un gran número de efectos adversos: cardiovasculares (hipertensión, ateroesclerosis), metabólicos (DM, hiperlipemia, obesidad), gastrointestinales (úlcera péptica), musculoesqueléticos (osteoporosis, miopatías), dermatológicos, oftalmológicos, psquiátricos (labilidad emocional, psicosis). Muchos de ellos, como la hipertensión, diabetes e hiperlipemia, están relacionados con el desarrollo de enfermedad vascular del injerto (EVI, rechazo crónico)[1].

Teniendo en cuenta estos aspectos, algunos autores proponen la disminución gradual y/o retirada de corticoides del régimen inmunosupresor con resultados contradictorios[1-4]. En pacientes que suspendieron la terapia con corticoides al cabo de un año del TC, a pesar de una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo, se observó un aumento de la supervivencia a largo plazo con una menor frecuencia de neoplasias e infecciones y sin aumentar el riego de enfermedad coronaria postrasplante[2]. En otras series se encontró una disminución de los efectos adversos óseos (menor número de fracturas y osteoporosis) en el grupo de pacientes con régimen inmunosupresor libre de esteroides, pero no se encontraron diferencias respecto a los pacientes con triple terapia, en materia de alteraciones del perfil lipídico, HTA y ganancia de peso[1].

Aunque los resultados de los distintos estudios no son homogéneos, la retirada progresiva y suspensión de corticoides del régimen inmunosupresor es posible y segura en pacientes identificados como "inmunológicamente privilegiados", por haber tenido una menor incidencia de rechazo y una mejor tolerancia del injerto[2,3]. Resultaría interesante poder identificar estos pacientes aunque hoy en día no existen criterios fiables. De hecho, según los datos del Registro Internacional de la ISHLT, más del 60% de los pacientes reciben esteroides a largo plazo como parte de la triple terapia[6].

En este caso, debido a la presencia de comorbilidades (HTA, hiperglucemia) y a la ausencia de episodios de rechazo previos, se suspendió el tratamiento con corticoides 6 años después del trasplante. Se administró una pauta descendente de prednisona durante 10 días, al cabo de los cuales se retiraron completamente. 9 meses después el paciente ingresó de urgencia con síntomas de insuficiencia cardiaca. Dado que no había presentado hasta el momento ningún episodio de rechazo, este evento podría estar relacionado con la suspensión de corticoides en los meses anteriores.

Las concentraciones en sangre de IS al ingreso eran inferiores al rango terapéutico; lo que también pudo contribuir a desencadenar el episodio de rechazo y por lo que se aumentaron las dosis de FK y MMF (tabla 4). La monitoriza-

ción de MMF como método de control de eficacia y seguridad sigue siendo motivo de controversia. El parámetro recomendado y que mejor se correlaciona con la probabilidad de rechazo es el AUC, sin embargo su utilización para el seguimiento clínico es logísticamente difícil. La monitorización se puede realizar también mediante la determinación de una concentración puntual; sin embargo, la Cmin no se correlaciona bien con el AUC, posiblemente por ser un fármaco que sufre circulación enterohepática. Algunos estudios han demostrado una mejor correlación entre el AUC y concentraciones obtenidas a distintos tiempos (C_2, C_4, C_6 y C_8). También se ha visto que el inhibidor de la calcineurina (CsA y FK) empleado en combinación con MMF, afecta también a la correlación con el AUC. Son necesarios nuevos estudios para determinar los tiempos más idóneos para la monitorización de MMF en combinación con FK y establecer rangos terapéuticos[5]. Teniendo en cuenta estas cuestiones, que las concentraciones sanguíneas de FK se encuentran dentro del rango terapéutico y que los resultados de la BEM revelan que el episodio de rechazo se encontraba controlado, el octavo día de ingreso no se siguió aumentando la dosis de MMF (concentraciones sanguíneas en el límite inferior del rango terapéutico). Así, se intentó evitar la aparición de efectos adversos relacionados con la administración de MMF (intolerancia digestiva, nefrotoxicidad).

	DÍA 1	DÍA 6	DÍA 8	DÍA 11
TACROLIMUS				
Dosis	0,5-0-1 mg	1,5-0-2 mg	=	=
Concentraciones sanguíneas (5-15 ng/ml)	5,5	6,20	6,20	7,5
MICOFENOLATO				
Dosis	750 mg/12 h	1 g/12 h	=	=
Concentraciones sanguíneas (2-4 µcg/ml)	1,6	-	1,9	-

Tabla 4. Modificación de dosis de IS en función de sus concentraciones sanguíneas.

El tratamiento del rechazo agudo del injerto cardiaco depende de la gravedad histológica y de la existencia de compromiso hemodinámico. El tratamiento del rechazo agudo de grados 1 y 2 sin compromiso hemodinámico consiste en ajustar las dosis de la terapia inmunosupresora de mantenimiento. No se tratan con corticoides, ya que no está claro su efecto beneficioso. Si el grado de rechazo es mayor de 2 o existe compromiso hemodinámico, el tratamiento incluye dosis elevadas de corticoides: metilprednisolona intravenosa 500-1.000 mg/24 h durante 3 días o corticoides orales (prednisona 1 mg/kg/24 h, deflazacort 1,5 mg/kg/24 h) durante 3 días con posterior descenso progresivo[1]. Con el fin de reducir los efectos adversos de dosis altas de corticoides, se ha descrito la utilización de dosis más bajas con la misma efectividad (250-500 mg/24 h)[1,4]. Aproximadamente el 80% de los pacientes responden al tratamiento con esteroides[1]. En el caso de episodios de rechazo más graves (grados 3B o 4), recurrente o resistente a la terapia con corticoides, el tratamiento consiste en dosis elevadas de esteroides asociadas a anticuerpos poli-monoclonales o la modificación del régimen inmunosupresor.

En el caso que nos ocupa, la BEM reveló un rechazo celular agudo-moderado grado 3A según la clasificación ISHLT sin compromiso hemodinámico. El tratamiento consistió en dosis

altas de corticoides intravenosos (1 g de metilprednisolona el primer día seguida de dos dosis de 500 mg iv./24 h) y continuó con corticoides orales (prednisona 15 mg/24 h). Como resultado de este evento, el paciente continuó con tratamiento con corticoides al alta como parte de la triple terapia.

Una de las complicaciones más importantes en los pacientes receptores de TC además del rechazo del injerto y las neoplasias son las infecciones: bacterianas, víricas (principalmente CMV), fúngicas y oportunistas (*Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus neoformans*, *Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis*). Por ello no sólo es importante el diagnóstico y tratamiento precoz, sino también la prevención de estas complicaciones. En nuestro caso, debido a la inmunosupresión y al inicio de tratamiento con corticoides como factores de riesgo de neumonía por patógenos oportunistas, se inició profilaxis con cotrimoxazol. Los resultados negativos de la antigenemia y cultivo para CMV descartaron el inició tratamiento con ganciclovir iv.

Infección urinaria: El paciente ingresa con sospecha clínica de infección urinaria y comienza tratamiento antibiótico empírico. Teniendo en cuenta que estamos ante un paciente inmunodeprimido, es importante el inicio precoz de la antibioterapia; en este caso con levofloxacino (quinolona cuyo espectro antibacteriano incluye patógenos habitualmente presentes en la orina).

DM: Se diagnosticó una DM *de novo* postrasplante relacionada con fármacos. Previamente al ingreso y relacionado con el tratamiento a largo plazo con corticoides y FK, el paciente ya presentaba valores elevados de glucosa en sangre. Durante la estancia hospitalaria se controló la glucemia y se corrigió la hiperglucemia con insulina subcutánea. Sin embargo, tras la terapia con dosis altas de esteroides como tratamiento del episodio de rechazo agudo, se descompensó la glucemia y se inició tratamiento con insulina.

HTA: El paciente presentaba como comorbilidad HTA refractaria al tratamiento. Al ingreso estaba a tratamiento con varios medicamentos: losartán, hidroclorotiazida, diltiazem (además por su efecto protector contra la EVI) y doxazosina. Durante su estancia hospitalaria se controló la TA, manteniéndose en valores normales: TA sistólica de 125 mmHg y diastólica de 80 mmHg; y se ajustó el tratamiento antihipertensivo: doxazosina, enalaprilo y furosemida.

IRC: El paciente presentaba una IRC leve que fue la causa de modificar el tratamiento inmunosupresor evitando medicamentos más nefrotóxicos (AZA). La función renal se deterioró ligeramente durante el ingreso, aumentando los valores de creatinina y urea hasta el alta. Este empeoramiento se puede relacionar con el aumento de dosis de FK, por su conocida nefrotoxicidad. Con la recuperación de la función del injerto, se pueden reducir las dosis de FK con el objetivo de disminuir el daño renal.

Plan de atención farmacéutica

Soporte nutricional

La alimentación es fundamental en el paciente trasplantado cardiaco, sobre todo cuando se presentan otras comorbilidades como DM, HTA o alteraciones del perfil lipídico, que en muchas ocasiones están relacionadas con el tratamiento inmunosupresor. Así, se establecen algunas recomendaciones dietéticas: evitar sobrepeso y realizar ejercicio físico moderado de forma regular; reducir el aporte proteico para evitar la progresión de la IRC; dieta hipolipemiante; aporte de hidratos de carbono complejos de absorción lenta; aporte adecuado de fibra, restricción de alimentos ricos en potasio y restricción de la ingesta de sal (tabla 5).

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado.	Revisar la indicación de FK y MMF en el tratamiento de la profilaxis de rechazo en TC.	En esta indicación, MMF está autorizado en combinación con CsA y corticoides. La asociación co FK se tramitó vía uso compasivo.
Efectividad de la terapia inmunosupresora.	Monitorización farmacológica: determinación de concentraciones sanguíneas de MMF y FK en el Servicio de Farmacia mediante tecnología de enzimainmunoensayo de micropartículas.	Ante los valores obtenidos inferiores al rango terapéutico se recomendó aumentar las dosis de ambos IS.
Insuficiencia orgánica Función renal (FR).	Seguimiento de los valores de creatinina, revisando aquellos fármacos que requieran ajustes de dosis. Levofloxacino: El empeoramiento de la FR (creatinina =1,36 mg/dl y urea =67 mg/dl) disminuye la eliminación y su vida media.	Proponer ajuste de dosis de levofloxacino, pautado inicialmente 500 mg iv./12 h y después 500 mg/24 h.
Interacciones farmacológicas.	Revisar posibles interacciones de los medicamentos que se metabolizan a través del citocromo P450 (FK). Se ha descrito aumento de las concentraciones sanguíneas y potenciación de la nefro y neurotoxicidad de FK durante tratamiento concomitante con cotrimoxazol.	Se recomendó una monitorización más frecuente de las concentraciones sanguíneas de FK después del alta.
Reacciones adversas reales y potenciales.	Seguimiento de parámetros bioquímicos que podrían sufrir alteraciones por el tratamiento farmacológico: – Calcio, magnesio, potasio y sodio (IS, IECAS y corticoides pueden producir alteraciones de estos iones). – Triglicéridos y colesterol (hiperlipemia por IS). – Controles hematológicos (mielotoxicidad de MMF). – Creatinina y urea (nefrotoxicidad de FK).	Informar al médico prescriptor. Comunicar la reacción adversa al centro de farmacovigilancia.
Administración.	Pravastatina:administrar independientemente de la ingesta de alimentos. Se recomienda su administración al acostarse.	Informar al personal de enfermería y al paciente al alta.

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica.

Programas de educación sanitaria (estrategias de adherencia)

El paciente acude con regularidad a la consulta de atención farmacéutica para recoger su tratamiento (MMF y FK), ya que se trata de una indicación no autorizada tramitada vía uso compasivo. Con estas visitas periódicas al servicio de farmacia, se pretende reforzar la información recibida y resolver las dudas que se puedan plantear.

Las determinaciones de control de las concentraciones sanguíneas de FK y MMF, permiten una intervención rápida en el ajuste de dosis de IS. Esto es importante, ya que tanto un cumplimiento incorrecto del tratamiento como posibles interacciones pueden provocar la aparición de un posible rechazo debido a concentraciones sanguíneas subterapéuticas o reacciones adversas producidas por concentraciones tóxicas.

Información al alta sobre medicamentos

MMF y FK: Se administran por vía oral, dos veces al día, 1 h antes o 2 h después de la ingesta de alimentos. Se deberá espaciar la administración de antiácidos (omeprazol) al menos 1 h. Las cápsulas de FK deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blister.

Prednisona: Se administra por vo., con alimentos para minimizar la irritación gastrointestinal y en una sola toma, preferentemente por la

mañana para mantener un ritmo circadiano similar al fisiológico. Su administración no debe coincidir con la administración de antiácidos que reducen su absorción.

Furosemida: Se toma dos veces al día con alimentos para minimizar la irritación gástrica. Sucrafalto disminuye su absorción, por lo que no deben ser administrados con un intervalo menor de 2 h.

Insulina lenta: Debe conservarse entre 2-8 °C. Como el inicio de acción es lento, debe aplicarse por lo menos 30 min antes de las comidas. Administrar sc., rotando los puntos de administración.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Mueller XM. Drug Immunosupression Therapy for Adults Heart Transplantation. Part 2: Clinical Applications and Results. Ann Thorac Surg. 2004; 77:363-71.

2. Rosenbaum DH, Adams BC, Mitchell JD *et al*. Effects of Early Steroid Withdrawal After Heart Transplantation. Ann Thorac Surg. 2006; 82:637-44.

3. Felkel TO, Smith AL, Reichenspurner HC *et al*. Survival and Incidence of Acute Rejection in Heart Transplant Recipients Undergoing Successful Withdrawal From Steroid Therapy. J Heart Lung Transplant. 2002; 21(5):530-9.

4. Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR *et al*. Immunosuppression:practice and trends. Am J Transplant. 2004; 4 Suppl 9:38-53.

5. Mardigyan V, Giannetti N, Cecere R *et al*. Best single time points to predict the area-under-the-curve in long-term heart transplant patients taking mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine or tacrolimus. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(10):1614-8.

6. Taylor D, Edwards L, Boucek M *et al*. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report 2006. J Heart Lung Transplant. 2006; 25:869-79.

Manejo postoperatorio del trasplante cardiaco

Nélida Barrueco Fernández y Raquel García Sánchez.
Coordinadora: Esther Durán García.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 5 meses de edad, nacido a término, con peso adecuado para la edad gestacional y sin antecedentes familiares de importancia. Diagnosticado de miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular severa de causa cardiaca al nacimiento, es ingresado en UCI neonatal y es incluido en lista de espera de trasplante cardiaco. Examen pretrasplante: peso 5 kg; frecuencia cardiaca (FC): 122 latidos por minuto (lpm); Saturación de oxígeno O_2 (Sat O_2): 100%; Tensión Arterial (TA) 70/45; soplo sistólico III/VI; anticuerpos-Citomegalovirus (CMV) negativos. Recibe trasplante cardiaco de donador multiorgánico CMV positivo y portador de infección *Streptococcus pneumoniae*. Tras la cirugía el paciente ingresa en la UCI pediátrica.

Historia farmacoterapéutica y evolución clínica

Control hemodinámico

El paciente es tratado inicialmente con dopamina, dobutamina, isoprenalina, nitroprusiato y furosemida. Las dosis van variando según la respuesta y evolución, permaneciendo estable hasta el día 7 postrasplante cuando inicia extrasístoles ventriculares y arritmia (taquicardia auricular o fibrilofluter) con conducción aberrante. Se inicia entonces tratamiento con amiodarona. Al no obtener la respuesta buscada, se decide cambiar a propranolol, con el que tampoco se consigue estabilizar al paciente. Finalmente, se consigue control de las arritmias con flecainida, manteniéndose ritmo sinusal hasta el alta con frecuencias cardiacas entre 110-130 lpm. Se produce un aumento de la tensión arterial comenzando tratamiento con captoprilo, manteniéndose los valores de tensión arterial entre 85-90/45-60 mmHg.

Sedación-analgesia

Recibe perfusión inicial de fentanilo, midazolam y vecuronio, que se van disminuyendo según la evolución del paciente. El día 4 postrasplante empieza tratamiento oral con metadona, clonidina y clorazepato. La dosis de todos ellos se va reduciendo hasta suspensión.

Control del rechazo: terapia inmunosupresora

Previo al trasplante, el paciente recibe la siguiente terapia inmunosupresora: metilpredniso-

lona a dosis altas (10 mg/kg), azatioprina (2 mg/kg) y terapia de inducción con el anticuerpo monoclonal basiliximab (12 mg/m^2 antes y día 4 postrasplante). Posteriormente, una triple terapia inmunosupresora con metilprednisolona, ciclosporina A (CsA) y azatioprina. El día 7 postrasplante se sospecha de un rechazo al aparecer extrasístoles ventriculares por lo que se incrementa la dosis de metilprednisolona a 10 mg/kg/24 h manteniéndose durante 5 días. Es necesario disminuir la dosis de azatioprina a 1 mg/kg/24 h debido a que el paciente desarrolla neutropenia, con esta nueva dosis se recuperan los valores normales en menos de 15 días. El día 2 postrasplante se inicia tratamiento con CsA a dosis 5 mg/kg/12 h. Se monitorizan los niveles de CsA y se ajusta la dosis a administrar según éstos (figura 1), destaca el nivel bajo de CsA que el paciente presenta el día 8 postrasplante que obliga a aumentar la dosis a 9 mg/kg/12 h. Aunque las variaciones en los niveles de CsA al principio del tratamiento sean grandes, al alta se consiguen mantener dentro del rango terapéutico.

Control de la infección: profilaxis

El paciente recibe profilaxis antiviral, antifúngica, antibacteriana y antiprotozoaria. Las antigenemias para CMV se mantienen negativas durante todo el ingreso y tampoco desarrolla otras infecciones.

Evolución

En el examen físico postrasplante destaca: soplo sistólico II/IV, TA 93/65, FC 160 lpm, Sat O_2 98%, tórax abierto, intubación nasotraqueal.

La evolución a nivel hemodinámico, infeccioso e inmunosupresor se ha comentado anteriormente. A nivel renal hay que destacar que se mantuvo una diuresis adecuada (por encima de 1 ml/kg/h) con la administración de furosemida. La función renal se mantuvo conservada durante todo el ingreso, como se puede observar en las analíticas (tabla 2) tanto los valores de cistatina C como de creatinina sérica se mantuvieron dentro de rango. Para valorar el grado de filtración glomerular el mejor marcador es el aclaramiento

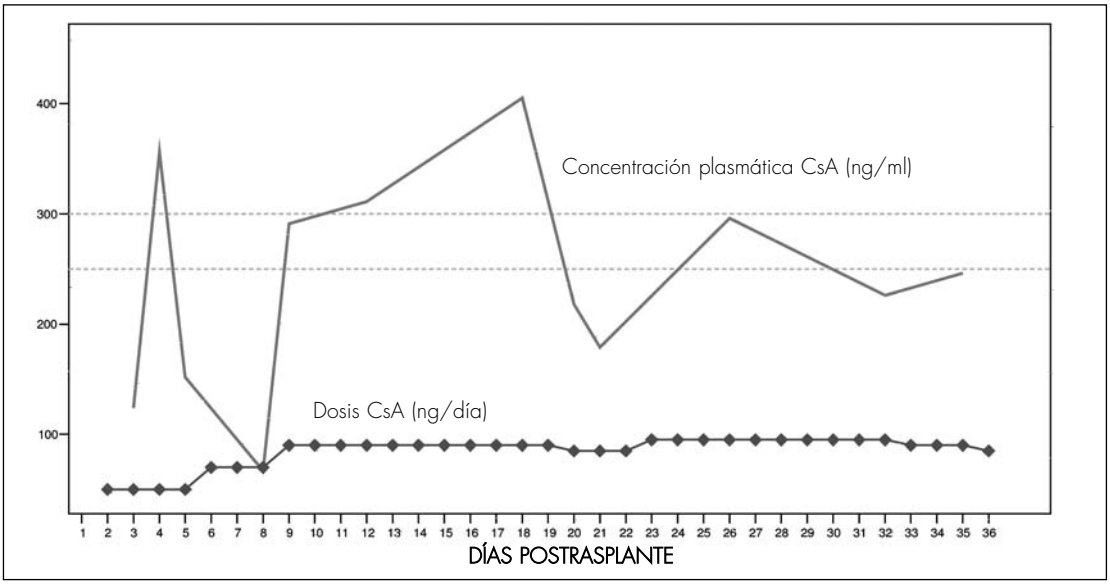


Figura 1. Ciclosporina dosis y concentraciones plasmáticas.

Tratamiento	Días: 0-1	1-2	3-5	6-8	9-15	16-26	27-49	Tratamiento al alta
Control hemodinámico								
Dopamina	10 mcg/kg/min, modificando según respuesta hasta retirada							
Dobutamina	10 mcg/kg/min							
Isoprenalina	0,1 mcg/kg/min							
Nitroprusiato	Dosis inicial: 1 mcg/kg/min, modificando según respuesta hasta retirada							
Furosemida	Dosis inicial: 0,05 mg/kg/h, modificando según respuesta						4 mg/kg/d	
Flecainida*					1,5 mg/kg/h		6 mg/kg/d	Flecainida (6 mg/kg/d)
Captoprilo						0,5 mg/kg/d, incrementos de 0,5 en 0,5		Captoprilo (2,5 mg/kg/d)
Sedación-analgesia								
Fentanilo	Dosis inicial: 2 mcg/kg/h, modificando según respuesta hasta retirada							
Midazolam	Las dosis varían según respuesta hasta retirada							
Vecuronio	0,15 mg/kg/h							
Metadona			Dosis inicial: 0,5 mg/kg/d, se va disminuyendo hasta retirada					
Clorazepato			Dosis inicial: 0,75 mg/kg/d, se va disminuyendo hasta retirada					
Clonidina			Dosis inicial: 3 mcg/kg/d, se va disminuyendo hasta retirada					
*Control del rechazo***								
Metilprednisolo	1 mg/kg/d			10 mg/kg/d	1 mg/kg/d		1 mg/kg/d	Metilprednisolona (0,8 mg/kg/d)
Azatioprina	2 mg/kg/d					1 mg/kg/d	1 mg/kg/d	Azatioprina (1 mg/kg/d)
Ciclosporina		Dosis según concentraciones plasmáticas ver figura 1						Ciclosporina 40 mg/12 h
Control de la infección								
Ganciclovir	5 mg/kg/12 h						15 mg/kg/d	Valganciclovir (15 mg/kg/d)
Cefotaxima	200 mg/kg/d							
Teicoplanina	10 mg/kg/12h x 3 dosis y después 10 mg/kg/d							
Cotrimoxazol	2,5 ml/12 h v,s,d						3,5 ml/12 h v,s,d	Cotrimoxazol 3,5 ml/12 h v,s,d
Nistatina	200.000 u/8 h, enjuagues bucales							Nistatina 200.000 u/8 h
Ig-antiCMV	Dosis inicial 150 mg/kg/dosis, posteriormente 100 mg/kg/dosis a las semanas 2,4,6,8,12,16 postrasplante.							
Protección gástrica								
Ranitidina	6 mg/kg/d						4 mg/kg/d	Ranitidina (10 mg/12 h)
	iv.	vo.						

* Se inicia tras tratamiento fallido con amiodarona y propranolol. ** También se administra basiliximab (12 mg/m^2) antes del trasplante y el día 4 postrasplante. iv.: vía intravenosa vo.: vía oral

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica

DÍAS POSTRASPLANTE	0	1	4	8	13	18	26	32	45	50
Bioquímica										
Glucosa (60-105 mg/dl)	238	72	92	98	72	73	74	71	67	70
Urea (4-15 mg/dl)	20	29	12	16	34	23	27	29	29	34
Creatinina (≤0,6 mg/dl)	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2
Ácido úrico (2,0-6 mg/dl)	3,7	3	1,5	2,3	3,6	3,8	4	3,4	3,5	3,8
Bilirrubina total (0-1,5 mg/dl)	2,0	1,1	3,2	3,8	1	1	1	0,7	0,8	0,6
AST (GOT) (18-74 UI/l)	367	157	26	25	24	19	19	23	22	28
ALT (GPT) (8-36 UI/l)	38	54	37	31	31	15	14	13	13	19
FA (85-400 UI/l)	87	90	115	127	142	149	167	214	240	192
Sodio (130-145 mEq/l)	145	132	132	134	135	136	136	-	-	136
Potasio (3,7-5,6 mEq/l)	3,9	4,4	**2,9**	**3,6**	4,3	4	4	-	-	5,6
Colesterol (65-175 mg/dl)	54	89	130	151	218	160	141	171	147	166
TG (0-171 mg/dl)	66	62	190	238	513	336	318	353	355	204
Hemograma										
Hematíes (3,1-4,3 x 10^6/mm^3)	4,0	4,4	4,3	3,9	3,8	4,2	4,8	4,1	4,3	4
Hb (10-13 g/dl)	12,1	13,3	12,8	12,1	11,8	13	12,7	12,6	13,4	12,6
Hematocrito (29-42)	36,2	39,7	38,8	36,4	36,6	40,5	38,7	38,4	39,5	37,2
Plaquetas (3-7 x 10^5/mm^3)	**270**	**269**	**267**	539	680	320	307	421	340	38,8
Leucocitos (6-17,5 x 10^3/mm^3)	11,2	12,2	8	8,5	8,3	**3,6**	**2,9**	**5,5**	7,1	8,1
Granulocitos (40-80%)	80	76	60,4	47	45,3	47,1	**38,8**	42,1	34,3	50
Proteinas										
BNP (pg/ml)	**2702**		**820**	**956**	**294**	**114**				**28,48**
Cistatina C (<1,2 mg/l)	0,91	0,90	0,77	0,95	1,14	1,01				
En negrita se resaltan los parámetros fuera de rango más significativos.										

Tabla 2. Valores analíticos.

de creatinina, determinada en orina de 24 h. En el caso de la población pediátrica la cistatina C (inhibidor de la cisteina proteasa) se presenta como mejor marcador porque, a diferencia de la creatinina, no se ve afectada por los cambios de masa muscular y peso[1].

El día 1 postrasplante el paciente presenta neumotórax bilateral y atelectasia en pulmón derecho, se coloca drenaje pleural izquierdo y se instaura una mezcla de O_2 y aire humidificado a alto flujo que se mantiene hasta el día 43 postrasplante. Se produce la extubación el día 14 postrasplante. Se utilizó nitroprusiato intravenoso y oxido nítrico inhalado para disminuir la presión arterial pulmonar y la poscarga.

Para mantener los niveles de hemoglobina, hematocrito y plaquetas, el paciente necesita transfusión de concentrado de hematíes en dos ocasiones y un concentrado de plaquetas.

Inicialmente en dieta absoluta, el paciente inicia nutrición enteral a las 24 h por sonda transpilórica posteriormente nasogástrica y finalmente, por vía oral. El paciente tiene tendencia, durante los primeros días, a la hiponatremia e hipopotasemia que se controlan modificando los aportes de estos iones en la nutrición enteral.

Finalmente, hay que destacar el parámetro analítico péptido natriurético cerebral (BNP), marcador de daño cardiaco que se eleva de forma precoz y proporcional al grado de insuficiencia cardiaca. Se presenta como un buen marcador en niños trasplantados de corazón, teniendo un valor predictivo negativo alto para excluir patología cardiaca[2]. Los valores anómalos al inicio del trasplante van disminuyendo hasta llegar a un valor al alta próximo al valor normal.

Resolución

Después de 26 días en cuidados intensivos es trasladado a la planta de cardiología pediátrica, donde permanece hasta el alta (50 días después del trasplante). Su seguimiento se realizará en la consulta de cardiología pediátrica.

2. DISCUSIÓN

Control hemodinámico

En el postoperatorio inmediato del trasplante cardiaco un punto clave es mantener una adecuada función hemodinámica. Debido a la técnica quirúrgica el corazón trasplantado se caracteriza por ser un corazón denervado con una fisiología específica que va a influir en el tratamiento farmacológico utilizado. La contractilidad y función del nodo sinusal están temporalmente dañadas y, frecuentemente, existe disfunción ventricular derecha e izquierda con altas presiones de llenado. Existe pérdida del tono vagal por lo que aquellos fármacos que actúan a través del sistema parasimpático son ineficaces. Sin embargo, la respuesta del corazón al sistema adrenérgico está intacto, por lo que el efecto de fármacos que actúan directamente sobre receptores del tejido cardiaco (ej: isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dobutamina, ß-bloqueantes) es normal. Durante los primeros días postrasplante el corazón es especialmente sensible a los ß-agonistas, como isoprenalina o dobutamina, debido a una regulación al alta de los receptores ß-adrenérgicos. La combinación de estos agentes cronotrópicos e inotrópicos se basa en los parámetros hemodinámicos, los cuales son continuamente monitorizados. En nuestro paciente se utilizó isoprenalina para mantener una frecuencia cardiaca entre 110-130 latidos por minuto y de este modo maximizar el gasto cardiaco; y dobutamina que, gracias a su efecto inotrópico, incrementa el gasto cardiaco y reduce la disfunción ventricular izquierda y la resistencia vascular sistémica.

Se estima que el 50% de las complicaciones cardiacas y el 19% de las muertes tempranas se asocia a la disfunción aguda del ventrículo derecho[3], por lo que su prevención y manejo es un punto crítico. En este caso, además del soporte cronotrópico e inotrópico comentado,

para ayudar a prevenir la disfunción ventricular derecha se utilizó nitroprusiato intravenoso y óxido nítrico inhalado que, por sus propiedades vasodilatadoras, disminuyen la presión arterial pulmonar y la poscarga.

También se utilizó dopamina a dosis bajas y diuréticos (furosemida) para mejorar el flujo renal y ayudar a mantener un balance hídrico adecuado.

Una complicación desarrollada en el postraplante fue la aparición de extrasístoles ventriculares y taquicardia auricular o fibriloflutter con conducción aberrante que, tras no responder a amiodarona y propranolol, fueron controladas con flecainida.

El paciente presentó hipertensión arterial (HTA), tratada con captoprilo. La HTA, complicación frecuente en el paciente trasplantado cardiaco, tiene una etiología multifactorial: HTA previa, efecto secundario del tratamiento inmunosupresor, simpacotonia, nefrotoxicidad. Los IECAs junto con el diltiazem son los fármacos más utilizados para tratarla, ya que parece que previenen la enfermedad vascular del injerto[3-5].

Sedación-analgesia[6]

Inmediatamente tras el trasplante cardiaco son necesarios altos niveles de analgesia. Los fármacos más frecuentemente utilizados son los opiodes por vía intravenosa. Además, es necesaria la sedación del paciente para facilitar la ventilación mecánica y los cuidados de enfermería. Para conseguir la sedación y analgesia en este paciente se utilizó la combinación de fentanilo y midazolam por vía intravenosa, frecuente en los protocolos de sedación y analgesia pediátricos (los efectos analgésicos y sedantes del fentanilo se incrementan cuando se combinan con benzodiazepinas). Cuando se utiliza esta combinación es importante monitorizar al paciente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria, ya que se trata de uno de los principales efectos adversos de ambos fármacos y su asociación incrementa el riesgo de desarrollarla. Puesto que el paciente recibió fentanilo y midazolan durante varios días, existía el riesgo de que desarrollara tolerancia y dependencia a los mismos; para minimizar los síntomas del síndrome de retirada se disminuyeron las dosis progresivamente y se administraron opiodes y benziodazepinas de acción prolongada por vía oral (metadona y clorazepato). Una alternativa a la metadona sería el uso de morfina de liberación controlada, pero al tratarse de un paciente pediátrico el ajuste de dosis resulta muy complicado puesto que los comprimidos no pueden ser fraccionados; por lo tanto, en pacientes pediátricos se prefiere la metadona que no presenta dicho problema y que además puede ser formulada como solución por el servicio de farmacia.

El paciente también recibió clonidina que, por sus propiedades α-2 adrenérgicas, es útil para prevenir los síntomas neurovegetativos del síndrome de abstinencia agudo.

Control del rechazo: terapia inmunosupresora[3-5,7]

El objetivo del tratamiento inmunosupresor es prevenir el rechazo del órgano trasplantado; no obstante, un manejo inadecuado que lleve a un exceso de inmunosupresión aumenta el riesgo de infecciones y tumores. Existen diferentes esquemas de inmunosupresión que combinan varios fármacos con el fin de utilizar dosis menores y disminuir efectos tóxicos.

Es importante resaltar que las terapias de inmunosupresión en pacientes pediátricos trasplantados cardiacos no han sido estudiadas en ensayos clínicos randomizados y controlados. No hay consenso en el tratamiento inmunosupresor óptimo, lo que si parece claro es la necesidad de individualizar el tratamiento basándose en las características de cada paciente, como la edad, factores de riesgo, historial de rechazos y perfil de efectos adversos y toxicidad[4].

Dentro del tratamiento inmunosupresor podemos diferenciar la terapia de inducción y la terapia de mantenimiento.

La terapia de inducción es la que se realiza en el momento del trasplante (pre y postrasplante inmediato). Se combinan agentes inmunusupresores clásicos a altas dosis junto con agentes biológicos (anticuerpos poli y monoclonales), con el objetivo de conseguir niveles altos de inmunosupresión en el período de mayor riesgo de rechazo. En este caso se utilizaron dosis altas de metilprednisolona y azatioprina junto con el anticuerpo monoclonal baxilisimab (en régimen de uso compasivo). Actualmente la administración de anticuerpos en la terapia de inducción es controvertida[3,5,7], existen estudios retrospectivos que muestran ventajas e inconvenientes, pero no hay estudios controlados y con suficiente número de pacientes que comparen los diferentes anticuerpos entre sí. Actualmente la terapia de inducción es específica de cada centro y depende de la experiencia y preferencias clínicas. Dentro de sus ventajas podemos destacar que su uso permite retrasar el inicio de los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) previniendo de forma eficaz el rechazo agudo, lo cual es especialmente importante en determinados grupos de pacientes (alto riego de rechazo, insuficiencia renal).

Tras el trasplante se inicia la terapia de mantenimiento. Existen diferentes protocolos de inmunoprofilaxis, siendo el más frecuente en la práctica clínica la triple terapia que combina un corticoide, un inhibidor de la calcineurina (CsA o tacrolimus) y un antimetabolito (azatioprina, micofenolato de mofetilo o micofenolato sódico).

En el momento inicial todos los pacientes reciben corticoides a altas dosis. La tendencia actual es, si no hay signos de rechazo, ir disminuyendo las dosis hasta su retirada completa, ya que parece que una retirada precoz de los corticoides reduce las complicaciones relacionada con los mismos (problemas metabólicos, hipertensión arterial, infecciones, reducción de peso corporal y riesgo de osteoporosis y fracturas óseas…). En este caso debido a la sospecha de rechazo que tuvo lugar el día 7 fue necesario aumentar la dosis de metilprednisolona durante 5 días y posteriormente se continuó con la posología inicial durante todo el ingreso, iniciando reducción de dosis en el momento del alta.

El antimetabolito utilizado fue la azatioprina. Su principal efecto adverso es la mielosupresión, por lo que es necesario realizar hemogramas periódicos. En caso de disminución importante del número de leucocitos se debe ajustar la dosis y se recomienda suspenderla si se alcanzan cifras de granulocitos inferiores a 1.500/mm^3[3,5]. En este paciente fue necesario un ajuste de dosis debido a la aparición de neutropenia, a pesar de que se llegaron a alcanzar valores de granulocitos por debajo de 1.500/mm^3 el paciente evoluciono favorablemente al reducir la dosis azatioprina, recuperándose sin suspender el tratamiento. Las guías más recientes recomiendan en población adulta utilizar como antimetabolito el micofenolato de mofetilo por ser más específico que la azatioprina[3]; en la población pediátrica al existir menos estudios las recomendaciones no son tan claras, no obstante, también existe una tendencia a utilizar el micofenolato de mofetilo como primer agente antimetabolito[4].

Como inhibidor de la calcineurina al paciente se le administró ciclosporina. Es necesario ajustar la dosis según sus niveles plasmáticos. El intervalo terapéutico varía según los centros de trasplante y el período postrasplante. Inicialmente se intentan mantener niveles entre 250-300 ng/ml. Su principal efecto adverso es la nefrotoxicidad, lo que a largo plazo puede obligar a disminuir la dosis o incluso suspender el tratamiento. El inmunosupresor alternativo es el tacrolimus; se ha llevado a cabo un pequeño estudio razomizado (26 niños) en pacientes pediátricos trasplantados comparando ambos fár-

macos, en el cual no se detectaron diferencias entre ambos regimenes inmunosupresores[8].

Nuestro paciente no desarrolló nefrotoxidad, en caso de haberla desarrollado una alternativa de tratamiento hubieran sido los fármacos inmunosupresores antiproliferativos (sirolimus y everolimus). Éstos, además de prevenir el rechazo agudo, retrasan la progresión de la enfermedad coronaria del injerto, principal factor limitante a largo plazo de la vida del corazón trasplantado. Sus principales efectos secundarios son la hipercolestorolemia y la hipetriglicerideмia.

Durante los primeros meses postrasplante una de las principales complicaciones y causas de muerte es el rechazo agudo celular. Es muy importante diagnosticarlo y tratarlo precozmente. Ante la sospecha de rechazo cardiaco se requiere un inicio rápido de tratamiento con corticoides a dosis elevadas durante 3-5 días, acción que se llevó a cabo en este caso como se ha comentado anteriormente. Si además de la sospecha de rechazo hubiera existido compromiso hemodinámico, a los corticoides a altas dosis se asociaría soporte ionotrópico iv. y administración de anticuerpos mono o policlonales[5].

Control de la infección: profilaxis[3-5]

Otra de las principales complicaciones postrasplante es la infección. Este riesgo es mayor durante el primer mes, cuando el tratamiento inmunosupresor es más intenso y el paciente lleva catéteres, sondas, etc., y va disminuyendo coincidiendo con la disminución de la inmunosupresión. Para prevenir las infecciones oportunistas más frecuentes el paciente recibió profilaxis infecciosa durante los primeros meses postrasplante, que consistió en la administración de nistatina vo., para prevenir infecciones fúngicas (*Candida spp*); sulfametoxazol-trimetropin como profilaxis de *Pn. Carinii*; y ganciclovir iv. y valganciclovir vo., junto con gammaglobulinas específicas antiCMV, frente a Citomegalovirus (CMV). La infección por CMV es una de las principales complicaciones que, además, se relaciona con otras infecciones oportunistas y el rechazo del injerto[9], por lo que su prevención es un aspecto importante en el manejo del paciente trasplantado. Existe controversia sobre el tipo de prevención y pautas de antivirales más adecuadas; no obstante, cuando se trata de pacientes de alto riesgo (Donante+/Receptor-), como nuestro caso, existe consenso en que debe recibir profilaxis con ganciclovir y/o valganciclovir durante un periodo variable de 1-6 meses postrasplante[3-5,9]. El beneficio de la administración de inmunoglobulinas antiCMV no está claro y su uso depende del centro; existen estudios retrospectivos que han mostrado su beneficio en trasplantados cardiacos de alto riesgo, siempre en combinación con ganciclovir iv.[9,10]. El tratamiento con ganciclovir iv. e inmunoglobulina antiCMV también sirve como profilaxis frente a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB); dicha infección tras el trasplante es un claro factor de riesgo del desarrollo de enfermedad linfoproliferativa y es especialmente importante en población pediátrica debido a la alta probabilidad de que el receptor sea seronegativo[3-5].

En este caso, debido a que el corazón procedía de un paciente con sepsis por *Streptococcus pneumoniae,* también se realizó profilaxis antibiótica con cefotaxima y teicoplanina.

Plan de atención farmacéutica

El farmacéutico realiza el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes trasplantados con el fin de prevenir, detectar y resolver problemas relacionados con la medicación (PRM). Se deben revisar las indicaciones, la eficacia del tratamiento, la duración, la existencia de indicaciones no tratadas, duplicidades terapéuticas, la dosis prescrita, alergias, las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento o producto medicinal, la aparición de

reacciones adversas, el modo de administración de los medicamentos y la adherencia al tratamiento (tabla 3). El seguimiento farmacoterapéutico durante el ingreso hospitalario está facilitado por el hecho de que está instaurada la prescripción electrónica en todo el hospital materno-infantil y porque los datos de laboratorio, los informes médicos y todas las pruebas complementarias se pueden consultar a través de la intranet del hospital.

En la revisión de las indicaciones hay que tener en cuenta que aquellas que no se adecuen a la ficha técnica de un medicamento deben ser tramitadas como uso compasivo; en este caso se tramitó el basiliximab (aprobado en trasplante renal) y el valganciclovir (aprobado para pacientes mayores de 18 años). Es necesario comprobar que la posología es adecuada tanto en dosis como en duración, que se adapta a la situación clínica del paciente en cada momento (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, edad...) y que los niveles de inmunosupresores están dentro del intervalo terapéutico. En este paciente se detectó un error de dosificación en el proceso de validación de la orden médica, ya que al pasar de ganciclovir iv. a valganciclovir vo. el médico prescriptor mantuvo la misma dosis.

Debido al número tan elevado de medicamentos que recibe el paciente trasplantado y a las graves consecuencias de una falta de eficacia del tratamiento inmunosupresor, es crítico valorar las posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros fármacos, alimentos o productos medicinales. El captopril o y la ciclosporina interaccionan, de tal forma que se aumenta el riesgo de toxicidad renal. El equipo médico fue informado de esta interacción y de la necesidad de vigilar estrechamente la función renal del paciente.

El tratamiento, fundamentalmente el inmunosupresor, puede provocar un gran número de reacciones adversas que pueden condicionar la farmacoterapia. Al realizar el seguimiento del paciente, hay que asegurarse de que se evalúan todos los parámetros que permitan su detección, que se realizan las medidas preventivas necesarias y en el caso de desarrollarse alguna reacción adversa que sea tratada adecuadamente. En este caso el paciente desarrolló una reacción adversa al inmunosupresor azatioprina. Esta reacción adversa se detectó gracias a la realización de controles analíticos periódicos y fue el motivo por el cual hubo que reducir la dosis a administrar. Controles posteriores muestran la recuperación del paciente por lo que se mantiene la misma dosis de azatioprina hasta el alta.

En la población pediátrica la falta de presentaciones comerciales adaptadas al uso en niños obliga a utilizar las mismas presentaciones que en adultos previa dilución o reformulación. La elaboración de fórmulas magistrales o adaptaciones de dosis por parte del servicio de farmacia, facilita la correcta administración y dosificación en esta población. De los principios activos más frecuentemente utilizados en trasplante cardiaco, se revisó la existencia de presentaciones comerciales adaptadas a la población pediátrica y en su ausencia, se revisó la posibilidad de elaborar formas farmacéuticas líquidas, o en su defecto sólidas, adaptadas a esta población.

Las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el seguimiento farmacoterapéutico de este paciente están recogidas en la tabla 3.

Información al alta

La información/educación que recibe el paciente al alta debe ser clara, con lenguaje sencillo, reforzando la información oral con la escrita. Es importante que el paciente conozca la importancia del cumplimiento del tratamiento para evitar la aparición de rechazo y/o infecciones, las reacciones adversas más frecuentes, el modo de administración y conservación de los distintos medicamentos y la necesidad de consultar al médico o farmacéutico antes de

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Indicaciones	Revisar las indicaciones de todos los fármacos y su adecuación a ficha técnica.	Tramitar uso compasivo: - Basiliximab - Valganciclovir
Efectividad terapia	Control de infección: signos y síntomas de infección, antigenemias de CMV y cultivos. Control del rechazo: seguimiento de los niveles de inmunosupresores, signos o síntomas de rechazo. Control hemodinámico: TA, diuresis, FC, FR… Control sedación-analgesia: agitación, insomnio…	
Duración del tratamiento	Evaluar la duración del tratamiento.	
Indicación no tratada	Evaluar la existencia de indicaciones no tratadas.	
Duplicidades terapéuticas	Evaluar la existencia de duplicidades.	
Dosis - Revisar dosis en población pediátrica. - Revisar dosis de inmunosupresores según niveles.	Se detecta un error de dosificación al pasar de ganciclovir a valganciclovir (se mantiene la misma dosis 5 mg/kg/12 h). Seguimiento de los niveles de ciclosporina y la evolución de las dosis.	Se avisa de que la dosis correcta de valganciclovir son 15 mg/kg/24 h.
Insuficiencias orgánicas Función renal Función hepática	Seguimiento de los valores de creatinina y cistatina C en las analíticas. Si se desarrollara IR avisad del ajuste de dosis en caso de ser necesario.	
Interacciones: - Revisar interacciones fármaco-fármaco. - Revisar interacciones fármaco-alimento, producto medicinal.	Existe interacción clínicamente significativa entre ciclosporina y captoprilo (aumento del efecto nefrotóxico de la ciclosporina). Revisar interacciones fármaco-alimento o producto medicinal.	Se avisa de la interacción al equipo médico, recomendando monitorizar estrechamente la función renal.
Reacciones adversas reales o potenciales	RAM reales: se detecta la disminución del valor de leucocitos por azatioprina por lo que se disminuye la dosis. Posteriormente se recuperar las cifras de leucocitos. RAM potenciales: seguimiento de la función renal y otras RAM de ciclosporina y del resto del tratamiento. Comunicación de RAM.	Seguimiento de los niveles de leucocitos y de la dosis de azatioprina, para ver si se recuperan niveles o por el contrario siguen bajando y se hace necesario suspender el tratamiento.
Administración Adecuación de vía y modo de administración, estabilidades, compatibilidades	Elaboración de fórmulas magistrales o adaptaciones de dosis para asegurar una correcta administración por vo. en pediatría.	Elaborar fórmulas magistrales/adaptaciones de dosis: Valganciclovir, furosemida, ranitidina, flecainida, metadona, clonidina, captoprilo, azatioprina.
Adherencia al tratamiento		Información al alta del paciente.

Tabla 3. Intervenciones famacéuticas durante el seguimiento farmacoterapéutico.

administrar otros medicamentos o productos medicinales.

En este caso se entrega un tríptico informativo específico para cada inmunosupresor y una tabla horaria de administración de la medicación, con las observaciones a tener en cuenta con cada uno de ellos. En este tríptico se incluyen los siguientes aspectos: cómo tomar la medicación, cómo guardar la medicación, qué hacer si se olvida una dosis, situaciones en las que se debe informar al médico, advertencias generales y efectos adversos más frecuentes.

Todas las intervenciones realizadas se registran para posteriormente poder cuantificar y evaluar la actividad del farmacéutico.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W *et al.* Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. Clin Biochem. 2005; 38(1):1-8.

2. Claudius I, Lan YT, Chang RK *et al.* Usefulness of B-type natriuretic peptide as a noninvasive screening tool for cardiac allograft pathology in pediatric heart transplant recipients. Am J Cardiol. 2003; 92(11):1368-70.

3. Ross H, Hendry P, Dipchand A *et al.* 2001 Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference on cardiac transplantation. Can J Cardiol. 2003; 19(6):620-54.

4. Dipchand A, Cecere R, Delgado D *et al.* Canadian Consensus on Paediatric and Adult Congenital Heart Transplantation 2004. Disponible en: *www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2004_Paed.pdf.*

5. Camino M, Maroto E, Greco R. Trasplante cardiaco pediátrico. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en cardiología pediátrica. Disponible en: *http://www.secardioped.org* [consultado: 30 de enero de 07].

6. Mace SE, Barata IA, Cravero JP *et al.* Clinical policy: evidence-based approach to pharmacologic agents used in pediatric sedation and analgesia in the emergency department. J Pediatr Surg. 2004; 39(10):1472-84.

7. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo MG *et al.* Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology. Cardiac and heart-lung transplants. Rev Esp Cardiol. 1999; 52(10): 821-39.

8. Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, McCrindle BW *et al.* Randomized clinical trial of tacrolimus- vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(2):190-4.

9. Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de consenso GESITRA-SEIMC sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23(7):424-37. Disponible en: *http://www.seimc.org/grupos/gesitra/fuentes/dyc105.doc.* [consultado: 30 de enero de 2007].

10. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J *et al.* Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. Am J Transplant. 2005; 5(2):218-27. Erratum in: Am J Transplant. 2005; 5(3):635.

Infarto agudo de miocardio con elevación de ST: fibrinolisis y angioplastia

Lucía Cid Conde y Angelina Gómez Seijo.
Coordinador: Juan Jesús Varela Correa.

Complexo Hospitalario de Ourense. Ourense.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 75 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y dislipemia como factores de riesgo cardiovascular, que acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de dolor torácico opresivo, de 3 horas de evolución, irradiado a hombros y miembro superior izquierdo y acompañado de sudoración profusa. Se le administraron dos dosis de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual cada 5 min, sin controlar el dolor. Ingresa en la Unidad de Coronarias del Servicio de Medicina Intensiva. En la exploración física presenta: TA 130/70 mmHg, FC 60 lpm, eupnéica con saturación de oxígeno (Sat O_2) en torno al 99% con gafas nasales a 3 lpm, sin ingurgitación yugular y con latido carotídeo simétrico. En la auscultación cardiopulmonar los tonos eran rítmicos, sin soplos y el murmullo vesicular conservado. A nivel abdominal no presenta alteraciones ni edemas en miembros inferiores. En el electrocardiograma (ECG) se observa ritmo sinusal a 60 lpm, extrasístoles ventriculares aisladas, con ascenso del segmento ST de V1 a V3 y descenso de ST en DII, DIII, aVF (fig. 1). La radiografía de tórax y la analítica al ingreso fueron normales. La primera determinación de los marcadores de daño miocárdico -CPK y troponina I- fue de 127 UI/l y de 0,53 ng/ml respectivamente. Se alcanzaron valores máximos de CPK de 2.238 UI/l y troponina I de 345,8 ng/ml en su evolución. Se la diagnostica de infarto agudo de miocardio (IAM) antero-septal y situación hemodinámica Killip I.

Ante la persistencia de dolor y sin existir contraindicaciones para fibrinolisis se administra en 10 segundos tenecteplasa 7.000 UI (35 mg) correspondiente a 7 ml de la solución reconstituida. Al tratamiento fibrinolítico se añade antiagregación y anticoagulación coadyuvante con ácido acetilsalicílico (AAS), pautando dosis inicial de 300 mg seguida de 100 mg/24 h y enoxaparina 30 mg en bolo intravenoso (iv.), previo a la administración del fibrinolítico, para continuar después con 60 mg vía subcutánea (sc.) cada 12 h. Se administra también nitroglicerina en perfusión iv. continua (50 mg en 250 ml de suero glucosado al 5%) a 3-5 ml/h durante 24 h y se analgesia con cloruro mórfico 3 a 5 mg iv. cada 10 min (tabla 1).

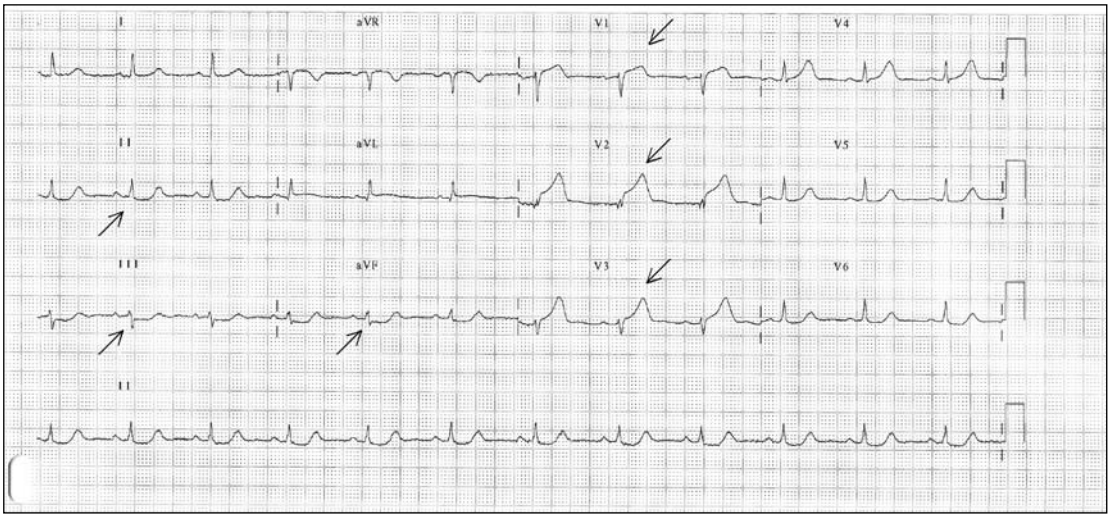


Figura 1. ECG en el que se aprecia supradesnivelación del segmento ST de V1 a V3 y descenso del segmento ST en DII, DIII y aVF.

La paciente evoluciona de forma favorable, manteniéndose estable y asintomática en las dos horas posteriores a la fibrinolisis. Después refiere de nuevo dolor con nueva reelevación del segmento ST según datos ECG. Ante la ausencia de mejoría con tratamiento farmacológico se decide ejecución de angioplastia de rescate. Se trata la lesión mediante implante de dos stents recubiertos de paclitaxel; tras implantarlo se produce episodio de *no-reflow* (perfusión subóptima a pesar de una permeabilidad óptima) que se recupera con la administración de nitroglicerina intracoronaria y colocación de otro stent a ese nivel (fig. 2). Entre ambos stent aparece imagen angiográfica compatible con trombo y se decide dejar perfusión iv. de abciximab. Se mantiene tratamiento con doble antiagregación (AAS 100 mg/24 h y clopidogrel 75 mg/24 h), anticoagulación (enoxaparina 40 mg sc./24 h), ß-bloqueante (carvedilol 6,25 mg/12 h) e hipolipemiante (simvastatina 10 mg/24 h). La paciente se mantiene hemodinámicamente estable y asintomática. Ante la evolución favorable es dada de alta a los 8 días tras el ingreso. Como tratamiento al alta: AAS 100 mg/24 h, clopidogrel 75 mg/24 h, carvedilol 6,25 mg/12 h, simvastatina 10 mg/24 h, omeprazol 20 mg/24 h y nitroglicerina spray una pulsación bajo la lengua si tiene dolor torácico y con control de los factores de riesgo cardiovascular.

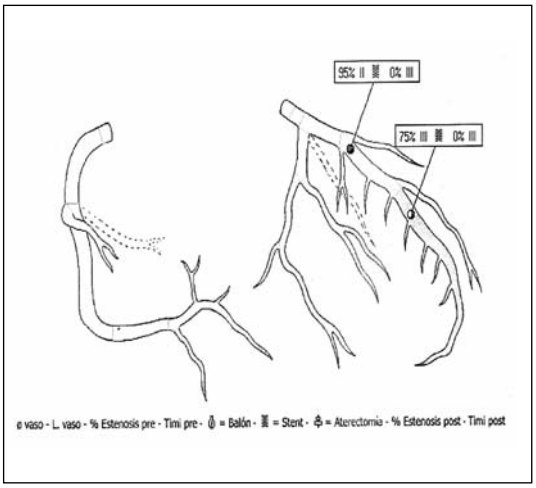


Figura 2. Angioplastia

HOJA DE REGISTRO FARMACOLÓGICO

- Diagnóstico: IAM antero-septal Killip I
- Factores de riesgo: HTA y dislipemia
- Peso: 65 kg Talla: 160 cm

Medicación ingreso
- Torasemida 5 mg
- Simvastatina 10 mg
- Lorazepam 5 mg

FÁRMACOS	URGENCIAS	INGRESO	DÍA +1	+4	+6	+8 (ALTA)
Nitroglicerina spray 0,4 mg sublingual	X					
AAS 300 mg comp	X					
AAS 100 mg comp		X	X	X	X	X
Tenecteplase vial 7.000 UI (35 mg)		X				
Enoxaparina 30 mg bolo iv.		X				
Enoxaparina 60 mg sc./12 h			X			
Enoxaparina 40 mg sc./24 h				X	X	
Nitroglicerina 50 mg perfusión		X	X			
Cloruro mórfico 2-4 mg iv.	X	X				
Clopidogrel 75 mg comp			X	X	X	X
Carvedilol 6,25 mg comp/12 h			X	X	X	X
Simvastatina 10 mg comp/24 h			X	X	X	X
Omeprazol 40 mg iv. 1er día d.s. vo.		X	X	X	X	X

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

El IAM es el resultado de la oclusión trombótica súbita que se produce por la ruptura o ulceración de una placa aterosclerótica en el interior de una arteria coronaria, con la subsiguiente liberación del contenido lipídico dentro de la luz del vaso coronario y la adhesión de plaquetas al subendotelio.

El diagnóstico se establece cuando existe clínica de dolor, de características coronarias de duración superior a 20 min y, si la trombosis produce una oclusión completa del vaso, habitualmente se manifiesta en el ECG con elevación del segmento ST.

Los pacientes con IAM son catalogados clínicamente en subgrupos de alto o bajo riesgo según la clasificación de Killip y Kimball (tabla 2).

La finalidad del tratamiento del IAM con elevación del segmento ST es la disminución de la morbimortalidad a corto y a largo plazo. Así, ante la urgencia clínica presentada en la paciente, los objetivos de evaluación se caracterizaron por una rápida identificación de la situación, instauración precoz de los tratamientos de reperfusión y monitorización continua de las posibles complicaciones (insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, arritmias…). Para ello existen tratamientos farmacológicos con eficacia demostrada en la capacidad para restaurar el

flujo coronario, disminuir el trabajo cardiaco y a largo plazo, disminuir el desarrollo de alteraciones estructurales del miocardio y la progresión de la aterosclerosis coronaria[1].

Según las guías de práctica clínica existen una serie de medidas generales y farmacológicas que, aplicadas de forma precoz, tienen como objetivo reducir el consumo de oxígeno del miocardio, aliviar el dolor y mejorar el pronóstico. Dentro de las medidas generales aplicadas a la paciente se incluyeron: a) monitorización electrocardiográfica continua por posibilidad de aparición de arritmias graves en las primeras horas del infarto; b) monitorización incruenta de la tensión arterial; c) canalización de vía venosa; d) dieta absoluta hasta mejoría; e) reposo en cama hasta estabilidad hemodinámica y ausencia de isquemia recurrente; f) oxigenoterapia y g) alivio del dolor[1].

Los fármacos que se emplearon en las fases iniciales del tratamiento y que recomiendan las guías son: 1) El AAS[1,2] que administrado de forma precoz disminuye la incidencia de mortalidad y la tasa de reinfarto e ictus a los 35 días según el estudio ISIS-2. Se administró una dosis inicial de 300 mg que produce un rápido efecto antitrombótico causado por una casi total inhibición de la producción de tromboxano A2. Posteriormente se continuó con una dosis de 100 mg. El AAS administrado vo. se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximos a los 30-40 min de su ingestión y provocando inhibición plaquetaria al cabo de 1 hora. Para acelerar su absorción la primera dosis se masticó. Aunque el AAS tiene una vida media plasmática de 15-20 min, la inhibición plaquetaria es irreversible. 2) El clopidogrel[1,2] pertenece al grupo de las tienopiridinas (y al igual que el AAS inhibe irreversiblemente la actividad plaquetaria). Se administró una dosis de 75 mg/24 h como dosis de mantenimiento. El estudio CLARITY[3] demostró el beneficio de la asociación de AAS y clopidogrel. En los pacientes que necesitan intervencionismo coronario percutáneo, diversos estudios (PCI-CURE[4], CREDO[5] (*clopidrogel for the Reduction of Events During Observation*) y ARMYDA[6] (*Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty*), han puesto de manifiesto el beneficio de la doble antiagregación. 3) La nitroglicerina[1,2] sublingual para aliviar el dolor torácico. Se administró una dosis de 0,4 mg en ausencia de contraindicaciones (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg, severa bradicardia (menos de 50 lpm), taquicardia (más de 100 lpm), sospecha de infarto de ventrículo derecho o taponamiento cardiaco). Se repitió de nuevo la dosis ante la falta de alivio del dolor tras 5 min y se continuó con una perfusión intravenosa (la pa-

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	% DE INGRESOS	MORTALIDAD
Killip I	Infarto no complicado sin síntomas ni signos de insuficiencia cardiaca (IC).	69%	8%
Killip II	IC moderada: estertores en bases pulmonares, galope por tercer ruido, taquicardia.	15%	20%
Killip III	IC grave con edema agudo de pulmón.	10-15%	30-40%
Killip IV	Shock cardiogénico.	10%	80%
*Killip T, Kimball JT. Treatment of miocardial infarction in a coronary unit. Am J. Cardiology 1967; 20: 457-64.			

Tabla 2. Clasificación de Killip y Kimpball.

ciente mantenía cifras adecuadas de TA), siendo la dosis eficaz muy variable y precisando un ajuste individual. Se diluyeron 50 mg en 250 cc de suero glucosado al 5%. Se recomendó usar envases de vidrio o polietileno (sin PVC) para evitar la adsorción de la nitroglicerina diluida. Se inició la perfusión a 5-10 ml/h (15-30 µcgr/min), aumentando de 3 en 3 ml/h hasta una dosis que se estableció cuando desapareció el dolor y se redujo la PAS en un 30%. 4) El cloruro mórfico[1,2] es un opiáceo usado para el control del dolor. Se administró 5 mg por iv. y, como no cedía, se repitió la dosis, de 3 a 5 mg cada 10 min hasta un total de 3 veces. Una ventaja es su efecto sedante, muy favorable en la isquemia aguda ya que reduce la activación adrenérgica y por tanto mejora la perfusión miocárdica. 5) Los ß-bloqueantes[1,2] vo. se iniciaron precozmente ante la ausencia de contraindicaciones e independientemente del tratamiento de reperfusión elegido (fibrinolisis o angioplastia primaria) pues está demostrado que disminuyen la tasa de reinfarto y la frecuencia de taquiarritmias ventriculares. A la paciente se le prescribió carvedilol 6,25 mg/12 h). Las heparinas de bajo peso molecular[1,2] (HBPM) son una alternativa a la heparina no fraccionada para los pacientes que reciben terapia fibrinolítica.

La meta fundamental de la terapia de reperfusión en el IAM con elevación de ST es la restauración del flujo de la arteria coronaria responsable del infarto, mantenimiento a largo plazo de la permeabilidad de la arteria y recuperación de la perfusión tisular microvascular.

La principal arma con que se cuenta en la actualidad para reestablecer la perfusión son los fármacos fibrinolíticos o la realización de angioplastia (primaria, facilitada o de rescate)[1]. Actualmente las guías recomiendan usar la fibrinolisis en el caso de actuar en la primera hora de evolución del infarto basándose en la mayor capacidad de recanalización de los agentes fibrinolíticos cuando el trombo es muy reciente y que el efecto deletéreo de las demoras es especialmente importante en la primera hora de evolución del infarto (hora de oro). Cuando la evolución de los síntomas es mayor de 3 h, la estrategia preferente es la angioplastia ya que en este caso influye menos el factor tiempo y prima la mayor tasa de recanalizaciones[7]. En cuanto a la terapia con fibrinolíticos tienen que cumplirse una serie de criterios para su administración. Los criterios clínicos recogidos en la literatura y mostrados en nuestro caso fueron dolor isquémico de más de 30 min de duración que no cedía con la administración de nitritos por vía sublingual y que el tiempo transcurrido entre el inicio del dolor y el momento de asistencia fue menor de 6 h. Los criterios electrocardiográficos generales son ascenso de ST ≥1mm en al menos dos derivaciones estándar (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF), ascenso de ST ≥2 mm en al menos dos derivaciones precordiales contiguas y depresión del ST >2 mm en precordiales derechas (V1-V4) cuando se acompaña de ascenso del ST de, al menos, 1 mm en DII/DIII/aVF o aparición de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. Estos fármacos consiguen la lisis del trombo y la repermeabilización arterial. La reperfusión miocárdica reduce el área de músculo necrosado y disminuye la morbimortalidad, puesto que preserva la función ventricular. Han demostrado mejoras en la supervivencia cuánto menos tiempo haya pasado desde el inicio del evento hasta su administración. Pero estos fármacos presentan una serie de contraindicaciones. Las contraindicaciones absolutas son: 1) hemorragia activa; 2) antecedentes de hemorragia, cirugía u otra afectación orgánica intracraneal; 3) ictus no hemorrágico en los últimos 3 meses; 4) cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 3 meses; 5) disección aórtica; 6) embarazo y 7) punción arterial reciente de vaso no compresible. Las contraindicaciones relativas son: 1) ulcus activo o sintomático; 2) HTA no controlada con tratamiento farmacológico; 3) coagulopa-

tía o tratamiento con anticoagulantes orales; 4) RCP traumática o prolongada; 5) retinopatía diabética proliferativa (estadios III-IV) y 6) cirugía menor, extracción dentaria o inyección intramuscular en los 7 días previos.

En el caso expuesto, la paciente cumplía las indicaciones necesarias para la prescripción del fibrinolítico y no mostraba ninguna contraindicación. De todos los fibrinolíticos disponibles en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital el administrado fue tenecteplasa (TNK), fármaco de elección por protocolo en la Unidad de Cuidados Intensivos. El TNK es un activador recombinante del plasminógeno específico para fibrina. Es una forma modificada de la tPA natural que le confiere 5 veces más vida media dominante inicial (24 min) con mayor selectividad hacia la fibrina. Según el estudio ASSENT II (*Assessment of the Safety and Efficacy of a New Trombolytic*), tiene eficacia similar a la alteplasa (rt-PA) pero la administración es más cómoda y rápida con TNK. Se administra en función del peso corporal, en un bolo intravenoso único, en aproximadamente 10 segundos (7.000 UI (35 mg) correspondiente a 7 ml de la solucion reconstituida) con una dosis máxima de 10.000 UI (50 mg) frente a la infusión intravenosa que es necesaria con rt-PA. Esto podría redundar en que el TNK fuese administrado más precozmente, incluso antes del ingreso hospitalario. Produce menor incidencia de hemorragias severas no cerebrales (estadísticamente significativa) y menor necesidad de transfusiones con mejores índices de repercusión. La incidencia de hemorragia cerebral y mortalidad a los 30 días es similar. Sus costes también son similares. El coste de TNK de un paciente medio de 70-75 kg es de 1.075 euros que se corresponde con un vial de 8.000 UI (50 mg), lo que significa un incremento de 122 euros por paciente respecto a la terapia actual con rt-PA (aunque en este caso se precisan sueros y equipo de administración lo que supondría un coste adicional extra). En función de los estudios publicados en la literatura científica y según las guías de práctica clínica, existe mayor riesgo de ictus con TNK, rt-PA o anistreplasa que con estreptoquinasa. Además, el precio de TNK y rt-PA es muy superior a la estreptoquinasa (58,84 euros). Teniendo en cuenta el cociente coste/beneficio, algunas guías proponen optar por TNK o rt-PA en el subgrupo de máximo beneficio (infartos extensos y tratamiento precoz) con bajo riesgo de ictus, y utilizar estreptoquinasa en infartos con menor beneficio esperado (menos extensos) o con mayor riesgo de ictus (mayores de 75 años). Además, hay que tener en cuenta que no debe repetirse la administración de estreptoquinasa ni anistreplasa por su capacidad antigénica, al menos en el período comprendido entre los 5 días y los 2 años de la primera administración (los anticuerpos pueden detectarse hasta 10 años después). La rt-PA, TNK y uroquinasa son la alternativa en este grupo de pacientes.

En el estudio ASSENT III[8] se analizaron las terapias anticoagulantes adyuvantes a los trombolíticos (comparación de heparina no fraccionada frente a heparina fraccionada (enoxaparina) en asociación con TNK). Los resultados mostraron mejores resultados con la heparina no fraccionada como adyuvante al TNK (administración simultánea de un bolo intravenoso de enoxaparina 30 mg inmediatamente antes del TNK, seguido de enoxaparina 1 mg/kg/12 h sc., administrando la primera dosis a los 5 min del TNK y manteniéndola durante 5-7 días), tanto en lo que se refiere a la eficacia (mortalidad, reinfarto o isquemia refractaria) como a la eficacia combinada con la seguridad (hemorragia intracraneal, complicaciones hemorrágicas no cerebrales graves). Según este estudio, en nuestra paciente se administró enoxaparina 30 mg en bolo iv., previo a la administración del fibrinolítico, y se continuó con 60 mg sc. cada 12 h, heparina fraccionada con la que se realizaron los ensayos clínicos.

Es bien conocido que la eficacia del tratamiento fibrinolítico es limitada, consiguiéndose tasas precoces de reperfusión coronaria en no más de la mitad de los vasos responsables de un infarto. En la paciente tras administrar tratamiento fibrinolítico evolucionó de forma favorable al infarto manteniéndose estable y asintomática con recuperación inicial del Killip, pero después de dos horas tras el inicio de la administración, se evidenció reelevación del segmento ST con nuevo dolor coronario que es el momento en que el tratamiento trombolítico consigue mayor repercusión. Se indicó angioplastia de rescate (REACT, RESCUE), intervención coronaria percutánea que se realiza sobre la arteria responsable de un IAM tras el fracaso del tratamiento fibrinolítico y su objetivo es reducir los eventos de insuficiencia cardiaca severa y muerte[6]. A la paciente se le colocaron tres stents. Dos de ellos eran stents liberadores de fármacos (SLF), dispositivos que incorporan en su estructura de acero inoxidable fármacos antiproliferativos modulados por un polímero fijado en su superficie. Parte del fármaco se vierte al torrente circulatorio y el resto penetra en la pared vascular. Existen en el mercado varios stents disponibles siendo el recubierto de paclitaxel el usado en nuestra paciente. La eficacia de los SLF está basada en la prevención de la acumulación de tejido cicatricial y reestenosis por control del remodelado e hiperplasia con un sólo dispositivo; no precisa medidas adicionales de seguridad aunque varía en función de la lesión y las características clínicas y anatómicas del paciente. Es un método óptimo para la liberación local de fármacos pues maximiza el efecto de la molécula, minimiza el riesgo de toxicidad sistémica y proporciona opciones para la liberación controlada del fármaco. El principal inconveniente es su coste. Así, según el estudio RUSSELL, los costes esperados por paciente, considerando la población general, fueron de 6.934 euros para el SLF y de 6.756 euros para el stent convencional a los 12 meses (un 2,6% superior para el SLF). Sin embargo, esta diferencia se vio compensada por la menor probabilidad de revascularización. El coste por cada revascularización repetida evitada asociada al uso de SLF se calcula en 1.568 euros. Se tendría que valorar en cada paciente el beneficio potencial frente a la relación coste/riesgo. Tras la angioplastia es necesario mantener a la paciente con doble antiagregación (AAS 100 mg/24 h más clopidogrel 75 mg/24 h) durante 6-12 meses después de la implantación del stent para evitar la trombosis tardía del vaso[6]. En uno de los stent se observó imagen angiográfica compatible con trombo, por lo que se administró abciximab en perfusión iv., antiagregante plaquetario muy potente dirigido contra el receptor de la glucoproteína IIb/IIIa localizado en la superficie de las plaquetas. Se usó como bolo único de 0,25 mg/kg seguido de una perfusión intravenosa continúa de 0,125 µcg/kg/min durante un período de 12 h. Sus principales efectos adversos son las hemorragias, trombocitopenia y los estados protrombóticos, por lo que sus contraindicaciones son: sangrado activo, cirugía o traumatismo reciente, insuficiencia hepática o renal severa, trombopenia, embarazo y lactancia. Ha demostrado marcados efectos en la reducción de complicaciones trombóticas, entre ellas, la colocación de stent. Usado como coadyuvante de la angioplastia reduce la mortalidad, la revascularización y los eventos cardiacos adversos mayores a los 6 meses tras el IAM con elevación del segmento ST.

Tras el proceso agudo, en el contexto del paciente que ha sufrido un IAM es necesario el empleo de terapias farmacológicas a largo plazo como prevención secundaria (antiagregantes, ß-bloqueantes, hipolipemiantes, antianginosos (nitratos y antagonistas del calcio), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina…). En nuestro caso la paciente fue dada de alta con doble antiagregación: AAS 100 mg/24 h más clopidogrel 75 mg/24

h por la colocación de un stent intracoronario con el fin de prevenir la retrombosis; ß-bloqueante (carvedilol 6,25 mg 2 veces/24 h) puesto que disminuye la mortalidad global, cardiaca y la incidencia de reinfarto; hipolipemiante (simvastatina 10 mg/24 h) que facilita la recuperación de la función endotelial precozmente y retrasa la progresión de la ateroesclerosis y control de los factores de riesgo cardiovascular por su médico.

A modo de conclusión y como referencia al plan de atención farmacéutica en el caso mostrado (tabla 3) se ha hecho una revisión exhaustiva de todo el tratamiento farmacológico prescrito a la paciente en cuanto a indicación, duración y posible presencia de efectos secundarios así como el seguimiento de los parámetros bioquímicos, hematológicos y hemodinámicos estando en todo momento la paciente controlada y con cifras en rango terapéutico. Mencionar que no fueron necesarios ajustes de dosis porque no desarrolló alteraciones de la función renal y hepática ni tuvo lugar ningún tipo de interacción farmacológica (fármaco-fármaco ni fármaco-alimento). Al alta se informó a la paciente sobre el tratamiento prescrito y la adherencia al mismo recomendando: a) AAS, administración conjunta con alimentos y pauta de protector gástrico para reducir el efecto ulcerogénico; b) clopidogrel, tomar indistintamente de las comidas. Puede tener dispepsia, náuseas, diarrea, trastornos hemorrágicos, neutropenia… Necesidad de suspender el tratamiento 7 días antes de cirugía; c) carvedilol, puede presentar frialdad de extremidades o disminución de la sensibilidad, hipotensión ortostatica, astenia y cansancio además de trastornos del sueño con pesadillas y dislipemia. Controlar que las pulsaciones no sean menores de 55 latidos/min ya que sería necesario un ajuste de dosis y vigilar si experimenta dificultad respiratoria. La suspensión del fármaco tiene que ser de forma gradual para evitar el síndrome de retirada (angina, arritmias e IAM); d) simvastatina se prescribe en monodosis y debe ser ingerida por la noche porque la velocidad máxima de síntesis de colesterol se produce entre las doce de la noche y las tres de la madrugada (en caso contrario disminuye la eficacia). Tomarlo mejor con comidas porque puede causar dolor abdominal. Ante la presencia de parestesias o calambres, dolores musculares o entumecimiento es necesario acudir al médico; e) nitroglicerina spray, una pulsación debajo de la lengua si presenta dolor torácico; si la primera dosis no suprime el dolor se puede repetir hasta 3 veces a intervalos de 5 min. Si persiste, acudir al hospital más próximo. Por ultimo, se advirtió a la paciente que los medicamentos no sustituyen al estilo de vida saludable (alimentación correcta evitando comidas copiosas y restringiendo el consumo de sal, ejercicio dinámico habitual…), tiene que convencerse de su enfermedad, de la efectividad del tratamiento y de la necesidad de tomarlo correctamente y en los períodos de tiempo establecidos porque es un tratamiento que no cura, simplemente previene de las complicaciones cardiacas futuras.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar el tratamiento farmacológico del IAM con elevación de ST. Analizar las indicaciones de nitroglicerina, AAS, clopidogrel, TNK, enoxaparina, carvedilol, simvastatina y cloruro mórfico.	Recomendar al médico seleccionar de entre los fármacos disponibles en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital y ajustarse al protocolo de la Unidad de Cuidados Intensivos.
Efectividad terapia	– Control de parámetros bioquímicos y hematológicos (riesgo hemorragias). – Control hemodinámico: TA, diuresis, FC, FR. – Control de analgesia cuando la administración de nitroglicerina iv. no es suficiente para controlar el dolor → opiáceos (cloruro mórfico).	– Analítica diaria. Revisar especialmente hemograma. – Monitorización electrocardiográfica. – Dieta absoluta y reposo en cama durante las primeras horas.
Duración del tratamiento	– Enoxaparina: duración mínima de 2 días y máxima de 8. – AAS + clopidogrel: 6-12 meses para evitar la trombosis tardía d el vaso. Suspender clopidogrel 7 días antes de cirugía. – Carvedilol y nitroglicerina, suspensión de forma gradual para ev itar síndrome de retirada (angina, arritmias e IAM). También con cl oruro mórfico → síndrome de abstinencia.	– Seguimiento diario a través del SDM DU (sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria). – Al alta, control de las posibles complicaciones cardiacas por su médico de cabecera.
Dosis	– Ajustar dosis en función del peso corporal para TNK y heparina: • TNK: 60 kg se correspode con 7.000 U (35 mg) y 7 ml de la solución reconstituida. • Enoxaparina: 30 mg en bolo iv. previo a la administración del TNK y después 1 mg/kg/12 h sc. – AAS: dosis de carga de 300 mg para continuar con 100 mg /24 h. Asociar clopidogrel 75 mg/24 h. – Nitroglicerina 0, 4 mg en bolo y perfusión de 50 mg en 250 ml de suero glucosado al 5%. Comenzar a ritmo bajo y aumentar progresivamente hasta lograr el efecto deseado. – cloruro mór fico: 3-5 mg/10 min, reduciendo dosis si aparece toxicidad (de presión respiratoria, vómitos o hipotensión. – Carvedilol 6,25 mg/12 h. Disminuir dosis si pulsaciones son menores de 55 latidos/min (puede inducir bradicardia). – Simvastatina 10 mg/24 h combinada con dieta y ejercicio. Los ajustes de dosis, en no menos de 4 semanas.	– Informar al prescriptor • ajuste individualizado de dosis de nitroglicerina hasta desaparición del dolor y reducción de PAS en un 30%. • cloruro mórfico. Es posible repetir la dosis de 3 a 5 mg cada 10 min hasta un total de 3 veces en ausencia de control del dolor.
Insuficiencia orgánica	Se requiere ajuste posológico de: – enoxaparina: si Clcr<30ml/min a 1 mg/kg/24 h. Si Clcr >30 ml/min, monitorización.	Seguimiento de valores de creatinina y enzimas hepáticos.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Interacciones Farmacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas: – Fármaco-fármaco: • Nitroglicerina-heparina: la infusión de nitroglicerina puede aumentar la excrección de heparina y reducir el efecto anticoagulante. Monitorizar APTT. • Nitroglicerina - ß-bloqueantes: disminuye el efecto hipotensor. • Nitroglicerina - AAS: ↑ niveles de nitroglicerina, con posible potenciación de la toxicidad por inhibición del metabolismo hepático. • AAS con heparina: aumenta riesgo de hemorragias – Fármaco-alimento: • AAS-alimento: ↓ el potencial ulcerogénico. La administración con agua favorece una mayor absorción (conseguir respuesta rápida). • Carvedilol-alimento: retrasa la absorción oral aunque no modifica la cantidad total absorbida. Este retraso puede disminuir el riesgo de hipotensión ortostática.	Informar al prescriptor sobre las interacciones de relevancia clínica.
Reacciones adversas reales o potenciales	– Riesgo de hemorragias y reacciones adversas hematológicas por tratarse de fármacos que afectan a la hemostasia. – Rabdomiolisis y aumento de transaminasas por estatinas. – Cetalea, taquicardia, hipotensión, vómitos… por nitratos. – Náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, desorientación, sudoración, depresión respiratoria por opiáceos (cloruro mórfico).	Informar al personal sanitario y al propio paciente: • Atención cuidadosa de todos los posibles puntos de hemorragia (puntos de inserción de catéteres, puntos de punción arterial o venosa…). • Advertir sobre la presencia de melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos... • Heparina: irritación local moderada, dolor y hematoma. • Nimvastatina: posibilidad de presentar parestesias o calambres, dolores musculares o entumecimiento. • Narvedilol: frialdad de extremidades o disminución de sensibilidad, astenia y cansancio, dislipemia…
Administración	Informar sobre la correcta administración: – TNK: bolo iv. único en aproximadamente 10 segundos. Puede usarse circuito iv. pre-existente exclusivo para la administración de TNK en solución de cloruro sódico al 0,9%. Incompatible con soluciones de glucosa. Durante la administración y los minutos posteriores el paciente debe estar supervisado médicamente, estando conectado al monitor-desfibrilador además de al monitor de su cama de observación. – Nitroglicerina parenteral: perfusión iv. continua (50 mg en 250 ml de suero glucosado al 5%). Usar envases de vidrio para evitar la adsorción de la nitroglicerina diluida. Suspender progresivamente el ritmo de perfusión. – cloruro mórfico: iv. Mantener al paciente tumbado para minimizar reacciones adversas (hipotensión, mareo, aturdimiento, náuseas y vómitos). Dependencia y tolerancia. – Enoxaparina sc. No necesidad de purgado. – AAS: con alimentos y con un poco de agua debido a su potencial ulcerogénico. Clopidogrel: independientemente de las comidas. – Simvastatina: dosis única por la noche junto con alimentos para evitar dolor adbominal.	- Información a personal de enfermería. - Información al alta al paciente.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Adherencia al tratamiento	Informar al paciente sobre la efectividad del tratamiento y la necesidad de tomarlo correctamente y en los períodos de tiempo establecidos. Es un tratamiento que no cura; previene complicaciones cardiacas futuras.	Información al alta al paciente.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW *et al*. ACC/AHA guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patientes With Acute Myocardial Infarction). Circulation. 2004; 110: 588-636.

2. Andra R, Ballera N, Loma-Osorio P *et al*. Fundamentos del tratamiento farmacológico actual de la cardiopatía isquémica. Rev Esp Cardiol. 2006; 6(A):31-40.

3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM *et al*. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. CLARITY-TIMI. N Engl J Med. 2005; 352(12):1179-89.

4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ *et al*. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001; 358:527-533.

5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT *et al*. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation *et al* for the CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288:2411-20.

6. Silver S, Alvertsson P, Avilés FF *et al*. Guías de Práctica clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(6):679-728.

7. Patti G, Colonna G, Pasceri V *et al*. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation. 2005; 111(16):2099-2106.

8. Assessment of Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet. 2001; 358:605-13.

Hipertensión y cardiopatía isquémica secundaria a un infarto agudo de miocardio antiguo

Lourdes Estefanía Lobo León y Juan Hidalgo Cabrera.
Coordinadora: Pilar Gómez Germá.

Hospital del SAS. Jerez de la Frontera. Cádiz.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes del paciente

Paciente de 46 años, alérgico a la penicilina, fumador, no diabético, no dislipémico ni hipertenso conocido, con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica en edades precoces y madre hipertensa.

Comienza sufriendo un infarto de miocardio inferolateral. El electrocardiograma (ECG) muestra ritmo sinusal con elevación del ST; se le realiza fibrinolisis.

A partir de entonces, es seguido en consultas externas de atención especializada para el control de la cardiopatía isquémica diagnosticada. En las sucesivas revisiones, el paciente presenta clínica de hipertensión y dolor torácico que cada vez se presenta con menor esfuerzo.

Al cabo del tiempo, ingresa de nuevo por angor progresivo, por lo que se decide realizar estudio hemodinámico. La ecocardiografía muestra ventrículo izquierdo no dilatado con función sistólica conservada (fracción de eyección estimada del 55-60%), no insuficiencia mitral, ni otras valvulopatías. En la coronariografía se observa dominancia derecha, enfermedad coronaria severa de un vaso, obtusa marginal con lesión tubular severa de un 70% a nivel proximal con buen vaso distal; resto sin lesiones significativas. Se lleva a cabo en el mismo procedimiento la implantación de un stent directo sobre la lesión descrita, con la aparición de un pequeño defecto de contrastación distal, por lo que se implanta otro stent solapado, con sobreexpansión sobre los 2 stents y buen resultado angiográfico final.

Posteriormente el paciente vuelve a ingresar con un absceso escrotal que acaba resolviéndose mediante desbridamiento quirúrgico y con tratamiento antiinfeccioso. Tras la intervención quirúrgica y mientras permanece ingresado, sufre varios episodios de crisis hipertensivas (PA 170/120 mmHg).

Motivo de consulta

Revisión del paciente con cardiopatía isquémica: seguimiento del grado funcional y control estricto de los factores de riesgo cardiovasculares.

Diagnóstico Principal y Secundario. Comorbilidades

Cardiopatía isquémica con infarto agudo de miocardio inferolateral, angina de esfuerzo grado funcional III e hipertensión arterial.

Historia farmacoterapéutica y medidas no farmacológicas

FÁRMACO	PAUTA /POSOLOGÍA	FECHA INICIO	FECHA FIN
Ácido Acetilsalicílico 100 mg	1 comp/ almuerzo	mes 1	—
Bisoprolol 10 mg	1 comp /desayuno		—
Pravastatina 40 mg	1 comp/cena		—
Omeprazol 20 mg	1 comp/cena		—
Clorazepato Dipotásico 5 mg	1 comp /noche		Continúa
Amlodipino 5 mg	1 comp/24 h		mes 17
Mononitrato de Isosorbida 60 mg	1 comp/cena	mes 8	mes 17
Clopidogrel 75 mg	1 comp/ desayuno	mes 17	—
Ciprofloxacino 500 mg	1 comp/12 h	mes 38	15 días después

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

Medidas No Farmacológicas

Dieta hiposódica sin grasas de origen animal. Abandono del hábito tabáquico.

Evolución clínica. Pruebas de valoración objetiva y subjetiva en relación con la farmacoterapia

El paciente permanece sin cambios desde el último ingreso. Es seguido en consultas de atención especializada cada 6 meses. En cada visita se valora, fundamentalmente, la clínica (grado funcional y síntomas de insuficiencia cardiaca). Se le realiza una exploración física cardiológica, con toma de la tensión arterial y electrocardiograma, y se valora el control del colesterol y la glucemia. Asimismo, se revisa el tratamiento para valorar la adherencia y el cumplimiento.

Otras actividades realizadas en las visitas de seguimiento: preguntar sobre hábitos nocivos (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol o sal), dieta y ejercicio; averiguar posibles efectos secundarios de la medicación; examinar la toma de medicamentos que eleven la presión arterial; controlar el peso, el índice de masa corporal, la frecuencia y el ritmo cardiaco; evaluar la creatinina sérica (anualmente), la uricemia (anualmente en los pacientes tratados con ß-bloqueantes o, con mayor frecuencia, si la hipertensión se asocia a diabetes, hiperuricemia o hiperlipidemia) y el potasio; control sistemático de la orina (y, en su caso, la investigación de la presencia de microalbuminuria una vez al año).

2. DISCUSIÓN

Tratamiento del infarto de miocardio

El infarto agudo de miocardio (IAM) es un tipo de síndrome coronario agudo (SCA), que se produce por oclusión de las arterias coronarias originando una necrosis en el miocardio[1]. El IAM es la manifestación más importante de la cardiopatía isquémica. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y el Colegio Americano de Cardiología (AHH) definen el IAM por la presencia de marcadores bioquímicos como la troponina o la creatincinasa cardiaca (CPK-MB) y uno de estos criterios: síntomas isquémicos, alteraciones en el ECG e intervención sobre ar-

terias coronarias[2]. Dentro de las alteraciones del ECG se pueden enumerar las ondas Q patológicas y los cambios en el segmento ST. El IAM se caracteriza por dolor precordial opresivo de más de 30 min de duración, que irradia a los brazos y que puede acompañarse de sudoración y náuseas. El 20% de los IAM suelen ser de tipo silente, es decir, sin síntomas o con presencia mínima de éstos.

Para su diagnóstico se utiliza el ECG y los marcadores bioquímicos. La CPK-MB es un parámetro enzimático que se eleva en el IAM a las 4-6 h del inicio de éste, alcanzando su máximo en torno a las 24 h y normalizándose a los 2-3 días. Es una prueba muy útil y de alta sensibilidad. Las troponinas cardiacas se elevan a las 6 h y continúan elevadas hasta 12 días después. Son útiles en el diagnóstico tardío del IAM y tienen una alta especificidad. También puede ser utilizada la mioglobina para detectar de forma precoz el IAM, aunque es un marcador poco específico. Todos estos marcadores condicionan el pronóstico y la actuación posterior, ya que, si hay alteración enzimática, se aconseja realizar una angiografía y revascularización y, si no hay alteraciones bioquímicas, se propone la realización de un test de esfuerzo.

La mayoría de los episodios isquémicos se relacionan con placas de ateroma en las coronarias[1]. Estas placas son más frecuentes en pacientes con factores de riesgo: edad, sexo masculino, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, diabetes, enfermedad coronaria previa, tabaquismo, colesterol total elevado, LDL alto, HDL bajo, hipertrigliceridemia, obesidad, sedentarismo e hipertensión arterial.

Nuestro paciente presenta como tratamiento preventivo secundario para el infarto de miocardio 2 fármacos antiplaquetarios (AAS y clopidogrel) y un ß-bloqueante (bisoprolol). Además, también toma una estatina para controlar los niveles de colesterol en sangre (pravastatina).

Según las Guías de Práctica Clínica[1,3], el tratamiento de elección en la prevención secundaria del infarto de miocardio es el siguiente:

– **Tratamiento antitrombótico:** El tratamiento antiplaquetario con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 75-325 mg diarios reduce el riesgo de eventos vasculares serios. No se ha encontrado evidencia clara de que dosis superiores sean mejores en la prevención de eventos vasculares. La ticlopidina y el clopidogrel son alternativas seguras y eficaces al AAS. El sangrado es el efecto adverso más importante del tratamiento antiplaquetario, que es dosis-dependiente. Los anticoagulantes producen una reducción en el riesgo de eventos vasculares similar a la producida por AAS, sin embargo, AAS se asocia con un menor riesgo de hemorragia comparado con los anticoagulantes orales. No parece que la combinación de ambos tratamientos sea superior al AAS solo.

– **ß-bloqueantes:** Se encontró una fuerte evidencia de que los ß-bloqueantes reducían la mortalidad por todas las causas tanto en hombres como en mujeres. El mayor beneficio se ha encontrado en aquellos pacientes con más alto riesgo de muerte tras IAM (mayores de 50 años, IAM previos, angina de pecho, hipertensión, tratamiento con digital, fallo mecánico o eléctrico transitorio). El beneficio de los ß-bloqueantes continúa más allá de los 6 años de haber padecido un IAM, aunque no son tan evidentes más allá de los 3 años.

– **Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs):** En pacientes que han tenido un IAM con disfunción ventricular izquierda, los IECAs reducen la proporción de muerte, hospitalización por fallo cardiaco congestivo y recurrencias no leta-

les de IAM. La eficacia en pacientes con IAM sin disfunción ventricular, como es nuestro caso, no ha sido evaluada adecuadamente. Los IECAs y los ß-bloqueantes actúan a nivel de los síntomas (ej. angina estable) y de los factores de riesgo (ej. hipertensión). Dosis altas de IECAs parecen igual de eficaces que dosis más bajas y sus efectos son aditivos a los de los ß-bloqueantes.

– Estatinas: La reducción del colesterol con estatinas disminuye sustancialmente el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular. No se sabe si la reducción del colesterol proporcionará beneficios a quienes parten de concentraciones de colesterol bajas.

– Presión Arterial: En el seguimiento de pacientes que han sufrido IAM se observa gran correlación entre las cifras tensionales y el incremento del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, con aparente beneficio para hombres con tensión arterial (TA) mantenida por debajo de los límites definidos como normales. No parece tan claro cuáles deben ser las cifras de TA a lograr.

– Dieta: Se debe aconsejar a los pacientes con alteraciones coronarias sobre la conveniencia de comer más pescado, fundamentalmente azul, fruta, vegetales, pan, pasta, patatas, aceite de oliva, puesto que puede mejorar su supervivencia.

– Ejercicio: El papel del ejercicio aisladamente en la reducción del riesgo cardiovascular permanece sin aclarar.

– Abandono del hábito tabáquico[4]: Los pacientes con patología coronaria que dejan de fumar rápidamente reducen su riesgo de recurrencia y muerte en un 36%. El tabaco es uno de los factores de riesgo más importantes en la cardiopatía, más incluso que los niveles de colesterol elevados y la presión arterial diastólica alta. Se sugiere que después de abandonar al hábito de fumar, el riesgo de ataque cardiaco puede disminuir a niveles semejantes a los de una persona que nunca fumó en su vida. El consejo antitabaco y los sustitutos de la nicotina pueden utilizarse en pacientes con enfermedad coronaria, éstos últimos con precaución.

Tratamiento de la angina de pecho

Entendemos por angina de pecho o angor, un dolor torácico, generalmente retrosternal, que puede ser descrito como opresivo, quemazón o simplemente una leve pesadez, y que está motivado por la isquemia del miocardio.

La angina de esfuerzo estable es aquélla cuyas características no han variado en el último mes. Se produce por una estenosis arteriosclerótica de las coronarias que produce una demanda de oxigeno por parte del corazón. El ECG suele ser normal excepto cuando hay dolor. Éste suele desaparecer con reposo o con nitroglicerina. No se producen alteraciones enzimáticas.

La angina inestable no parece relacionada con un mayor trabajo cardiaco. Su causa parece ser debida a una disminución aguda del flujo sanguíneo coronario. Se denomina angina progresiva a aquella angina inestable que aparece en pacientes con angina estable previa cuyos síntomas se presentan con esfuerzos menores, son cada vez más frecuentes o su duración es más prolongada[5].

La exploración física y el electrocardiograma, con frecuencia, no permiten diferenciar entre angina inestable e IAM. Según la presentación electrocardiográfica, el síndrome coronario agudo (SCA) se divide en SCA con elevación del segmento ST (frecuentemente evoluciona a un infarto con onda Q) y SCA sin elevación del

segmento ST, que incluye a la angina inestable y la mayor parte de los casos de IAM sin onda Q.

El tratamiento para la angina conlleva inicialmente la modificación de los siguientes factores de riesgo implicados y ya nombrados anteriormente: reducción del colesterol, control de la presión arterial, abandono del tabaco, realización de ejercicio, reducción de peso y control de la dieta.

Como ya hemos dicho, nuestro paciente tiene prescrito tratamiento preventivo de un segundo infarto de miocardio que igualmente le sirve como prevención secundaria de la angina (2 antiagregantes plaquetarios –AAS y clopidogrel–, un ß-bloqueante –bisoprolol y una estatina– pravastatina).

Según las guías de práctica clínica[5,6], para el tratamiento profiláctico secundario de la angina debían utilizarse los siguientes fármacos:

– Ácido Acetilsalicílico (AAS): 75 mg en la angina estable y 100-300 mg en la angina inestable diarios durante 4 años y, posteriormente, manteniendo la misma dosis diaria indefinidamente. La administración de AAS en pacientes con angina reduce el riesgo de sufrir un episodio coronario posterior.

– Tienopiridinas (ticlopidina, clopidrogel): Su efecto máximo se alcanza varios días después de haber iniciado el tratamiento. En pacientes con angina inestable no tratados con AAS, la ticlopidina (250 mg/12 h) ha demostrado reducir la incidencia de IAM mortal y no mortal a los 6 meses. El clopidrogel (75 mg/24 h) ha demostrado una eficacia preventiva similar al AAS en pacientes con manifestaciones de enfermedad arteriosclerótica. Su uso se asocia a pacientes que no pueden tomar AAS. La asociación clopidogrel-AAS puede ser beneficiosa en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST tanto si son sometidos como si no a intervencionismo coronario. La asociación es obligada, salvo contraindicación, durante el primer mes en pacientes revascularizados con stent. Si el stent es liberador de fármacos, la combinación debe mantenerse durante 6 meses. Esta combinación durante un periodo más prolongado (9-12 meses) ha mostrado ser eficaz para reducir los eventos coronarios, a costa de un mayor riesgo de hemorragia.

– ß-bloqueantes: Todos los pacientes que necesiten tratamiento sistemático deberían ser tratados con un ß-bloqueante. La dosis deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente. Se recomienda mantener el tratamiento con ß-bloqueantes de modo indefinido salvo contraindicación debido al efecto preventivo demostrado en pacientes con otras manifestaciones de enfermedad coronaria.

– Calcioantagonistas: No son fármacos de primera línea de tratamiento puesto que no disminuyen el riesgo de IAM ni la mortalidad pero pueden usarse en pacientes que no toleren los ß-bloqueantes.

– Nitroglicerina (NTG): Los pacientes deben llevar NTG para aplicar de modo sublingual. En caso de que el paciente presente algún episodio de angina durante 2-3 min que no ceda con el reposo, debe administrarse una dosis de NTG sublingual, que puede repetirse hasta 3 veces en intervalos de 5 min.

– Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: Están indicados en pacientes con insuficiencia cardiaca, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, hipertensos o diabéticos. La administración de IECAs lipofílicos a los pacientes con cardiopatía isquémica estable o a pacientes con

riesgo de enfermedad cardiovascular ha demostrado disminuir las complicaciones cardiovasculares.

Tratamiento de la hipertensión[7,8]

Tan importante como el tratamiento farmacológico son las modificaciones del estilo de vida en los pacientes hipertensos. Destacamos:

- Descenso de peso.
- Disminución del consumo de alcohol: Menos de 30 g al día en hombres y 20 g en mujeres llegan a reducir hasta 3-4 mmHg la tensión arterial.
- Reducción de la ingesta de sodio: Menos de 6 g de sal común al día reducen hasta 2-3 mmHg la tensión arterial.
- Ejercicio físico moderado aeróbico e isotónico (andar, correr, nadar, bailar, ciclismo,…) practicado de forma regular y gradual (30- 60 min al día, 3-5 días a la semana). El ejercicio puede llegar a disminuir la presión sistólica y diastólica hasta 2-3 mmHg. Si el ejercicio se combina con una dieta saludable, el descenso puede ser de hasta 4-5 mmHg.
- Dieta rica en potasio y calcio: Basada en un consumo elevado de frutas y vegetales, con una disminución de la ingesta total de grasas y de la proporción de grasas saturadas. Se recomienda comer más pescado. Una dieta saludable y baja en calorías puede llegar a disminuir la presión sistólica y diastólica hasta 5-6 mmHg.
- Limitación de la ingesta de café u otros productos ricos en cafeína.
- Supresión del consumo de tabaco.
- Terapias de relajación (manejo del estrés, meditación, terapias cognitivas, relajación muscular): Pueden reducir la presión arterial en algunos pacientes hasta en 3-4 mmHg.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se debe comenzar con un único agente o con 2 pero a dosis bajas. Nuestro paciente parece tener bien controlada la tensión arterial con un único fármaco, un ß-bloqueante (bisoprolol).

Los tipos de terapias antihipertensivas más comunes según las guías de práctica clínica se resumen a continuación:

- Monoterapia: Formada por diuréticos (de primera elección), ß-bloqueantes, calcio antagonistas, IECAs o ARAII.
- Terapia combinada: En las combinaciones de 2 fármacos, debe procurarse que el segundo fármaco sea un diurético. Además de los anteriormente vistos, aquí también entrarían los α-bloqueantes adrenérgicos. En las combinaciones de 3 fármacos, se recomienda un diurético mas otros 2 fármacos de las asociaciones recomendadas.

Los fármacos antihipertensivos recomendados en el postinfarto de miocardio son los diuréticos antialdosterona, los ß-bloqueantes y los IECAs. En la angina de pecho también se recomiendan los ß-bloqueantes y, junto con ellos, los antagonistas del calcio (dihidropiridinas, verapamilo, diltiazem).

En pacientes menores de 55 años, la terapia inicial antihipertensiva debe estar formada por un IECA o un ß-bloqueante, que da mejores resultados que la terapia usada en mayores de 55 años con antagonistas del calcio o diuréticos tiazídicos.

Los ß-bloqueantes no son de elección para iniciar la terapia antihipertensiva. Sin embargo, pueden considerarse en el caso de gente joven cuando tienen contraindicados o presentan in-

tolerancia a los IECAs. Nunca deben ser retirados los ß-bloqueantes de golpe sino gradualmente.

Soporte nutricional

Como soporte nutricional y medidas generales coadyuvantes al tratamiento, se recomiendan las directrices vistas anteriormente: control de la dieta (disminución de la ingesta de grasas, sal, café y otros productos ricos en cafeína; aumento del consumo de frutas y verduras), abandono del hábito tabáquico, disminución del consumo de alcohol, realización de ejercicio físico, terapias de relajación.

Información al alta sobre medicamentos

El paciente debe conocer ante todo la importancia de cumplir tanto con el régimen farmacológico como de seguir las medidas generales descritas. También es importante que el paciente sepa cuándo y cómo debe tomar su medicación. Así:

– AAS: Debe administrarse siempre a la misma hora del día, por ejemplo, por las mañanas y preferentemente durante las comidas. En caso de olvido de una dosis, debe continuarse el tratamiento sin que sea necesario tomar la dosis olvidada.

– Clopidogrel: Puede tomarse independientemente de las comidas (con o sin alimentos).

– Bisoprolol: Se recomienda su administración una vez al día; nunca deberá suspenderse bruscamente por el riesgo de efecto rebote.

– Pravastatina: Se aconseja su administración preferentemente en dosis única al acostarse, con o sin alimento (independientemente de las comidas).

– Omeprazol: Preferiblemente, se recomienda en una sola toma por las mañanas.

– Clorazepato dipotásico: Se insiste al paciente en la no suspensión brusca del tratamiento por el riesgo de síndrome de abstinencia, mayor cuanto más alta es la dosis prescrita. Siempre deberá dirigirse a su médico para la variación de la dosis a tomar.

Plan de atención farmacéutica

En la tabla 2 pueden observarse las principales intervenciones farmacéuticas que constituyen el plan de atención farmacéutica.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	- Prevención secundaria de eventos coronarios: antiagregantes plaquetarios (AAS y clopidrogel), ß-bloqueante (bisoprolol). - Hipertensión: ß-bloqueante (bisoprolol). - Hipercolesterolemia: estatina (pravastatina). - Protección gástrica frente a AINEs: inhibidor de la bomba de potasio (omeprazol). - Ansiolítico: benzodiazepina (clorazepato dipotásico).	Se echa de menos en la prescripción la presencia de nitroglicerina sublingual ante la posible aparición de un episodio anginoso. Se informa al prescriptor.
Efectividad de la terapia	- Niveles de presión arterial: normales. - Niveles de colesterol en sangre: normales. - Ansiedad: controlada.	

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Duración del tratamiento	- Antiagregantes plaquetarios: indefinida. - ß-bloqueante: indefinida. - Estatina: indefinida. - Inhibidor de la bomba de potasio: indefinida (siempre asociada al uso de AAS). - Benzodiazepina: duración limitada al periodo sintomático.	Se recomienda el uso de las benzodiazepinas con precaución debido al grado de dependencia que originan. La interrupción brusca del tratamiento puede ocasionar síndrome de abstinencia. Deberá evitarse la interrupción brusca modificando las dosis gradualmente.
Síntomas no tratados	Ninguno.	
Duplicidades terapéuticas	2 Antiagregantes plaquetarios.	Se informa al prescriptor del riesgo de potenciación de los efectos hemorrágicos en el uso combinado de AAS y clopidrogel para que extreme las precauciones.
Dosis	Las dosis son las correctas puesto que consiguen la efectividad del tratamiento minimizando el riesgo de efectos adversos.	
Insuficiencia orgánica	No procede.	
Interacciones	- Interacción farmacocinética entre el omeprazol y el clorazepato dipotásico: inhibición del metabolismo hepático con un aumento de los concentraciones séricas de la benzodiazepina y con el consiguiente riesgo de intoxicación.	Se informa al prescriptor para que ajuste las dosis de benzodiazepina.
Reacciones adversas reales o potenciales	Ninguna.	
Administración	No procede.	
Adherencia al tratamiento[9]	La reducción del número de dosis diarias parece ser eficaz para aumentar el cumplimiento de la medicación y debe probarse como una estrategia de primera línea. De esta forma, las pautas posológicas se ajustan en todos los medicamentos a una toma diaria, lo que mejora el grado de adherencia a la medicación por parte del paciente.	Debe insistirse al paciente el cumplimiento diario del tratamiento y el control rutinario de la presión arterial y los niveles de colesterol en sangre para lograr la efectividad máxima del tratamiento.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. López JL, Méndez M. Infarto de miocardio . Guías Clínicas 2002; 2(34). Disponible en: *http://www.fisterra.com/guias2/iam.asp*. [consultado: 8 de enero de 2007].

2. Alpert JS, Thygesen K, Antman E *et al*. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infartion. J Am Coll Cardiol 2000; 36(3):959-69.

3. Cooper A, Skinner J, Nherera L *et al*. Clinical Guidelines and Evidence Review for Post Myocardial Infarction: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. 2007. Disponible en: *http://guidance.nice.org.uk/CG48*. [consultado: 19 de mayo de 2007].

4. Critchley J, Capewell S. Abandono del hábito de fumar para la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2006; (4). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

5. Vázquez JM. Angina inestable. Guías Clínicas 2004; 4(44). Disponible en: *http://www.fisterra.com/guias2/angina.asp*. [consultado 15 de diciembre de 2006].

6. Eccles M, Rousseau N, Adams P *et al*. Evidence-based guideline for the primary care management of stable angina. Fam Pract. 2001; 18:217-22.

7. National Institute for Clinical Excellence. Hypertension. London: NICE. 2006. Disponible en: *http://www.nice.org.uk/guidance/CG34/niceguidance/pdf/English*. [consultado: 14 de febrero de 2007].

8. Moliner de la Puente JR, Domínguez M, González MC *et al*. Hipertensión Arterial. Guías Clínicas 2004; 4 (34). Disponible en: *http://www.fisterra.com/guias2/hipertension_arterial.asp*. [consultado: 10 de diciembre de 2006].

9. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Intervenciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento en pacientes con hipertensión arterial en ámbitos ambulatorios (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2006; (4). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Angioplastia urgente con colocación de stent en síndrome coronario agudo

Miriam Nieto Guindo y Mª Victoria Gil Navarro
Coordinador: Bernardo Santos Ramos.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 79 años que ingresa en el servicio de urgencias de su hospital por episodios de dolor torácico de carácter isquémico (opresivo e irradiado al brazo) en relación a mínimos esfuerzos, presentes desde hace varios días. En el ECG al ingreso muestra RS con amputación de R de V1-V3, descenso de ST de V3 a V6, presenta además movilización de fermentos con pico de CPK de 444 mg/dl. El paciente es diagnosticado de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (SCASEST).

Al ingreso (día 1) no refiere alergia medicamentosa conocida, ni HTA, diabetes mellitus (DM) ni dislipemia conocida; es exfumador e indica padecer síndrome prostático en tratamiento.

Es trasladado al día siguiente del ingreso (día 2) al hospital de referencia para coronariografía preferente. A su llegada a la unidad de hemodinámica se presenta asintomático. El ECG muestra escaso crecimiento de R en precordiales derechas, sin datos de isquemia aguda. Fermentos cardiacos: pico máximo de troponina 1.120 ng/ml y CPK 163 mg/dl.

La tarde del ingreso, previa a la angioplastia, presenta opresión precordial leve con cambios en ECG y taquicardia, sin aumento de TA y con buen estado general, cede dolor con nitroglicerina (NTG) sublingual y se pauta NTG intravenoso (iv.). Vuelve a presentar un nuevo episodio en la noche y se aumenta la perfusión de NTG de 0,5 mg/h a 1 mg/h. La historia farmacoterapéutica se detalla a continuación (tabla 1).

Se realiza coronariografía al día siguiente del ingreso (día 3) con implante electivo de stent liberador de paclitaxel sobre el tronco común izquierdo y el segmento ostial de la arteria descendente anterior, enjaulando la circunfleja. Se realiza ecocardiografía tras el intervencionismo y no se observan alteraciones de la contractilidad segmentaria, las cavidades derechas son normales y el ventrículo izquierdo también presenta tamaño, morfología y función normal. La fracción de eyección (FE) es del 66%.

Tras cateterismo evoluciona favorablemente sin presentar nuevos episodios de angor. Es dado de alta el día 6 del ingreso.

FÁRMACO	MEDICACIÓN AL INGRESO	DIA 1 (UCI hospital comarcal)	DIA 2 Unidad de dolor torácico del hospital de referencia)	DIA 3 Angioplastia en U. hemodinámica del hospital de referencia	DIA 4-6 Unidad de dolor torácico del hospital de referencia	ALTA
Tirofiban		12,5 mg en 2 50 cc SSF a 10 ml/h	12,5 mg en 250 cc SSF a 10 ml/h	Se suspende 12 h postcoronariografía.		
Acido acetilsalicílico (AAS)		300 mg/24 h	300 mg/24 h	300 mg/24 h	300 mg/24 h	300 mg/24 h (1er mes) AAS 100 mg/24 h a partir de 2º mes de forma indefinida.
Clopidogrel		75 mg/24 h	75 mg/24 h	300 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h durante un año (recomendable de forma indefinida).
Enoxaparina		80 mg/12 h	80 mg/12 h	Suspendida		
Atenolol		12,5 mg/24 h	12,5 mg/24 h	12,5 mg/24 h	12,5 mg/24 h	25 mg/12 h
Ramipril		2,5 mg/12 h	2,5 mg/12 h	2,5 mg/12 h	2,5 mg/12 h	2,5 mg/12 h
Atorvastatina		80 mg/24 h	80 mg/24 h	80 mg/24 h		Se disminuye la dosis al Simvastatina 40 mg/24 h.
Lorazepam		1mg/noche	1mg/noche	1mg/noche		Suspende
Lactulosa		15 ml/24 h	15 ml/24 h	15 ml/24 h		Suspende
Nitroglicerina			0,8 mg sublingual .....mg 5ml/h 10 ml/h	Suspende		0,8 mg sublingual si precisa por dolor.
Sueros				Tras coronariografía ClNa 0,9 %. 500 cc a pasar en 4 h+ 500 ml a pasar en 8 h+ 500 ml para mantener vía.	500 ml para mantener vía, se suspende día 5.	
Terazosina	2 mg/24 h				Se pauta doxazosina 4 mg/noche el día 4.	Se cambia a tratamiento domiciliario habitual con terazosina.
Omeprazol						20 mg/24 h

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

Atendiendo a la clasificación TIMI el paciente es considerado de alto riesgo; por la presentación en el ECG de depresión del segmento ST ≥0,5 mm, ≥2 episodios de dolor torácico en las pasadas 24 h, biomarcadores de infarto positivo, edad ≥65 años y tabaquismo (exfumador) estando indicada una angiografía coronaria durante las primeras 48 h[1], lo que justifica el traslado del paciente al hospital de referencia.

EL SCASEST es normalmente causado por la ruptura de una placa de aterosclerosis que determina la generación de trombina, la activación de plaquetas, y la formación de trombos. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de acontecimientos de isquemia, tanto prematuros durante la hospitalización inicial como a largo plazo. De ahí la importancia de una estrategia invasiva temprana.

El paciente tal como recomiendan las guías de práctica clínica (GPC) inicia tratamiento antiagregante y anticoagulante desde el ingreso.

El tratamiento base del síndrome coronario agudo (SCA), es el ácido acetilsalicílico, ya que reduce el riesgo de muerte e infarto de miocardio (IM) entre un 30-63%. El paciente inicia tratamiento con dosis altas de AAS, según las recomendaciones de la Guía de la ACC/AHA[2] . Se recomienda que los pacientes en los que se va a realizar una intervención coronaria percutanea (ICP) si estaban en tratamiento previo con AAS, administrar dosis de 75 a 325 mg de AAS, y en aquellos que no estaban en tratamiento con AAS se recomienda la administración de AAS 300 a 325 mg al menos 2 h antes y preferiblemente 24 h previas a realizarse la ICP.

En los pacientes que van a ser sometidos a ICP, esta indicada la doble agregación con AAS y clopidogrel, según los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos. En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP del ensayo CURE, ICP-CURE , se observó que los pacientes que iniciaban tratamiento con clopidogrel 6 días antes de ICP y lo mantenían durante 9 meses se reducía un 31% la muerte de origen cardiovascular o infarto de miocardio.

El paciente a pesar de estar en tratamiento con clopidogrel desde el ingreso, recibe una dosis de carga de 300 mg previo a la coronariografía, ya que el efecto máximo de agregación se alcanza a la 3ª-7ª dosis de 75 mg/24 h. La administración de dosis de carga previa a la coronariografía se confirmó en el estudio CREDO; el beneficio se observó en aquellos pacientes en los que se administra la dosis de carga al menos 6 h antes del procedimiento, de ahí que la recomendación de la Guía de la ACC/AHT sea administrar una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg al menos 6 h antes de la ICP.

En los últimos años, la angiografía y revascularización en el SCA es más temprana y con frecuencia se realiza en el plazo de 24 h de presentarse en el hospital. Un enfoque actual es aumentar la dosis de carga de clopidogrel a 600 mg para alcanzar el efecto antiplaquetario máximo a las 2 h, como se observa en el estudio ALBION. Este estudio también demostró una reducción en el aumento de la agregación plaquetaria en las 24 h posteriores a la dosis de carga, que respalda la utilización de una dosis superior (150 mg) de clopidogrel durante algunos días posteriores a la dosis de carga.

El paciente desde el día del ingreso está en tratamiento con un tercer antiagregante tirofiban, un inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa (IGP). Las GPC en el contexto del intervencionismo coronario en los SCASEST recomiendan iniciar tirofiban o eptifibatida precozmente desde el ingreso en pacientes de alto riesgo en los que el intervencionismo se vaya a demorar más de 24 h, o bien, abciximab o eptifibatida administrados inmediatamente antes o dentro de las 24 h previas a ICP y mantener durante las 12 h posteriores.

No estaría recomendado iniciar tratamiento desde el ingreso con IGP en pacientes con crite-

rios de muy alto riesgo (clínica refractaria pese a un tratamiento completo acompañado de severos cambios de la repolarización o asociada con inestabilidad hemodinámica o arritmias ventriculares) si la coronariografía y la intervención se van a realizar muy precozmente (menos de 4 h para las guías Sociedad Española de Cardiología[3] y menos de 2,5 h para las guías de la Sociedad Europea[1]) es razonable considerando los beneficios (disminución de eventos coronarios) y riesgos (complicaciones hemorrágicas), esperar a conocer la anatomía coronaria y administrar eptifibatida o abciximab si se va a realizar angioplastia o nada si el paciente va a ser operado.

En este paciente se podría haber iniciado tratamiento con eptifibatida, en lugar de tirofiban, pero no está incluido en la guía del hospital atendiendo a criterios farmaoceconómicos. Además en pacientes mayores existe un mayor riesgo de hemorragia con eptifibatida por lo que no estaría indicado.

Tirofiban debe administrarse asociado a AAS y a heparina según ficha técnica; pero no esta clara la asociación a clopidogrel[4]. Aunque los datos, según el estudio TARGET en intervencionismo precoz los pacientes que habían recibido tratamiento previo con clopidogrel previo a la colocación de stent tuvieron una incidencia menor de la variable principal del estudio (muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) y revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días) que los pacientes que recibieron el clopidogrel inmediatamente después del intervencionismo Sin embargo, en los estudios ISAR-REACT e ISAR-SWEET no se apreció un beneficio adicional con el tratamiento con IGP en pacientes que habían recibido una dosis de carga de clopidogrel. En el estudio ACUITY TIMING se observa que los pacientes a los que se administra IGP desde el ingreso junto con clopidogrel *vs* aquellos a los que se administra en el momento de la ICP se obtienen una disminución de la variable combinada (eventos isquémicos más hemorragia mayor) cuando la ICP se retrasa mas de 4 h desde el diagnóstico. La seguridad de la combinación tampoco ha sido evaluada específicamente en ningún ensayo clínico, pero en los estudios mencionados con anterioridad no se observó un incremento significativo en la incidencia de hemorragias.

Este paciente por sus características, paciente de alto riesgo en el que no se va realizar una coronariografía inmediata, podría beneficiarse según lo comentado anteriormente de un tratamiento antitrombótico agresivo.

El paciente recibe tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) desde el ingreso. Los estudios SYNERGY y A to Z han comparado específicamente la utilidad de la heparina no fraccionada (HNF) y la HBPM en el contexto de la estrategia invasiva. De modo global, no mostraron diferencias con respecto a la tasa de eventos isquémicos, pero sí en la tasa de hemorragias severas, que en los tratados con HBPM fue mayor que en los tratados con HNF. Dado que las tasas de sangrado son menores y el efecto anticoagulante se puede revertir con protamina, la HNF es la opción recomendada en la guía europea sobre intervencionismo percutáneo[1] y en la americana[2].

Como tratamiento invasivo y para evitar nuevos epiodios de isquemia se inicia tratamiento con fármacos antianginosos. Los ß-bloqueantes reducen la frecuencia de la angina, aumentando el umbral de la misma, y evitan la isquemia recurrente y la muerte después de un infarto dados sus efectos crono e inotropo negativos. Se suele iniciar el tratamiento por iv., preferiblemente con un fármaco de vida media corta sin actividad simpáticomimética intrínseca (esmolol) para poder suspender el efecto rápidamente si aparece hipotensión, empeora la congestión pulmonar o acontecen reacciones adversas, aunque también se emplean propranolol o atenolol seguido de terapia de mantenimiento por vía oral según las pautas habituales para mantener al paciente con TA controlada

(100-120/60 mmHg) y FC de 50-60 lpm en reposo.

El paciente inicia tratamiento con atenolol 12,5 mg/24 h; al alta se aumenta la dosis a 25 mg/12 h. Quizás se debería haber aumentado la dosis de una forma más progresiva, pues aunque el paciente inició su actividad diaria el aumento de dosis se multiplicó por cuatro.

Los IECAs han demostrado disminuir la disfunción y dilatación del ventrículo izquierdo y la progresión a insuficiencia cardiaca tanto durante como después del IAM. También disminuyen la mortalidad, discretamente en la fase aguda y de forma importante a largo plazo en los pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca clínica. En el IAM parece razonable iniciar el tratamiento con IECA por vo. en las primeras 24 h de evolución. Es recomendable en principio emplear un fármaco de vida media corta por la posibilidad de aparición de efectos secundarios.

El paciente inicia tratamiento con atorvastatina 80 mg desde el ingreso. En el estudio MIRACL se demostró que la administración precoz de altas dosis de atorvastatina determinó una reducción de los eventos isquémicos recurrentes en las 16 semanas siguientes. Por otra parte, el uso de simvastatina a dosis de 40 mg/24 h desde el inicio, ha demostrado la reducción de la mortalidad a 5 años en pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica o diabetes. Actualmente no existe una recomendación de dosis de inicio de tratamiento en las Guías de Práctica Clínica.

Al alta se prescribe simvastatina 40 mg en la cena, no se dispone de cifras de colesterol HDL y LDL, se supone que la decisión de disminuir la toma en base a que el paciente no es hipertenso, ni tiene colesterol alto; y con dosis inferiores se evita el riesgo de que aparezcan efectos adversos.

Otro aspecto importante a evaluar en este paciente es la implantación de un stent liberador de fármacos (SLF). El paciente presenta una lesión en el segmento medio-distal de tronco común izquierdo, una de las ramas principales de la circulación carotidea y con un riesgo natural de reestenosis muy alto (un 78,6% de los pacientes desencadenan con IAM) lo cual se asocia a una elevada mortalidad. Por este motivo, se decide la implantación de un SLF ya que estos han presentado mejores resultados que los stent convencionales. Reducen el riesgo de revascularización un 31% (IC95 19-51%) según un meta-análisis y en el registro RESEARCH[5], que refleja con bastante aproximación la práctica habitual, se muestra que las reintervenciones por reestenosis tanto las percutáneas como las quirúrgicas, fueron del 10,9% en el grupo de stent convencional frente a un 3,7% en el grupo de stent liberador de rapamicina. Sin embargo, no se han demostrado diferencias significativas en la probabilidad de que se produzcan otros eventos coronarios mayores (muerte o infarto agudo de miocardio).

El Instituto NICE (UK NHS NICE Institute) del Reino Unido recomienda el uso de SLF (sirolimus o paclitaxel) para la ICP en pacientes con cardiopatía isquémica sintomática cuando el calibre de la arteria a tratar sea <3 mm (diámetro interno) o la longitud de la estenosis sea >15 mm.

Según las GPC el tratamiento de elección de la enfermedad del tronco es indicación quirúrgica. Sin embargo, en la práctica habitual y por el menor riesgo de reestenosis de lo SLF, estos son una alternativa, en especial en pacientes con un elevado riesgo quirúrgico. Se han descrito series de pacientes con enfermedad del tronco tratados con stent liberador de sirolimus o paclitaxel, con una tasa de reestenosis en torno al 5%, sin embargo señalar que ésta no es una indicación aprobada para el uso de SLF pues no es de las lesiones en las que se ensayaron los SLF en los ensayos pivotales.

En el mercado existen distintos modelos de SLF, pero ninguno ha demostrado superioridad frente a otros. Los dos de los que existe más experiencia y se han publicado datos a largo plazo

es stent liberador de paclitaxel y el stent liberador de rapamicina; entre ellos existe una ligera diferencia que en la práctica clínica a veces los hace candidatos para una determinado tipo de lesión u otra[6]. El liberador de paclitaxel por el tipo de polímero del que esta recubierto el stent presenta una mejor navegabilidad y lo hace candidato para implantarlo en aquellas lesiones en las que el acceso es difícil, porque existen calcificaciones y el acceso es tortuoso, y para implantarlo en bifurcaciones. El stent liberador de rapamicina, en cambio, por la rapamicina, presenta una mayor inhibición de la neointima, por lo que se suele utilizar en lesiones donde existe un mayor riesgo de reestenosis.

La implantación del stent fue exitosa consiguiendo un flujo TIMI de nivel III.

El principal problema actual es que, aunque disminuye la tasa de reestenosis, la de trombosis a largo plazo aumenta. Según publicaciones recientes el riesgo de trombosis aumenta en el tiempo, existiendo diferencias significativas a los 6 meses *vs* 2 años. Aunque los artículos publicados no son concordantes; en unos estudios no se observan diferencias en los eventos ocurridos vs los stent convencional, y en otros son mayores los riesgos de trombosis e incluso de eventos isquémicos con los SLF.

Este aumento de riesgo de trombosis parece deberse al uso de SLF en indicaciones no aprobadas, estas lesiones son más complejas (multivaso, bifurcaciones, oclusiones crónicas, IAM) y a una corta duración del tratamiento con doble antiagregación de AAS y clopidogrel.

Para la profilaxis de la re-estenosis, lo indicado por la GPC de la ACC/AHA es tratamiento con AAS a dosis de 325 mg al día durante un mes en los pacientes a los que se ha implantado un stent convencional, 3 meses para los stent liberadores de sirolimus y 6 meses para los liberadores de paclitaxel; recomendando continuar con AAS 75-125 mg/24 h de forma indefinida.

El tratamiento asociado con clopidogrel a dosis de 75 mg/24 h debe mantenerse durante un mes cuando se ha implantado un stent convencional, 3 meses para los stent liberadores de sirolimus y 6 meses para los liberadores de paclitaxel, e incluso hasta 12 meses en aquellos pacientes que no presenten riesgo de sangrado y presenta alto riesgo de trombosis.

El paciente mantiene el tratamiento con AAS a altas dosis durante un mes, manteniéndose de forma indefinida, y se recomienda el tratamiento con clopidogrel de manera indefinida por las consecuencias fatales que puede tener en el paciente una trombosis o reestenosis del tronco común, aunque dicha practica no esta basada en la evidencia disponible.

Uno de los problemas que pueden derivarse de una angioplastia es que se produzca toxicidad renal por el contraste administrado durante la ICP. La nefrotoxicidad de los contrastes se debe a una isquemia renal (medular y necrosis tubular) debido a una vasoconstricción renal y a una toxicidad tubular directa mediada por radicales libres. La toxicidad renal por contraste se define como un aumento en la creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl o un aumento del 25% del valor basal en las siguientes 48 h tras la administración del contraste.

En los pacientes de alto riesgo de nefropatía inducida por contraste: insuficiencia cardiaca severa (III-IV de NYHA), hipotensión prolongada que requiera inotrópicos, creatinina >1,5 mg/dl, diabetes, edad >75 años, deshidratación no corregida en el momento del procedimiento, comorbilidad severa (mieloma múltiple, HTA, infarto de miocardio, shock…), uso de fármaco nefrotóxicos (por ejemplo: antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos de asa), y utilización de alto volumen de contraste (>5ml/kg/creatinina en mg/dl)[7]; se deben tomar medidas profilácticas.

El paciente cumple uno de los criterios de paciente de alto riesgo (edad >75 años) por lo que estaría indicada la profilaxis. Se pautó sueroterapia con ClNa 0,9% (1.500 ml) postangioplastia.

Recientemente, el ensayo REMEDIAL[8] demostró la mayor eficacia de la hidratación con 3

ml/kg de bicarbonato 1/6 M 1 h antes seguido de 1 ml/kg/h durante 6 h después, mas acetilcisteína frente al uso del mismo volumen de fisiológico más acetilcisteína. La evidencia sobre la efectividad de la acetilcisteína es algo limitada. Recientemente se han publicado diversos ensayos en los que se utilizan distintas dosis de acetilcisteina y diferentes pautas de hidratación; en un metaanálisis de Kshirsagar de 2004[9] se concluye que no se pueden extraer conclusiones debido a la heterogeneidad en los ensayos clínicos.

El efecto beneficioso de la acetilcisteina parece ser dosis dependiente, por ello incluso se aconseja la administración de 1.200 mg/12 h desde el día de antes hasta 48 h después de la angioplastia[6].

El paciente únicamente recibe hidratación tras la angioplastia, posiblemente por un olvido en la prescripción de la hidratación previa, pero no ha presentado toxicidad renal (creatinina los días posteriores de 1, 07 y 0,83 mg/dl).

Plan de atención farmacéutica

El papel del especialista en farmacia hospitalaria en la unidad de hemodinámica se centra en la selección de fármacos desde la Comisión de Farmacia y Terapéutica basándose en criterios de coste-efectividad, y en la atención farmacéutica al alta.

En la entrevista con el paciente se pregunta qué tratamiento tomaba anteriormente al ingreso con idea de conciliar ambos tratamientos y evitar duplicidades terapéuticas, fármacos innecesarios u olvidos de fármacos necesarios. El plan de atención farmacéutica se detalla en la siguiente tabla (tabla 2).

Otras medidas a considerar son:

1. Además de las medidas profilácticas terapéuticas, se debe recomendar:
   - Suspender en lo posible los medicamentos nefrotóxicos 48 h antes del procedimiento (AINEs, aminoglucosidos, cilosporina, tacrolimus, anfotericina B).
   - Suspender si es posible las biguanidas 48 h antes del procedimiento y restablecerlas únicamente cuando se haya descartado un aumento de la creatinina (se incrementa el riesgo de acidosis láctica).
   - Restringir al mínimo imprescindible el volumen del medio de contraste (5 ml/kg/creatinina en mg/dl como volumen máximo deseable).

2. Se debe hacer especial énfasis en que no debe suspenderse la doble antiagregación antes de lo indicado por el médico. Los factores relacionados con una suspensión temprana del tratamiento según algunos estudios realizados en este tipo de pacientes son: una inadecuada compresión de la importancia del mismo, edad avanzada, bajo nivel sociocultural, no vivir en pareja, no explicación del tratamiento al alta, el coste del fármaco, instrucciones del dentista para suspensión de tratamiento. Se debe informar que en procesos de cirugía menor y extracciones dentarias, lo recomendado es aplazar este tipo de intervenciones hasta que se termine el tratamiento; si no es posible se debe mantener o contactar con su cardiólogo antes de interrumpirlo.

Tras informar al paciente se entregan las recetas por principio activo hechas por el servicio de farmacia mediante un programa informático que capta la información del programa de Dispensación Unitaria.

Desde el servicio de farmacia se procede al visado de la receta de clopidogrel, dando una mayor calidad a la asistencia, pues se evitan las visitas al centro de atención primaria para que le realicen las receta más el tiempo en el que se lleva a cabo el visado; todo ello con el riesgo de un no cumplimiento terapéutico durante este tiempo. Se debe advertir al paciente que quizás puede tener problemas con el visado de la receta de clopidogrel ya que el SCASEST con colocación de stent no está dentro de las indicaciones autorizadas, en ese caso, deberá acudir al servicio de farmacia a por medicación para no suspender el tratamiento.

ASPECTO A EVALUAR	ANALISIS	PLAN
Modo de administración	Comprobar que la infusión de nitroglicerina se está administrando de forma correcta por enfermería: preparación de la mezcla, velocidad de infusión.	Preparación de mezcla de NTG al 0,01% en el servicio de farmacia. Se diluyen una ampolla de 50 mg en 500 ml de suero en frasco de vidrios, la nitroglicerina se absorbe al plástico.
	Comprobar que el paciente ha sido informado de cómo se ha de tomar la medicación al alta.	Información al paciente al alta de forma verbal y por escrito del modo de administración. NTG: se introduce un comprimido en la boca, se mastica y se coloca debajo de la lengua. AAS: se recomienda administrar con alimentos para reducir la posible intolerancia digestiva. Si toma comprimidos sin recubrimiento gástrico es recomendable mantenerse con el tronco erguido al menos durante 15 min, para evitar que el fármaco dañe el esófago. Estatinas: se debe administrar en la cena. Terazosina: se aconseja se administre por la noche para evitar riesgos de hipotensión.
Adecuación de la dosis	Garantizar que el inicio y la suspensión del tratamiento con NTG se hacen de forma paulatina.	Se informa a enfermería y se deja reflejado en la historia clínica.
	Monitorizar los niveles de colesterol LDL y HDL.	Si el c-LDL disminuye por debajo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) o el c-total cae por debajo de 140 mg/dl (3,6 mmol/l), se debe considerar la reducción de dosis de estatinas.
Ajuste por insuficiencia renal	Revisar la función renal (aclaración de creatinina).	En este caso no precisa ajuste. Ajuste de dosis atenolol si ClCr 35-15 ml/min a mitad de dosis recomendada. IECA si Clcre 50-20 ml/min.
Adecuación del tratamiento en paciente anciano	Se revisa si los medicamentos son de elección en estos pacientes.	Se sugiere el cambio de ß-bloqueantes. En los pacientes ancianos son de elección los de vida media corta, ya que el riesgo de toxicidad es menor (carvedilol).
Indicación no tratada	El paciente se queja al 4º día del ingreso de dificultad para orinar.	Se consulta con el medico, el reinicio del tratamiento para la hipertrofia benigna de próstata. Se pauta doxazosina, según la guía de equivalentes del hospital.
	Profilaxis gástrica.	Se recomienda el tratamiento con un protector gástrico (inhibidor de la bomba de protones), dado el riesgo de hemorragia al ser un paciente mayor, en tratamiento con doble antiagregación y con dosis altas de AAS. Se pauta omeprazol al alta.
Revisar interacciones	Se evalúa la historia farmacéutica de la historia clínica y se pregunta al paciente el tratamiento domiciliario.	Se debe informar al paciente que no debe tomar sildenafilo el tratamiento junto con NTG esta contraindicado. Se debe evitar en lo posible el tratamiento con AINEs (especialmente ibuprofeno) pues se ha registrado una posible inhibición del efecto hipotensor de los IECAs, un aumento del riesgo de sangrado y una inhibición de la agregación plaquetar al combinarse con AAS. No se detectan interacciones de relevancia clínica con estatinas, posibles interacciones con fármacos que se metabolicen por citocromo P450 (CYP3A4).

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente)*.

ASPECTO A EVALUAR	ANALISIS	PLAN
Monitorización de efectos adversos	Se analizan las TA y FC.	Se informa a enfermería de la necesidad de controles periódicos TA y FC. Se informa que se debe avisar al médico si TAS <90 mmHg. Suspender ß-bloqueantes si <55 lpm.
	Se recomienda al médico monitorizar con una periodicidad semestral: niveles de potasio, creatinquinasa, función renal y función hepática.	Monitorización de creatin-quinasa en pacientes de alto riesgo. Se recomienda suspender estatinas si hay elevación marcada (>5 veces el límite superior normal). También se debe valorar la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son severos y causan malestar continuo, aunque los niveles de CK no sean superiores 5 veces a los valores de normalidad. Monitorización de la funcion hepatica antes de iniciar tratamiento con estatinas, al mes o 2 meses de iniciar tratamiento y cuando signos de toxicidad.
	Comprobar que el paciente ha sido informado de los efectos adversos mas frecuentes.	Se informa al paciente por de los efectos adversos más frecuentes. **NTG:** cefaleas, taquicardia, hipotensión. Se advierte al paciente que tenga precaución al incorporarse de la cama por el riesgo de hipotensión ortostática. **AAS:** advertir al paciente que en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica, debe comunicárselo al médico e interrumpir el tratamiento inmediatamente. **Clopidogrel:** se informa que aunque el riesgo es bajo, pero grave de neutropenia, ante síntomas de fiebre, malestar y cansancio debe informar al médico para que se realice un hemograma. **Atenolol:** se informa que debe consultar con su médico y suspender tratamiento si presenta dificultad respiratoria. **IECA:** se informa que pueden producir tos seca que suele desaparecer, en caso de persistir contactar con el médico. **Estatinas:** avise a su médico inmediatamente si presenta síntomas musculares como dolor muscular, debilidad o calambres musculares.
Contraindicación	Revisar si existe patología o tratamiento concomitantes.	ß-bloqueantes: existen contraindicaciones absolutas bradicardia sinusal (<55-50 lpm), asma bronquial, bloqueo auriculoventricular y disfunción ventricular izquierda con clínica de insuficiencia cardiaca no controlada. En otras contraindicaciones clásicas (DM, EPOC, enfermedad vascular periférica , disfunción ventricular...) ha de evaluarse el posible riesgo dado el enorme beneficio que suponen los ß-bloqueantes. Si existe alguna contraindicación se recomendaría suspender e iniciar tratamiento con calcioantagonistas.
Adherencia al tratamiento	Información al paciente.	Se informa que nunca debe suspenderse el atenolol de forma brusca, la interrupción del tratamiento se deberá realizar reduciendo la dosis de forma gradual, a lo largo de dos semanas, a fin de evitar el riesgo de un empeoramiento de los síntomas anginosos. Se informa que no debe suspender tratamiento con AAS ni clopidogrel, salvo indicación médica.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Silber S, Albertsson P, Avilés FF *et al*. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología de intervención coronaria percútanea. Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(6):679-728.

2. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW *et al*. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines;ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation. 2006 Feb 21; 113(7):166-286.

3. López L, Aros F, Lidon RM *et al*. Sociedad Española de Cardiología. Actualización 2002 de las Guías de Práctica Clínica en angina inestable/infarto sin elevación del ST. Rev Esp Cardiol. 2002; 55(6):631-42.

4. Gómez JJ, Bueno H. Estrategia invasiva en el SCASEST. Tratamiento antitrombótico. Rev Esp Cardiol. 2006; 59 (Supl 1):29-38.

5. Lemos PA, Lee CH, Degertekin M *et al*. Early Outcome After Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Patients With Acute Coronary Syndromes. Insights From the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. J Am Coll Cardiol. 2003 Jun 4; 41(11):2093-99.

6. Moreno R. Stents recubiertos y otros dispositivos antirreestenosis. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(7):842-62.

7. Lameier NH. Contrast induced nephropathy- prevention and risk reduction. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21(6): i11-23.

8. Briguori C, Airoldi F, D´Andrea D *et al*. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of three preventive strategies. Circulation. 2007; 115(10):1211-7.

9. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A *et al*. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(3):761-9.

Paciente pluripatológico anticoagulado con fibrilación auricular y con episodios de sangrado grave

Francisco Fernández Cortés.
Coordinadora: Mercedes Cervera Peris.

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 73 años de raza blanca. Peso: 82 kg. Talla: 170 cm. IMC: 28,3. No hábitos tóxicos. Alergias medicamentosas conocidas: alérgico a la penicilina.

Antecedentes patológicos

Espondilitis anquilopoyética diagnosticada en la juventud, en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Fibrilación auricular crónica, en tratamiento con cumarínicos. Quistes hepáticos y renal derecho. Insuficiencia cardiaca, en tratamiento farmacológico. Bocio, hipertiroidismo primario en tratamiento con tiamazol. Bronquitis crónica en tratamiento con inhaladores broncodilatadores. Síndrome prostático en tratamiento farmacológico. Cuadros agudos de traqueobronquitis. Retención urinaria que precisó sondaje. Intervenciones quirúrgicas: *Hallux valgus* en pie derecho.

Historia farmacoterapéutica y medidas no farmacológicas

Tratamiento en domicilio:

Salmeterol/fluticasona 50/500 1 inhalación/12 h; tiotropio 1 inhalación/24 h; espironolactona 25 mg/24 h; furosemida 40 mg/24 h; acenocumarol; tamsulosina 0,4 mg/24 h; tiamazol 5 mg/24 h; naproxeno 500 mg/cada noche.

El paciente realiza en su domicilio ejercicios posturales como parte del tratamiento de la espondilitis.

Motivo de consulta/ingreso

Remitido desde Atención Primaria a Urgencias por cuadro catarral de 8 días de evolución, con aumento de su disnea habitual y tos.

El paciente presenta disnea, dolor en ambos hemotórax al toser. Abdomen blando y depresible, no doloroso. No presenta expectoración. Crepitantes en hemitórax izquierdo e hipofonesis derecha. Tensión arterial (TA) 142/82 mmHg; temperatura (temp): 37,8 °C; frecuencia

cardiaca (FC) 70 lat/min; frecuencia respiratoria (FR): 44 resp/min; saturación oxigeno (Sat O_2) aire ambiente: 90% En la radiografía de tórax se observa cardiomegalia y condensación retrocardiaca. Gasometría (pH: 7,43; pCO_2: 37,3; pO_2: 53,3); hemograma (14.000 leucocitos/mm^3 con 86% neutrófilos; hemoglobina (Hb): 11,4 g/dl; hematocrito (Hto): 39,4%; plaquetas: 180.000/mm^3; INR: 5,06; tiempo Quick: 11%). Glucemia (Glu): 96 mg/dl; Ureas: 67 mg/dl; Crs: 1,2 mg/dl; Na: 134 mEq/l; K: 4,8 mEq/l.

Ingreso del paciente a cargo de Medicina Interna con la prescripción: omeprazol 20 mg/24 h vía oral (vo.); tamsulosina 0,4 mg/24 h vo.; furosemida 40 mg en desayuno y comida oral; espironolactona 25 mg/24 h; acenocumarol según pauta habitual; tiamazol 5 mg/24 h; levofloxacino 500 mg/24 h vo.; paracetamol 500 mg si fiebre/dolor; ipratropio 500 µcg/6 h aerosol; salbutamol 0,5% 0,5 ml/6 h aerosol.

Diagnóstico principal y secundario al ingreso. Comorbilidades

Insuficiencia respiratoria aguda. Traqueobronquitis aguda. Bronquitis crónica. Insuficiencia cardiaca descompensada. Fibrilación auricular crónica. Espondilitis anquilopoyética evolucionada. Hipertiroidismo primario. Síndrome prostático.

Evolución clínica

En la tabla 1 puede observarse la evolución del paciente durante el ingreso y en la tabla 2 su tratamiento farmacológico.

DÍA +2 (MAÑANA)	DÍA +2 (TARDE)	DÍA +3	DÍA +4
Malestar, debilidad, hiporexia TA y FR sin cambios, temp: 37,1 °C; Hb: 8,1 g/dl; Hto: 39,4%; INR: 5,1; hemocultivos negativos; TSH basal: 0,23 mU/ml; T4: 0,81 ng/dl. Mejoría de disnea y tos. 3 vómitos en poso de café en las últimas 6 h (hematemesis). No melenas. Dieta absoluta. Colocación de SNG*. Se solicita analítica urgente.	Nuevo vómito sanguinolento. TA 85/58, FC: 102 lat/min; FR: 31 resp/min. Analítica: Hb: 7,1 g/dl; Hto: 32,4%; plaquetas: 145.000/mm^3 INR: 5. Sangrado activo objetivado tras lavado por SNG. Se transfunden 3 concentrados de hematíes.	Mejoría. Analítica postransfusional: Hb: 10 g/dl; Hto: 40,4%; Plaquetas: 139.000/mm^3; INR: 1,8; TA: 100/76. Mejora FR y la auscultación. Cese de la hematemesis. Se decide realizar valoración endoscópica y tratamiento si procede.	No vómitos ni melenas. Endoscopia: 3 lesiones ulcerosas a nivel gástrico de entre 0,5 y 1,5 cm con coágulo adherido: úlcera péptica Forrest IIb con Índice Rockall: 6 (riesgo alto). Tratamiento endoscópico mediante inyección de adrenalina y termocoagulación.

DÍA +5	DÍA +6	DÍA +7	DÍA +8
Buen estado general. Auscultación cardiorrespiratoria normal. TA: 130/86, FR: 18 resp/min, Sat O_2 con vmk 24%: 99%, temp: 36,5 °C. Ante la evolución favorable se inicia tolerancia a líquidos y se retirar oxigenoterapia.	Buen estado general. Tolera líquidos. Tiene hambre. Se retira SNG, se pauta dieta progresiva y se solicita placa de tórax.	Buen estado general. Buena tolerancia a la dieta y fármacos. Franca mejoría radiológica. Por lo demás sin cambios. Se solicita analítica de control antes del alta.	Sin cambios. Analítica de control: Hemograma (11.300 leucocitos/mm^3 con 70% neutrófilos, Hb: 10,2 g/dl, Hto: 39%, plaquetas: 152.000/mm^3, INR: 1,56) Continúa con buena evolución por lo que se programa alta.

*Sonda nasogástrica.

Tabla 1. Evolución clínica.

MEDICAMENTO	PAUTA	VÍA	FECHA INICIO	FECHA FIN
Omeprazol	20 mg/24 h	vo.	Día 0	Día +2
Tamsulosina	0,4 mg/24 h	vo.	Día 0	Día +2
Furosemida	40 mg en desayuno y comida	vo.	Día 0	Día +2
Espironolactona	25 mg/24 h	vo.	Día 0	Día +2
Acenocumarol	Pauta habitual	vo.	Día 0	Día +2
Tiamazol	5 mg/24 h	vo.	Día 0	Día +2
Levofloxacino	500 mg/24 h	vo.	Día 0	Día +2
Paracetamol	500 mg si fiebre/dolor	vo.	Día 0	Día +2
Ipratropio	500 µcg/6 h	Aerosol	Día 0	Día +3
Salbutamol 0,5%	0,5 ml/6 h	Aerosol	Día 0	Día +3
Sueroterapia			Día +2 M	Día +6
Metoclopramida	10 mg/8 h	iv.	Día +2 M	Día +5
Levofloxacino	500 mg/24 h	iv.	Día +2 M	Día +8
Omeprazol	40 mg/12 h	iv.	Día +2 M	Día +4
Furosemida	20 mg en desayuno y comida	iv.	Día +2 M	Día +6
Paracetamol	1g si fiebre/dolor	iv.	Día +2 M	Día +5
Vitamina K	10 mg/24 h	iv.	Día +2 M	Día +3
Somatostatina	250 µcg en bolus + 250 µcg/h	iv. continuo	Día +2 T	Día +6
Ipratropio	500 µcg/8 h	Aerosol	Día +3	Día +5
Salbutamol 0,5%	0,5 ml/8 h	Aerosol	Día +3	Día +5
Omeprazol	8 mg/h	iv. continuo	Día +4	Día +7
Bemiparina	3.500 UI/24 h	sc.	Día +4	
Metoclopramida	10 mg si precisa	iv.	Día +5	Día +7
Salmeterol/fluticasona 50/500	1 inhalación/12 h	inh.	Día +5	
Tiotropio	1 inhalación/24 h	inh.	Día +5	
Furosemida	40 mg en desayuno y comida	vo.	Día +6	
Tamsulosina	0,4 mg/24 h	vo.	Día +6	
Espironolactona	25 mg/24 h	vo.	Día +6	
Tiamazol	5 mg/24 h	vo.	Día +6	
Omeprazol	20 mg/12 h	vo.	Día +7	
Claritromicina	500 mg/12 h	vo.	Día +7	
Metronidazol	500 mg/12 h	vo.	Día +7	
Levofloxacino	500 mg/24 h	vo.	Día +8	
Acenocumarol	3 mg/24 h	vo.	Día +8	

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica.

Resolución final

Una vez resuelto el cuadro cardiorrespiratorio, restablecida la hemostasia, y tras realizar tratamiento endoscópico, se da de alta al paciente.

Tratamiento al alta: salmeterol/fluticasona 50/500 1 inhalación/12 h; tiotropio 1 inhalación/24 h; espironolactona 25 mg/24 h; furosemida 40 mg/24 h; acenocumarol 2 mg/24 h. Control INR dentro de 2 días; tamsulosina 0,4 mg/24 h; tiamazol 5 mg/24 h; naproxeno 500 mg/noche; omeprazol 20 mg/12 h durante 1 mes, claritromicina 500 mg/12 h y metronidazol 500 mg/12 h durante 6 días; levofloxacino 500 mg/24 h durante 2 días.

2. DISCUSIÓN

Tratamiento antibiótico

El paciente acude a urgencias por problemas de tipo respiratorio. Dado su estado y tratándose de un paciente pluripatológico se decide su ingreso en el Servicio de Medicina Interna. El antibiótico elegido (levofloxacino) parece adecuado[1], sobre todo dada la alergia del paciente a penicilinas.

Tratamiento de la fibrilación auricular crónica (FAC)

La fibrilación auricular puede dar lugar a la formación de trombos por el pobre vaciado auricular. La movilización de estos trombos puede producir ictus isquémicos y otros eventos tromboembólicos a nivel sistémico. Por ello está indicado el tratamiento con cumarínicos (warfarina, acenocumarol) o ácido acetilsalicílico (AAS). El tratamiento con uno u otro fármaco dependerá de las características del paciente y del grado de riesgo que presente el paciente. Según las recomendaciones de *American College of Chest Physicians* (ACCP) y las elaboradas conjuntamente por *American College of Cardiology, American Heart Association* y *European Society of Cardiology* (ACC/AHA/ESC)[2,3],el paciente de nuestro caso presenta un riesgo tromboembólico alto al estar diagnosticado de insuficiencia cardiaca concomitante, por lo que está indicada la anticoagulación con cumarínicos. El uso de AAS 80-325 mg se reserva para pacientes clasificados como de bajo riesgo o para aquellos en los que los cumarínicos estén contraindicados. Al ingreso, el valor de INR de 5,06 nos indica que el paciente está en tratamiento con dosis de acenocumarol supratituladas. Según las recomendaciones de ACCP[4], se deberían haber omitido 1 ó 2 dosis de acenocumarol, monitorizar el INR, y reanudar el tratamiento cuando el INR estuviera de nuevo dentro del rango terapéutico (INR: 2-3 en este caso). Otra opción sería omitir una sola dosis de acenocumarol y administrar 1-2,5 mg de vitamina K por vo.

Tratamiento de espondilitis anquilopoyética

El tratamiento concomitante con naproxeno agrava la situación puesto que los AINEs interaccionan con los cumarínicos aumentando el riesgo de hemorragia. El tratamiento crónico con AINEs requiere protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Nuestro paciente no recibía gastroprotección y finalmente acaba desarrollando úlcera péptica sangrante.

La causa más frecuente de hemorragia digestiva alta no varicosa es la úlcera péptica gastroduodenal, que representa alrededor del 70% de los casos. La hemorragia digestiva alta no varicosa es una emergencia médica frecuente, con una incidencia anual que oscila entre 50 y 150 casos por 100.000 habitantes, lo que representa un número elevado de ingresos anuales y un consumo muy elevado de recursos sanitarios[5].

Hipertiroidismo

El segundo día de ingreso se reciben datos analíticos de TSH y T4 dentro del rango de normalidad. Indican que el hipertiroidismo está controlado.

Tratamiento farmacológico inicial de la hemorragia

Cuando aparece la hematemesis, se suspende el anticoagulante oral y se administra vitamina K 10 mg iv., actuando en la línea de las recomendaciones de la ACCP[4]. Según Feu y colaboradores, el paciente presenta una hemorragia grave (PAS <100 mmHg y/o FC >100) y debe valorarse la transfusión de concentrados de hematíes ante una hemoglobina <8 g/dl. Cuando se consiga la estabilidad hemodinámica del paciente debe llevarse a cabo una endoscopia con fin diagnóstico y de tratamiento si procede[5].

Tratamiento con somatostatina

La somatostatina se ha utilizado en el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica por su acción antisecretora y vasoconstrictora de la circulación esplácnica. Debido a su corta vida media, se administra en infusión intravenosa (iv.) continua a 3,5 µcg/kg/h tras la administración de un bolus de 250 µcg a pasar en 3 min. Su uso en hemorragia por úlcera péptica es controvertido debido a que la mayoría de estudios incluyen un número reducido de pacientes, lo que dificulta la obtención de conclusiones válidas[5].

A pesar de que existen estudios que han descrito un efecto clínico beneficioso a nivel de disminuir la recidiva de hemorragia y la necesidad de cirugía, la efectividad del tratamiento endoscópico limita su papel a un tratamiento de ayuda para estabilizar a los pacientes hasta que la endoscopia pueda llevarse a cabo. En España la somatostatina presenta la indicación de tratamiento de hemorragia por ruptura de varices esofágicas y de adyuvante en el tratamiento de las fístulas pancreáticas secretoras de al menos 500 ml al día.

Tratamiento endoscópico

La endoscopia presenta tres finalidades:

– Establecer un diagnóstico preciso.

– Obtener información clave para obtener un factor pronóstico:
La mortalidad asociada a la hemorragia digestiva alta se sitúa alrededor de un 10% concentrándose en aquellos pacientes de edad avanzada con enfermedades asociadas. El principal factor pronóstico de mortalidad es la recidiva precoz de la hemorragia. Uno de los índices pronóstico más empleados es el propuesto por Rockall, que evalúa 5 variables (edad, situación hemodinámica, enfermedades asociadas, lesión responsable de la hemorragia y signos de hemorragia reciente). Este índice presenta una buena correlación con la recidiva hemorrágica y la mortalidad, y permite adecuar la asistencia que requiere el paciente[5].

– Realizar un tratamiento hemostático si está indicado:
El tratamiento endoscópico es de primera elección en la úlcera péptica gastroduodenal que presente estigmas de hemorragia activa en forma de chorro o babeo, de vaso visible no sangrante o de coágulo adherido que no se desprende con lavados[5]. Un metanálisis de 6 estudios (240 pacientes) concluyó que la terapia endoscópica es superior a la terapia médica para prevenir la recidiva hemorrágica en pacientes con úlcera péptica sangrante y coágulo adherido[6]. Dentro de este campo existen diferentes técnicas: técnicas de inyección (la más utilizada es la inyección de adrenalina 1/10.000 sola o asociada a polidocanol),

técnicas de electro y termocoagulación, técnicas mecánicas (clips hemostáticos y bandas elásticas entre otros) y fotocoagulación con láser[5].

El paciente descrito presenta 3 lesiones ulcerosas con coágulo adherido, por lo que estaría indicado el tratamiento endoscópico. Al realizar la evaluación del riesgo, se obtiene un Índice de Rockall de 6 (riesgo alto), por lo que debe descartarse el alta precoz. El riesgo de recidiva hemorrágica en pacientes que presentan úlcera con coágulo adherido es del 14-37%[5].

Tratamiento antisecretor

El empleo de fármacos antisecretores se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico (de forma ideal, a un valor de 6 de forma sostenida) para optimizar los mecanismos hemostáticos sobre la lesión[5].

Los resultados de diferentes ensayos clínicos realizados con antagonistas de receptores H2 frente a placebo muestran que estos fármacos reducen las tasas de recidiva hemorrágica, necesidad de cirugía y muerte. No obstante, se han visto sustituidos por los IBP a pesar de su buen perfil de seguridad y su bajo coste[7].

El tratamiento con IBP reduce el riesgo de recidiva hemorrágica y la necesidad de cirugía, pero no afecta a la mortalidad global[7,8,9]. No obstante existe controversia acerca de si los IBP son igualmente efectivos al ser administrados por vía oral o intravenosa. Hay autores que argumentan que no existe evidencia de que los resultados obtenidos con los IBP dependan de la vía de administración[7,9]. Otros autores defienden que existe evidencia suficiente para recomendar el uso de IBP por iv., especialmente en aquellos pacientes en que se objetivan lesiones de alto riesgo de recidiva[8,10]. Ello se fundamentaría en que la supresión del pH gástrico y la estabilización del coágulo se consiguen de forma más efectiva en pacientes que reciben el IBP en forma de bolus por iv. seguido de infusión continua[10].

Una vez conseguido el control de la hemorragia, se inicia el tratamiento de cicatrización encaminado a prevenir la recidiva a largo plazo. Para conseguirlo disponemos de antagonistas de receptores H2 y de IBP, aunque los estudios comparativos entre ambos grupos sugieren que los IBP son más eficaces. El tratamiento actual recomendado para la úlcera gástrica es de un IBP cada 24 h durante 4 semanas, y en caso de no producirse la curación, ampliar a un periodo adicional de 4 semanas más.

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Prevenir la recidiva a largo plazo también implica eliminar los factores de riesgo presentes. La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en la hemorragia por úlcera gástrica es muy elevada en nuestro medio (alrededor del 85%). El método diagnóstico de *Helicobacter pylori* (prueba de aliento de urea marcada con C13) puede ser falsamente negativo en un 30-35% en pacientes con tratamiento antisecretor o con presencia de sangre en el estómago. Por ello se recomienda realizar el tratamiento de erradicación aun sin comprobar la presencia de *Helicobacter pylori*[5].

Tratamiento al alta con AINEs

Otro factor de riesgo a eliminar (si es posible) es el tratamiento con AINEs. El paciente toma habitualmente naproxeno 500 mg/24 h como tratamiento de la espondilitis anquilopoyética. El octavo día de ingreso el paciente se encuentra con un INR de 1,56, por lo que, una vez el episodio hemorrágico se ha controlado y ha evolucionado favorablemente, hay que replantearse la reintroducción de la anticoagulación oral. La necesidad de anticoagulación del paciente hace que sea especialmente importante (desde el punto de vista de seguridad) la decisión a tomar con respecto al tratamiento con AINEs. Tal vez la actuación más coherente sería sustituir napro-

xeno por diclofenaco –el AINE menos gastrolesivo que presenta indicación en espondilitis anquilopoyética– y realizar monitorización.

Tratamiento al alta con acenocumarol

El farmacéutico tiene un papel determinante en mejorar la adherencia del paciente al tratamiento, especialmente en tratamientos crónicos como el acenocumarol:

- El paciente debe entender la importancia de adquirir un hábito dietético constante. Determinados alimentos (coliflor, espinacas, lechuga, hígado...) son ricos en vitamina K, de tal forma que grandes fluctuaciones en su ingesta afectan a la eficacia y seguridad del tratamiento con acenocumarol.
- El farmacéutico debe resaltar y concienciar al paciente que el tratamiento con acenocumarol está sometido a controles periódicos de INR, de tal forma que si no realiza correctamente el tratamiento, los ajustes posológicos realizados no son adecuados.

Plan de atención farmacéutica

En base a todo lo comentado hasta ahora, en la tabla 3 pueden observarse las principales intervenciones farmacéuticas que engloba el plan de atención farmacéutica.

ASPECTO A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Adecuación tratamiento FAC con cumarínicos *vs* AAS.	Riesgo tromboembólico alto según principales guías.	Anticoagulación con cumarínicos indicada.
Interacción naproxeno-acenocumarol.	Aumento del riesgo hemorrágico.	Gastroprotección con IBP.
Adecuación tratamiento con acenocumarol al ingreso.	INR: 5,01 (por encima del rango terapéutico).	Suspender 1-2 dosis de acenocumarol y monitorizar INR.
Monitorización del tratamiento antitiroideo.	TSH basal: 0,23 mU/ml; T4: 0,81ng/dl. Hipertirodismo controlado.	Continuar con el mismo tratamiento.
Indicación tratamiento con vitamina K y transfusión.	Hemorragia. TAS <100 mmHg; FC >100 lat/min Hb <8 g/dl.	Indicado el tratamiento con vitamina K y la transfusión.
Indicación del tratamiento con somatostatina.	Indicación no aprobada para sangrado por úlcera péptica.	Suspensión del tratamiento el día de la intervención endoscópica.
Terapia secuencial levofloxacino.	En el día +6 el paciente ya está estable y tolera por vo.	Adelantar el cambio de vía de administración de levofloxacino del día +8 al día +6.
Adecuación y monitorización del tratamiento antisecretor.	Lesiones con alto riesgo de recidiva (Índice Rockfall 6).	Disminución pauta de omeprazol a 20 mg/24 h vo. una vez completada la erradicación de *Helicobacter pylori*.
Elección del tratamiento de la espondilitis anquilopoyética.	Diclofenaco presenta la indicación y un perfil de gastrolesividad mejor que naproxeno.	Sustituir tratamiento con naproxeno por diclofenaco.
Adherencia del paciente al tratamiento al alta.	Tratamiento complejo por elevado número de medicamentos y presencia de tratamientos de duración finita.	Comunicación oral y escrita con información acerca de por qué y cómo debe tomar cada medicamento prescrito al alta.
Dispensación tratamiento de levofloxacino, claritromicina, metronidazol y omeprazol.		Realizar dispensación de tratamientos finitos si la legislación lo permite.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Canton R, Lode H, Graninger W *et al*. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. Int J Antimicrob Agents. 2006; 28(Suppl 2):115-27.

2. Singer DE, Albers GW, Dalen JE *et al*. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126(3 Suppl):429-56.

3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS *et al*. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006; 48(4):854-906.

4. Ansell J, Hirsh J, Poller L *et al*. The pharmacology and management of the vitamin k antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126(3 Suppl):204-33.

5. Feu F, Brullet E, Calvet X *et al*. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. Gastroenterol Hepatol. 2003; 26(2):70-85.

6. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ *et al*. Endoscopic Therapy Versus Medical Therapy for Bleeding Peptic Ulcer With Adherent Clot: A Meta-analysis. Gastroenterology. 2005; 129(3):855-62.

7. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. Br Med J. 2005; 330(7491):568.

8. Triadafilopoulos G. Review article: the role of antisecretory therapy in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2005; (22 Suppl 3):53-8.

9. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1):CD002094.

10. Armstrong D. Intravenous proton pump inhibitor therapy: a rationale for use. Rev Gastroenterol Disord. 2005; (5 Suppl 2):18-30.

Insuficiencia cardiaca Grado III con descompensación hidrópica

Miguel Ángel Domingo Ruiz.
Coordinadora: Pilar Aznarte Padial.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 77 años que presenta antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) y fibrilación auricular (FA) crónica. El electrocardiograma (ECG) hace 3 meses presentó ventrículo izquierdo no dilatado, no hipertrófico, fracción de eyección (FE) de 61%, ventrículo derecho normofuncional, insuficiencia mitral moderada y presión arterial pulmonar 35 mmHg. También presenta antecedentes de Neo de mama con mastectomía derecha hace 7 años, osteoporosis, pancreatitis aguda, colecistectomía hace 2 meses y FA crónica en tratamiento con bisoprolol 2,5 mg y enoxaparina 80 mg; desde hace 2 meses se encuentra en cama por aplastamiento vertebral. Más recientemente, desde hace 15 días presenta disnea de mínimo esfuerzo (en los 2 últimos meses hace vida cama/sillón) a ortopnea, edema de miembros inferiores (MMII), aumento de volumen abdominal, tos seca no productiva y dolor centrotorácico que aumenta con la tos; se encuentra afebril; hace 3 días fue atendida en el Servicio de Urgencias por el mismo motivo.

La exploración física (EF) presentó ingurgitación yugular y la auscultación cardiorrespiratoria (ACR) mostró tonos arrítmicos, abundantes ruidos y crepitantes hasta campos mediastínicos medios que no permitió escuchar soplo. Hipotensión, hepatomegalia congestiva y edemas muy importantes hasta raíz de muslos. La radiografía (Rx) de tórax permitió observar cardiomegalia y gran congestión venocapilar. El resultado del electrocardiograma (ECG) presentó una FA a 150 latidos por minuto (Lpm) sin signos de isquemia. El resultado de la analítica en Urgencias destacó una disminución de la saturación de oxígeno (Sat O_2) con un 88% y elevación de los niveles de creatinina, urea y PCR (tabla 1).

DÍAS DE INGRESO	URG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fármacos	Pauta										
ClNa 500 ml											c/12 h
Metilprednisolona 20 iv.	c/8 h						S	-	-	-	-
Furosemida 20 iv.	c/6 h						c/8 h				c/6
Amoxi/clavulánico 1 g iv.	-	c/8 h									S
Paracetamo1 g iv.	c/8 h										c/8 h vo.
Metamizol 2 g iv.	DR										c/8 h vo.
Morfina 10 iv.	DR										S
Enoxaparina 80 sc.	c/12 h										
NTG 15 parche	c/24 h										
Ipratropio 500 aerosol	c/8 h										
Budesonida 200 inhalador	-	-	-	-	-	-	c/24 h				
Digoxina 250 vo.	c/24 h										
Espironolactona 100	c/24 h						S	-	-	-	c/24 h
Ramiprilo 2.5	c/24 h						S	-	-	-	c/24 h
Acenocumarol 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bisoprolol 2.5	c/24 h	S	-	-	-	-	c/24 h				
Levofloxacino 500 iv.	c/24 h	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Parámetros clínicos											
TA	100/75						110/85				
Temperatura corporal	35,7	37,8					36,1				
FC	93						90				
Sat O_2	88										
Glucosa	77										
Urea	88										
Creatinina	1,75						5,7				4,2
Leucocitos (neutrófilos %)	14.800 (93)	38.760 (92,7)					9.600 (60,1)				
PCR	5,1	11,2					6,4				
INR	1,4										
Act Protrom (%)	62										
LDH	1.329										
Mb	75										
TnI	0,08										
CPK	57										
Sodio											129,7
Cp Digoxina											
Orina											
Leucocitos											10-50
Hematíes											+
Nitritos											-

Tabla 1. Evolución temporal del tratamiento y parámetros analíticos de la IC *(continúa en la página siguiente).*

DÍAS DE INGRESO	11 A 17							18 A 24							ALTA
Fármacos															
ClNa 500 ml								S	-	-	-	-	-	-	
Metilprednisolona 20 iv.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Furosemida 20 iv.								c/12 h vo.							c/12 h vo.
Amoxi/clavulánico 1 g iv.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Paracetamo1 g iv.															
Metamizol 2 g iv.															
Morfina 10 iv.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Enoxaparina 80 sc.								S	-	-	-	-	-	-	
NTG 15 parche															
Ipratropio 500 aerosol							S	-	-	-	-	-	-	-	
Budesonida 200 inhalador							S	-	-	-	-	-	-	-	
Digoxina 250 vo.															c/24 h vo.
Espironolactona 100															25 c/24 h
Ramiprilo 2,5															5 c/24 h
Acenocumarol 4	-	-	-	-	-	-	-	s/p							s/p
Bisoprolol 2,5															c/24 h
Levofloxacino 500 iv.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Parámetros clínicos															
TA								105/80							
Temperatura corporal															
FC								100							
Sat O_2															
Glucosa															
Urea															
Creatinina								4,6							
Leucocitos (neutrófilos %)															
PCR								4,6							
INR															
Act Protrom (%)															
LDH															
Mb															
TnI															
CPK															
Sodio								136,3							
Cp Digoxina							3,2	1,72							
Orina															
Leucocitos								0-5							
Hematíes								-							
Nitritos								-							
NOTA: Las abreviaturas en la tabla indicadas se encuentran en la página siguiente.															

Tabla 1. Evolución temporal del tratamiento y parámetros analíticos de la IC *(continuación).*

Abreviaturas de la tabla anterior

Cp: concentración plasmática CPK: creatín fosfokinasa FC: frecuencia cardiaca INR: ratio internacional normalizado LDH: lactato deshidrogenasa Mb: mioglobina PCR: proteína C reactiva S: supensión del tratamiento Sat O_2: saturación de Oxígeno TA: tensión arterial TnI: troponina I URG: servicio de urgencias vo.: vía oral iv: intravenoso inh: inhalador

Por lo anterior, el juicio clínico fue de Insuficiencia Cardiaca Congestiva (ICC) descompensada Grado III con FA rápida; además, probable infección respiratoria en paciente con insuficiencia mitral moderada. Se procede al ingreso de la paciente para estudio y tratamiento.

Tratamiento domiciliario al ingreso

- Dieta sin sal pobre en grasas
- Bisoprolol 2,5 mg vo./24 h
- Furosemida 40 mg vo./12 h
- Enoxaparina 80 mg sc./24 h
- Digoxina 250 µcg vo./24 h
- Espironolactona 25 mg vo./24 h
- Calcio carbonato 1.000 mg vo./24 h

Tratamiento al ingreso en Urgencias

Dieta blanda sin sal y pobre en grasas; en el Servicio de Urgencias se pautó levofloxacino 500 iv./12 h, ipratropio 500 aerosol/8 h y analgésicos a causa de la insuficiencia respiratoria y leucocitosis, que hizo sospechar infección respiratoria (tabla 1). Fueron precisos los cuidados de enfermería referentes al control de constantes, diuresis, mantener vía heparinizada y administrar oxígeno en gafas nasales (GN) a 2 litros por minuto (Lpm).

Al ingreso en planta del Servicio de Cardiología, el ECG mostró una FE moderadamente deprimida del 45%, insuficiencia mitral (IM) moderada y dilatación auricular bilateral; la Rx presentó un posible derrame pleural.

Durante la estancia hospitalaria se realizaron diversas pruebas periódicamente para el manejo de la paciente que incluyó una analítica general y de orina, ECG y Rx; auscultación cardiorrespiratoria y toma de constantes (TA, FC, temperatura corporal y diuresis) diaria. Tras 25 días de ingreso hospitalario en la Unidad de Cardiología, fue dada de alta con tratamiento farmacológico y medidas higiénico-dietéticas específicas. El farmacéutico del hospital colaboró con el cardiólogo responsable en la prescripción de los medicamentos y con el personal de enfermería en la administración de los mismos; además, ofreció la información necesaria a la paciente al alta hospitalaria.

2. DISCUSIÓN

Tratamiento integral del paciente

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) presenta una etiología multifactorial; la ICC de Grado III se caracteriza por una gran limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo pero con síntomas ante cualquier actividad física realizada. El tratamiento farmacológico de la insuficiencia IC[1] incluye en la actualidad inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) y antagonistas de receptores de angiotensina II -ARA II- en caso de intolerancia a IECA por tos persistente, diuréticos (pertenecientes al grupo de las tiazidas y del asa), ß-bloqueantes, antagonistas de receptores de aldosterona, digoxina[1] (si FA y ritmo sinusal normal) para mejorar contractilidad y fármacos vasodilatadores (nitratos). Entre los fármacos recomendados para el tratamiento de la IC se incluye:

- **Ramiprilo ó captoprilo (IECA)** debe estar presente en todo tratamiento de IC al haber demostrado una mayor supervivencia no dosis-dependiente. Se debe controlar la función renal (mediante la determinación de creatinina sérica) durante el tratamiento.

- **Losartán (ARA II)** ha demostrado una morbimortalidad similar a IECA y es una alternativa al 10-15% de pacientes con intoleran-

cia a los fármacos IECA por tos seca persistente.

– **Furosemida ó hidroclorotiazida (diuréticos)** cuando existen edemas y asociado a IECA y ß-bloqueante. Al ingreso en el Servicio de Urgencias, la paciente presentaba alteración de los niveles de urea y creatinina, edemas importantes en miembros inferiores (MMII) y signos de insuficiencia respiratoria, por lo que se instauró tratamiento con furosemida 20 mg iv. para mejorar el equilibrio hidroelectrolítico y mejorar función renal (creatinina=1,75 mg/dl), disminuyendo la sobrecarga ventricular y los síntomas de congestión vascular periférico. Esta dosis fue modificada a lo largo de la estancia hospitalaria conforme fue mejorando el edema y la función renal.

– **Bisoprolol ó carvedilol (ß-bloqueante)** han demostrado un mayor efecto en la supervivencia y morbimortalidad dosis-dependiente. Recientemente se ha publicado un metanálisis de 7 ensayos clínicos la utilidad de los ß-bloqueantes para la FA en pacientes con IC sistólica[2], como es el caso que se presenta.

– **Espironolactona (antagonista de aldosterona)** a dosis de 25 mg ha demostrado remodelado cardiaco y vascular. Es preciso controlar los niveles de creatinina y potasio sérico, sobre todo al inicio del tratamiento hasta estabilizar al paciente.

Durante la hospitalización, hubo un aumento de Potasio (K) a 5,7 meq/l por lo que fue necesario suspender temporalmente el tratamiento con ramiprilo y espironolactona.

– Parche de nitroglicerina (NTG) ó isosorbida mono/dinitrato (nitratos). Tienen un efecto positivo en la asociación de dinitrato isosorbide y hidralazina[4], pero esta asociación es poco seguida en la actualidad.

– El tratamiento con digoxina[5] se establece en pacientes con IC y FA rápida con ritmo sinusal normal; este tratamiento se debe titular comenzando con dosis bajas para ir aumentando según TA, FC, auscultación cardiorrespiratoria y función renal. El mismo criterio se sigue para la prescripción de ACO (acenocumarol). En el caso que se presenta, se amplió y ajustó el tratamiento domiciliario, que no incluía el fármaco del grupo de los IECA y se pautó acenocumarol según pauta de hematología.

Existen además otras medidas terapéuticas en el tratamiento de la IC; en el caso de IC grave que ponga en peligro la vida del paciente, se utilizan fármacos inotrópicos positivos tales como dopamina, dobutamina, milrinona, levosimendán, adrenalina y noradrenalina iv. en el ámbito intrahospitalario.

La paciente incluye en su tratamiento este tipo de farmacoterapia, además del paso de heparina de bajo peso molecular a la prescripción de anticoagulación oral por fibrilación auricular, según pauta ajustada por el Servicio de Hematología.

Los resultados analíticos de la paciente presentaron unos marcadores cardiacos (Mb=75 ng/ml, TnI= 0,08 ng/ml y CPK= 57 µcg/l), lo que indica que no existía daño miocárdico por infarto agudo de miocardio (IAM).

La paciente presentó náuseas y vómitos a los 17 días del ingreso, que precisó la administración de metoclopramida. Se realizó analítica de concentraciones plasmáticas de digoxina para descartar intoxicación digitálica, pero la extracción de la muestra se realizó tan solo 3 h después de la administración de digoxina. Se obtuvo un resultado de 3,2 ng/ml (rango 0,8-2 ng/ml); este valor no significa intoxicación digitálica debido a la farmacocinética intrínseca de la digoxina. Tras la administración de digoxina, existe una concentración pico por encima de la concentración máxima tóxica en las

primeras 6-8 h después de la administración y que, tras este período de tiempo, la concentración plasmática de digoxina vuelve al intervalo terapéutico. En el caso que se presenta, al día siguiente se realizó la extracción de la muestra por la mañana, antes de la administración de la dosis de digoxina y la concentración plasmática fue de 1,72 ng/ml. Por ello, el muestreo de digoxina debe hacerse siempre 6 h después de una administración intravenosa (iv.) y 8 h si es el tratamiento es oral (vo.). La técnica analítica para determinar digoxina es por enzimoinmunoanálisis.

En el caso que se presenta, la administración de los medicamentos tramadol y fentanilo transdérmico pueden explicar las náuseas y vómitos de la paciente, por lo que se disminuyó la dosis de fentanilo transdérmico de 50 µcg/h a 25 µcg/h cada 3 días.

El tratamiento de la fase aguda de la IC con oxígeno en pacientes con hipoxemia es fundamental, aunque hay estudios que demuestran que una hiperoxia puede aumentar la mortalidad. Se debe prescribir en función de la Sat O_2 (valor normal 95-98%) y administrar oxígeno mediante Ventimask o gafas nasales según la necesidad del paciente.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda y está incluida entre los factores pronósticos de riesgo cardiovascular[6], especialmente en enfermedad coronaria. La paciente presentó un valor de PCR de 5,1 mg/dl; cuando existe un valor >3 mg/dl el riesgo cardiovascular es alto, según la *American Heart Association/Centers for disease control and prevention* (AHA/CDC). Este valor se elevó a 11,2 mg/dl debido a la infección respiratoria y posteriormente disminuyó su valor a 6,4 mg/dl.

La paciente presentó dolor en la región inguinal que empeoró el estado de la paciente con el tiempo, por lo que se hizo una interconsulta a Reumatología para valorar la situación. Se confirmó una inflamación en la articulación de la cadera derecha y se pautó paracetamol, metamizol y tramadol, parches transdérmicos de fentanilo cada tres días de rescate aumentando la dosis hasta el control en el manejo del dolor. Adicionalmente se prescribió omeprazol. El dolor no mejoró, aumentando la dosis de fentanilo parches y de AINE, que junto a la administración con heparina de bajo peso molecular y acenocumarol produjo una hemorragia digetiva grave, con un descenso de hemoglobina (Hb) de 14,3 g/dl a 9,4 g/dl y un índice *Intenational Normalized Ratio* (INR) de 3,6, que precisó la administración de fitomenadiona 10 mg, 1.200 UI de complejo protrombínico, 7 concentrados de hematíes y pantoprazol 40 mg/8 h iv. (se ha demostrado que altas dosis de inhibidores de la bomba de protones disminuye el sangrado por hemorragia digestiva)[7]. Los pacientes que se encuentren en tratamiento con anticoagulantes orales y sea imprescindible la administración de un AINE, se recomienda utilizar diclofenaco o nabumetona. Para el dolor agudo se prefiere la administración de AINE con vida media corta y administración oral, y utilizar la vía intramuscular (im.) ó iv. para los casos donde la vía digestiva sea imposible o no recomendable. La utilización de tramadol queda restringida cuando exista dolor intenso con la ventaja de disminuir la dosis de AINE y utilizar dos fármacos con mecanismo de acción distinto para potenciar el efecto analgésico. La utilización de opiáceos debe realizarse estudiando el tipo, la intensidad y la causa del dolor; en estos casos, utilizar profilaxis laxante y antieméticos desde el inicio del tratamiento. Los opiáceos se deben pautar inicialmente con dosis bajas y aumentar progresivamente hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Es fundamental individualizar el tratamiento analgésico ya que el umbral y la percepción subjetiva del dolor es distinta de unos pacientes a otros. En caso de dolor crónico se utilizan formas farmacéuticas de liberación retardada, como los parches de fentanilo transdérmico.

En cuanto a la profilaxis por gastropatía, todos los AINEs pueden ser gastrolesivos y esto se acentúa en pacientes con factores de riesgo, tales como edad >65 años, antecedentes de úlcera péptica, dispepsia por AINE, toma concomitante de otros AINEs y/o esteroides, con anticoagulantes, coagulopatía… Piroxicam, ketorolaco y fenilbutazona son los más gastrolesivos. Los fármacos pertenecientes al grupo anti H2 como la ranitidina, suprimen los síntomas gástricos pero no disminuyen el riesgo de hemorragia, perforación digestiva y estenosis pilórica. Está indicada la profilaxis en pacientes con factores de riesgo. El misoprostol disminuye un 40% las complicaciones graves pero un tercio de los pacientes no lo toleran. El omeprazol no mejora las complicaciones graves y los anti H2 previenen el daño duodenal, pero no el gástrico.

Tras el episodio de hemorragia digestiva, se inicia sueroterapia con suero salino fisiológico (SSF) 1.500 ml/24 h y se pauta suero glucosado (SG) 5% 1.000 ml/24 h (proteínas totales 5,4 g/dl). El aporte de 100-150 g de glucosa al día en pacientes bien nutridos disminuye el catabolismo proteico en los primeros días de disminución de la ingesta.

El hemograma presentó leucocitosis y desviación a la izquierda que junto a la auscultación cardiorrespiratoria anormal, signos de insuficiencia respiratoria y febrícula indicó infección respiratoria al día siguiente del ingreso. En principio se pautó de manera empírica levofloxacino 500 mg/24 h iv. y una vez ingresada la paciente en la unidad de hospitalización se suspendió levofloxacino y se prescribió amoxicilina/clavulánico 1 g/8 h iv. al confirmar infección respiratoria sin signos de neumonía asociada a la comunidad (NAC) grave. Se asoció la prescripción de corticoterapia intravenosa y aerosoles de ipratropio para mejorar la función respiratoria y disminuir la inflamación del árbol bronquial. Una vez controlada la fase aguda, se pautó corticoterapia en aerosol (budesonida 200 µcg/24 h) retirando la administración iv. de esteroides. A los 6 días hubo mejoría en la exploración cardiopulmonar y a los 10 días se suspendió el tratamiento antibiótico.

El sondaje uretral fue necesario debido a la inmobilidad de la paciente y la necesidad de medir diuresis para titular la función renal diaria. Este sondaje se mantuvo por un período de tiempo superior a 10 días ya que la paciente continuaba con dolor en la región inguinal derecha e imposibilidad de movimiento, con el riesgo de desarrollo de una infección del tracto urinario (ITU). El análisis de sedimento urinario inicial presentó indicios de leucocitos (10-50 leucocitos/mm^3), hematuria y nitritos (-); diuresis 950 ml/24 h; sodio (Na) 129,7 meq/l. Se precribió cloruro sódico (ClNa) 0,9% 500 ml iv./12 h que, junto a furosemida 20 mg, se consiguió el aumento de la diuresis mejorando el resultado de análisis de orina sucesivos. Los pacientes con IC presentan mayor riesgo de infección urinaria y respiratoria, incluso sin tener fiebre importante. Debido a esta infección y disminución de la función respiratoria se suspendió el tratamiento con ß-bloqueante (bisoprolol) para no agravar la situación por broncoespasmo[8]. Las principales intervenciones farmacéuticas que constituyen el plan de atención farmacéutica se recogen en la tabla 2.

Soporte nutricional

Tras la hemorragia digestiva que sufrió la paciente, la administración de suplementos dietéticos calóricos, proteicos y vitamínicos complementararon la escasa ingesta de alimentos por vo. Además se administró suero glucosado (SG) 10% administrado por vía iv. para disminuir el catabolismo proteico. El tratamiento con digoxina y AINE puede producir una disminución del apetito.

Los parámetros bioquímicos que se utilizan para valorar el estado nutricional[9] se relacionan

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Prescripción de fentanilo 50 µcg/h parches cada 72 h para dolor agudo. Paciente diagnosticada de osteoporosis no tratada.	Ajustar tratamiento con AINE y paracetamol, de vida media corta y por vo. preferentemente. Se propone el tratamiento con preparados de calcio y vitamina D.
Profilaxis infecciones	Riesgo de ITU por sondaje urinario prolongado.	Prescripción de suero salino fisiológico iv. y furosemida 20 mg para favorecer diuresis y prevenir ITU.
Efectividad terapia	Paciente en tratamiento inicial con levofloxacino 500 mg por posible diagnóstico de NAC.	Ajuste del tratamiento a amoxicilina-clavulánico 1 g tras comprobar no existir evidencia de NAC grave.
Síntoma no tratado	Hemorragia digestiva grave e ingesta calórica disminuida.	Ajuste de la prescripción de suero salino fisiológico iv. y suero glucosado iv. para evitar gluconeogénesis hepática a partir de aminoácidos. Ajuste de suplementos dietéticos para mejorar parámetros bioquímicos de valoración del estado nutricional.
Dosis	Paciente con náuseas y vómitos.	Ajustar dosis de fentanilo 50 µcg/h parches y tramadol 50 mg.
Insuficiencia orgánica Función renal	Insuficiencia respiratoria de origen infeccioso.	Suspensión temporal de bisoprolol 2,5 mg.
Interacciones farmacológicas	Paciente en tratamiento con aldosterona 25 mg y ramiprilo 2,5 mg. Durante la estancia hospitalaria se produce hiperpotasemia (K+= 5,7 meq/l) Paciente en tratamiento con AINE, acenocumarol 4 mg y HBPM.	Suspensión temporal de espironolactona y ramiprilo hasta normopotasemia. Prescripción del AINE que menos interacciona con anticoagulantes.
Reacciones adversas reales o potenciales	Paciente con náuseas y vómitos.	Monitorización de niveles de digoxina mediante muestreo correcto.
Administración	Paciente con hemorragia digestiva grave	Informar de la administración de complejo protrombínico 600 UI.
Adherencia al tratamiento	Paciente que se va de alta tras ingreso hospitalario	Información al paciente en cuanto al tratamiento al alta: – adherencia al tratamiento. – medidas higiénico-sanitarias.
AINE: antiinflamatorio no esteroideo ITU: infección del tracto urinario NAC: neumonía a la comunidad HBPM: heparina de bajo peso molecular		

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

PARÁMETRO	ANTES DEL SOPORTE NUTRICIONAL	DESPUÉS DEL SOPORTE NUTRICIONAL
Proteínas totales (g/dl)	5,4	6,2
Albúmina (g/dl)	3,3	4,1
Prealbúmina (mg/dl)	20	36
Transferrina (mg/dl)	175	253
Proteína transportadora de retinol (mg/dl)	3,5	4,1
Recuento de linfocitos totales (nº linfocitos/mm^3)	2.500	3.100

Tabla 3. Parámetros bioquímicos utilizados para valorar el estado nutricional.

en la tabla 3, además de los antropométricos (pliegues cutáneos –tricipital <20-). Tras 5 días de soporte nutricional, mejoraron todos los parámetros bioquímicos indicativos del estado nutricional.

Educación sanitaria e información al alta

Tras la recuperación de la paciente, el tratamiento al alta fue:

– Dieta sin sal y pobre en grasas
– Furosemida 40 mg vo./12 h
– Calcio carbonato 1.000 mg vo./24 h
– Ramiprilo 5 mg vo./24 h
– ACO según pauta de Hematología
– Bisoprolol 2,5 mg vo./24 h
– Digoxina 250 µcg vo./24 h
– Espironolactona 25 mg vo./24 h

Junto con el informe médico, la educación sanitaria con la paciente precisó de realizar una serie de recomendaciones:

Hoja de información de medicamentos, que incluye plano de administración de medicamentos.

Control de digoxina antes de la visita con el cardiólogo en consultas externas en 4 meses.

Anticoagulación oral en la fecha indicada.

La hoja de información al paciente recogía las siguientes recomendaciones* (tabla 4).

DIETA SIN SAL Y POBRE EN GRASAS	
MEDICAMENTO	¿CUÁNDO ME LO TOMO?
Furosemida 40 mg	Antes del desayuno (1 comp) Antes de la cena (1 comp)
Ramiprilo 5 mg	Durante o después del desayuno (1 comp)
Bisoprolol 2,5 mg	Durante o después del desayuno (1 comp)
Digoxina 250 µcg	Durante o después del desayuno (1 comp)
Espironolactona 25 mg	Durante o después del almuerzo (1 comp)
Calcio carbonato 1.000 mg	Después del desayuno (1 comp)
Omeprazol 20 mg	Antes del desayuno (1 comp)
Acenocumarol 4 mg	Según pauta de su hematólogo

Tabla 4. Información para la administración de medicamentos.

– **Descripción**: la sal produce un **aumento de la tensión arterial** (obliga al corazón a trabajar más) y **retención de líquidos** (produciendo hinchazón de piernas y dificultad para respirar).

– **Líquidos**: hay que restringir la ingesta total de líquidos; como máximo ingerir 1,5 litros. Si tiene mucha sed, contacte con nosotros, pero no ingiera grandes cantidades de líquido.

– **Recomendaciones**:
- Controlar su peso por la mañana, en ayunas y después de la 1ª micción.
- Controlar su TA, con más frecuencia si se marea ó se siente débil. Los controles serán alternando por la mañana y por la tarde.
- Deposiciones como máximo c/2 días (dieta rica en fibra).
- Vacunarse contra la gripe y enfermedad neumocócica.
- Dormir 8-9 h por la noche y descansar a mediodía (siesta).

– **Signos de alarma**: aumento brusco de peso (1 kg en un día o 3 kg en una semana), hinchazón de pies, tobillos y piernas, aumento de volumen abdominal, disminución de la cantidad de orina, dificultad para respirar con el ejercicio suave o en reposo, necesidad de dormir sentado o inclinado, tos irritativa, dolor en el pecho o cansancio.

La educación sanitaria del paciente y la familia además del seguimiento de estas recomendaciones puede disminuir el ingreso hospitalario hasta en un 30%.

* Adaptado de la hoja de información a pacientes del Servicio de Farmacia del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau (Barcelona).

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR *et al*. Trabajo sobre la Insuficiencia Cardiaca Aguda de la Sociedad Europea de Cardiología; la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(4):389-429.

2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS *et al*. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace. 2006; 8(9):651-745.

3. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS *et al*. Prevention of atrial fibrillation onset by ß-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. European Heart Journal. 2007; 28(4):457-62.

4. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C *et al*. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004; 351(20):2049-57.

5. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH *et al*. Digitálicos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con ritmo sinusal (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

6. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation. 2003; 107(3):363-9.

7. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and metaanalysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. Br Med J. 2005; 330(7):491-568.

8. Kjoller E, Kober L, Iversen K et al. Trace Study Group. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2004; 6(1):71-7.

9. Gómez MJ, Gómez C, Martínez A. Valoración de la situación nutricional en pacientes con insuficiencia cardiaca (ingreso y valoración durante su estancia en UCI). Enferm Cardiol. 2006; 38:19-23.

Paciente con hipertensión esencial, seguido en Atención Primaria

Susana Cifuentes Cabello y Marta Moleón Ruiz.
Coordinador: Emilio Molina Cuadrado.

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 66 años de zona rural, con bajo nivel cultural que acude a la consulta por cefaleas, que refirió no haber visitado a su médico de cabecera en los últimos años. Intervenida en dos ocasiones de hernia inguinal derecha y de una fractura traumática vertebral lumbar, que padecía poliartrosis y periartritis escápulo humoral izquierda y que precisaba de tratamiento ocasional con AINEs; no presentaba alergias conocidas, ni hábito tabáquico ni alcohólico, pero era sedentaria y consumía dieta rica en grasas. También era obesa, con un índice de masa corporal (IMC) de 30 y un perímetro abdominal de 90 cm. La presión arterial fue (PA):160/70 mmHg; frecuencia cardiaca (FC): 58 lpm. Las variables clínicas más relevantes fueron: glucosa: 105 mg/dl; urea: 70 mg/dl; creatinina sérica (Cr):1,5 mg/dl; Sodio: 137 mEq/l; potasio: 4,3 mEq/l; acido úrico: 5 mg/dl; colesterol total (Ct): 270 mg/dl; LDL: 195 mg/dl ; HDL: 60 mg/dl; TRG:145 mg/dl.

A la paciente se le citó tres semanas consecutivas (2º mes) para realizar tomas seriadas de PA, para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), registrándose los siguientes valores: 150/70; 140/70; 160/80 mmHg, respectivamente.

Con el diagnóstico de HTA esencial se le prescribió el siguiente tratamiento: enalaprilo 20 mg en desayuno; hidroclorotiazida 25 mg en desayuno e ibuprofeno 600 mg si precisa para sus dolores artríticos. Se le volvió a citar en tres meses. En esta nueva revisión en el mes 5 se obtuvieron los siguientes valores de PA: 160/70 mmHg y en la analítica destacaba: Ct: 275 mg/dl; LDL: 187 mg/dl; HDL: 60 mg/dl; TRG: 140 mg/dl. Se modificó el tratamiento a atenolol 100 mg y clortalidona 50 mg en el desayuno, recomendándose dieta sin sal y sin grasas.

Pasados otros tres meses (mes 8) la paciente acudió a la consulta por disnea progresiva de 15 a 20 días de evolución en relación con el esfuerzo, que progresivamente se hacía de mayor intensidad, no presentaba dolor torácico anginoso ni edemas importantes aunque refería episodios de palpitaciones frecuentes. Sus pruebas de valoración más significativas fueron: PA

140/50 mmHg; Cr: 1,79 mg/dl; ácido úrico: 11 mg/dl; Ct: 286 mg/dl; LDL: 200 mg/dl; HDL: 59 mg/dl; TG: 135 mg/dl. En el electrocardiograma (ECG) se observó palpitaciones, taquicardia (169 lpm), un patrón de relajación disminuido con buena fracción de eyección (FE): 83%, sin crecimiento de cavidades ni hipertrofias y el resto de la exploración normal. En la radiografia de tórax se observó una silueta cardiaca levemente aumentada de tamaño. Así mismo la paciente refirió hipersomnio diurno junto a ronquidos y sensación de disnea que la despertaba, lo que hizo sospechar de síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS).

En la valoración de esta última visita se confirmaron los siguientes diagnósticos:

- HTA esencial (diagnóstico principal)
- Fibrilación auricular paroxística (diagnóstico principal)
- Insuficiencia Renal leve (diagnóstico secundario)
- Sospecha de SAOS.

El nuevo tratamiento pautado en esta consulta fue:

- Fosinoprilo/hidroclorotiazida 20/12,5 mg, 1 comprimido en la cena.
- Moxonidina 0,4 mg: 1 comprimido en cena.
- Acenocumarol 4 mg, según hematología.
- Amiodarona 200 mg: 1 comprimido en desayuno, descansando domingos.
- Digoxina 0,25 mg: medio comprimido diario.
- Lansoprazol flash 30 mg: 1 comprimido antes de la cena.
- Ibuprofeno 600 mg: 1 comprimido cada 8 h si dolor.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, se aconsejó nuevamente dieta estricta sin sal y pobre en grasas.

Pasado un año (mes 20) volvió a la consulta y se suspendió fosinoprilo/hidroclorotiazida 20/12,5 mg, cambio motivado por la tos, añadiéndose telmisartán/hidroclorotiazida 80/12,5 mg. Por otro lado también se le retiró moxonidina.

En el mes 26 regresó para una nueva revisión en la consulta. En la exploración la paciente no presentó palpitaciones, la PA era de 150/80 mmHg, FC: 62 lpm. En la analítica se observó; Ct: 239 mg/dl; LDL: 152 mg/dl; HDL: 35 mg/dl; Cr: 1,2 mg/dl; TRG: 58 mg/dl y ácido úrico: 5,6 mg/dl. En la radiografía de tórax se observó una cardiomegalia, sin hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ni insuficiencia cardiaca y una buena función ventricular sistólica.

En la valoración del paciente se determinó que la PA estaba mal controlada por lo que se le pautó manidipino 10 mg en desayuno y al mismo tiempo se remitió la paciente a la consulta de Neumología, donde se confirmó el diagnóstico de SAOS.

Ya en la última visita (mes 28) en la exploración cardiológica presentó ritmo sinusal, sin HVI, FE: 70 % y PA: 135/80 mmHg, diagnosticándose insuficiencia cardiaca incipiente, añadido a su ya FA paroxística. En la analítica se destacó: colesterol: 280 mg/dl; LDL: 140 mg/dl; Cr: 1,2 mg/dl; TRG: 60 mg/dl y ácido úrico: 5,8 mg/dl

A la luz de estos resultados los cambios de tratamiento fueron bisoprolol 5 mg en lugar de digoxina, añadiéndose torasemida 5 mg en desayuno y tras no conseguir reducir los niveles de colesterol con la dieta, se inició tratamiento con atorvastatina 40 mg en desayuno.

	1ER MES	2º MES	5º MES	8º MES
Presión arterial	160/70	1ª semana: 150/70 2ª semana: 140/70 3ª semana: 160/80	160/70	140/50
Problemas de salud y factores de riesgo	65 años Cefaleas Hipercolesterolemia IR leve Poliartrosis Sedentarismo IMC = 30 Perímetro abd= 90 cm Dieta rica en grasa	HTA esencial	Mal control de la HTA	Disnea FA paroxística IR moderada Sospecha SAOS HTA esencial
Bioquímica	Glu: 105 LDL:195 Ct: 270 HDL: 60 Cr: 1,3 TRG: 145 Na: 135 K: 4,3 Ácido úrico: 5		Ct: 275 LDL: 187 HDL: 60 TRG: 140	Glu: 110 LDL: 200 Urea: 128 HDL: 59 Ct: 286 TRG: 135 Cr: 1,79 Na: 137 K: 4,6 Ácido úrico: 11
Tratamiento farmacológico	Ibuprofeno 600 mg (De-Co_Ce) si dolor			
		Enalaprilo 20 mg (De)		
		Hidroclorotiazida 25 mg (De)		
			Atenolol 100 mg (De)	
			Clortalidona 50 mg (De)	
				Fosinoprilo/HCTZ Co 20/12,5 mg (Co)
				Moxinidina 0,4 mg (Ce)
				Acenocumarol según hematología
				Digoxina 0,25 mg ½ comp (De)
				Amiodarona 200 mg (De), diario excepto domingos
				Lansoprazol flash (Ce)

Tabla 1. Evolución clínica e historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

	20º MES	26º MES	28º MES
Presión arterial		150/80	135/80
Problemas de salud y factores de riesgo	Tos	Mal control de la HTA	Diagnóstico SAOS Cardiopatía hipertensiva IC incipiente FA paroxística FE 70% Función renal conservada
Bioquímica		Glu: 84 LDL: 152 Ct: 239 HDL: 35 Cr: 1,2 TRG: 58 Na: 141 K: 4,42 Ácido úrico: 5,6	
Tratamiento farmacológico	Ibuprofeno 600 mg (De-Co_Ce) si dolor		
	Acenocumarol según hematología		
	Digoxina 0,25 mg ½ comp (De)		
	Amiodarona 200 mg (De), diario excepto domingos		
	Lansoprazol flash (Ce)		
	Telmisartán/HCTZ 80/12,5 mg (De)		
		Manidipino 10 mg (De)	
			Torasemida 5 mg (De)
			Atorvastatina 40 mg (De)
			Bisoprolol 5 mg (De)

Tabla 1. Evolución clínica e historia farmacoterapéutica *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

La HTA es un importante factor de riesgo cardiovascular (FRCV), especialmente para la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral y la insuficiencia renal, por lo que el objetivo último del tratamiento antihipertensivo no es en sí mismo el descenso de las cifras de PA sino la reducción de la mortalidad y morbilidad de la esfera vascular asociada al exceso de presión[1]. De acuerdo a lo descrito en las Guías de Práctica Clínica (GPC), el riesgo cardiovascular (RCV) se duplica cuando se producen elevaciones de 20 mmHg de la PA sistólica y 10 mmHg de la diastólica en individuos entre 40 a 70 años[2].

El estado actual del manejo de HTA es insatisfactorio. Para mejorar este panorama deberían hacerse esfuerzos en dos frentes, mejorar la detección y optimizar el tratamiento y su control. La PA debe considerarse como un componente más del perfil de riesgo del paciente, por lo tanto además de la HTA coexisten otros FRCV como dislipemia, diabetes y obesidad que componen en su conjunto el riesgo cardiovascular absoluto de un individuo.

En la práctica diaria el tratamiento de la HTA debe responder a varias cuestiones:

1.- Indicación de tratamiento

A la hora de estratificar el RCV para valorar el inicio del tratamiento, además de la PA se debe considerar los siguientes factores[3]:

Factores de riesgo cardiovascular

- Varón >55 años.
- Mujer >65 años.
- Dislipemia*: Ct >250 mg/dl; LDL >155 mg/dl o HDL <40 en varones y <48 en mujeres.
- Obesidad abdominal* (perímetro de cintura: V: 102 cm, M: 88 cm).
- Hábito tabáquico*.
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (a edad <55 años en varones; <65 años en mujeres).
- PCR ≤1 mg/dl.

Lesiones del órgano diana

- HVI.
- Pruebas ecocardiográficas de engrosamiento de la pared arterial o de placa aterosclerótica.
- Ligero aumento de creatinina sérica; varones: 1,3-1,5 y mujeres: 1,2-1,4 mg/dl.
- Microalbuminuria: 30-300 mg/24 h.

Diabetes mellitus

Procesos clínicos asociados

- Enfermedad cerebrovascular: ACV isquémico, hemorragia cerebral.
- Enfermedad renal: Cr en varones >1,5, mujeres >1,4. Proteinuria >300 mg/24 h.
- Enfermedad cardiaca: infarto agudo miocardio, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), angina.
- Enfermedad vascular periférica.
- Retinopatía avanzada.

	NORMAL PAS 120-129 mmHg o PAD 80-84 mmHg	NORMALALTA PAS 130-139 mmHg o PAD 85-89 mmHg	GRADO 1 PAS 140-159 mmHg O PAD 90-99 mmHg	GRADO 2 PAS 160-179 mmHg o PAD 100-109 mmHg	GRADO 3 PAS ≥180 mmHg o PAD ≥110 mmHg
Sin FRCV adicionales	Riesgo de referencia	Riesgo de referencia	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1 ó 2 FRCV adicionales	Riesgo bajo añadido	Riesgo bajo añadido	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo muy alto
3 o más FRCV o diabetes o LOD	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Procesos clínicos asociados	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Riesgo absoluto de padecer complicaciones vasculares en 10 años:

<15% 15-20% 20-30% >30%

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica;
LOD: lesión de órganos diana; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 2. Inicio de tratamiento antihipertensivo[2].

De este modo en función de los resultados de la PA, de los FRCV y de los procesos clínicos asociados se seleccionará una estrategia u otra como se describe en la tabla 2.

2.- Objetivo terapéutico

Aunque la recomendación general es el descenso de la PA por debajo de 140/90 mmHg (nivel de evidencia A), siempre que sea posible es recomendable que toda la población alcance cifras óptimas de PA (menores a 120/80 mmHg) (Nivel C) y en pacientes con diabetes o con nefropatía o con enfermedad cardiovascular es razonable alcanzar cifras de PA inferiores a 130/80 mmHg (Nivel C)[3].

3.- Elección de fármaco o estrategia

3.1.- Tratamiento no farmacológico

En la tabla 3 se recoge los cambios del estilo de vida recomendados.

CAMBIO	RECOMENDACIÓN	REDUCCIÓN ESTIMADA DE LA PAS
Reducción del peso	Mantener el peso ideal (IMC 20-25 kg/m^2).	Entre 5 y 20 mmHg por una reducción de 10 kg de peso.
Restricción del consumo de sal	Reducir la ingesta a cifras por debajo de 100 mmol/24 h (6 g de sal; una cucharada de café).	2-8 mmHg
Moderación en el consumo de alcohol	Limitar el consumo por debajo de 210 g semanales (30 g/24 h) en hombres y 140 g semanales (20 g/24 h) en mujeres.	2-4 mmHg
Adopción de le dieta DASH*	Dieta rica en frutas, verduras y productos lácticos desnatados con reducción de la grasa total y especialmente saturada.	8-14 mmHg
Ejercicio físico	Práctica habitual (al menos 5 días a la semana) de ejercicio aeróbico (por ejemplo, caminar deprisa durante al menos 30-45 min).	4-9 mmHg
*Los efectos de la dieta DASH sólo se han probado en EE.UU. y son comparados con los de la dieta típica americana. Las características de la dieta DASH son similares aunque no idénticas a la dieta mediterránea que está asociada con una protección frente a la enfermedad cardiovascular. Adaptada de Chobanian AV, *et al.*		

Tabla 3. Cambios en el estilo de vida y efecto sobre la presión arterial[4].

3.2. Tratamiento farmacológico

Los principios del tratamiento farmacológico son los siguientes.

1. **El tratamiento antihipertensivo forma parte del manejo integral del riesgo cardiovascular.** Con frecuencia será necesaria la asociación de otras terapias encaminadas a reducir el riesgo cardiovascular de cada paciente.

2. **Cualquier fármaco de los 5 grupos principales (diuréticos, ß-bloqueantes, calcioantagonistas, IECA y ARA II) es válido para el inicio del tratamiento. Comenzar el tratamiento con una dosis baja del fármaco elegido.** Esta medida minimiza los efectos secundarios. El paciente habrá sido informado previamente del objetivo del tratamiento y de los posibles efectos secundarios.

3. **Planificar una reducción gradual de la PA.** Los descensos bruscos de la PA pueden ocasionar un compromiso del flujo sanguíneo cerebral y coronario.

4. **Comprobar la respuesta en el plazo de 4-6 semanas.** Este plazo será más corto en el casos de HTA estadio 3 y en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular. Si la respuesta es favorable y la tolerancia es buena pero no se ha alcanzado el objetivo de PA se podrá aumentar la dosis del fármaco.

5. **En caso de respuesta desfavorable o de efectos adversos se optará por cambiar de grupo de fármacos.**

6. **La tasa de respuesta a la monoterapia no suele superar el 50%: la mayoría de los pacientes necesitarán una asociación de fármacos.** En muchas ocasiones una adecuada combinación de fármacos a dosis bajas o medias es más eficaz que la monoterapia a dosis altas.

7. **Utilizar fármacos de acción prolongada que sean eficaces durante 24 h y que permitan la dosis única diaria.** El tratamiento se tomará habitualmente en la primera hora de

la mañana antes del inicio de las tareas cotidianas. La toma única diaria favorece el cumplimiento terapéutico. En pacientes que frecuentemente se comportan como no dipper (HTA grave, HTA secundaria, HTA en ancianos) puede ser oportuno administrar fármacos cada 12 h.

8. **Elección de un determinado tipo de fármaco será individualizada para cada tipo de paciente.** La individualización se basará en la existencia de trastornos clínicos asociados, de otros factores de riesgo o de enfermedades concomitantes.

9. **El objetivo terapéutico serán unos niveles de PA <140/90 mmHg.** En pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular establecida el objetivo será un control más estricto con PA <130/80 mmHg.

10. **El tratamiento se mantendrá de forma indefinida.** La buena relación entre médico y paciente, la educación sanitaria y la simplificación del tratamiento optimizan el cumplimiento terapéutico.

	INDICACIÓN PREFERENTE	INDICACIÓN POSIBLE	CONTRAINDICACIÓN EVIDENTE	CONTRAINDICACIÓN POSIBLE
Diuréticos	Insufiencia cardiaca. HTA sistólica aislada. Edad avanzada.	Diabetes. Osteoporosis.	Gota.	Dislipemia. Embarazo. Varón con actividad.
ß-bloqueantes	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardiaca* Taquiarritmias	Migraña Hipertiroidismo Fibrilación auricular Temblor esencial	Asma bronquial. moderada-grave. EPOC moderada-grave. Bloqueo AV grados 2-3.	Arteriopatía periférica. Deportistas. Actividad física importante. Depresión. Dislipemia.
Calcioantagonistas	HTA sistólica aislada† Edad avanzada Cardiopatía isquémica	Arteriopatía periférica Arteriopatía carotídea Fibrilación auricular‡ HTA por ciclosporina† HTA por tacrolimus	Bloqueo AV grados 2-3‡.	Insuficiencia cardiaca‡.
IECA	Insuficiencia cardiaca. Postinfarto de miocardio. Diabetes. Nefropatía establecida en diabetes tipo 1 y neuropatía incipiente en diabetes tipos 1 y 2. Prevención secundaria de ictus (con tiazidas).	Prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares. Proteinuria. Insuficiencia renal de etiología no diabética.	Embarazo. Estenosis bilateral. de arteria renal. Hiperpotasemia.	
ARAII	Nefropatía incipiente y establecida secundaria a diabetes tipo 2. Hipertrofia VI. Intolerancia a IECA por tos.	Insuficiencia cardiaca. Postinfarto de miocardio. Insuficiencia renal§. Proteinuria.	Embarazo. Estenosis bilateral. de arteria renal. Hiperpotasemia.	Edema angioneurótico con IECA.
α-bloqueantes	Hiperplasia benigna de próstata.	Dislipemia.	Hipotensión ortostática.	Insuficiencia cardiaca.

EPOC: enfermadad pulmonar obstructiva crónica; AV: auriculoventricular; VI: ventrículo izquierdo.
*Carvedilol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol: iniciar el tratamiento con dosis mínimas e ir aumentándolas lentamente con estrecha monitorización cínica. †Calcioantagonistas dihidropiridínicos.‡Verapamil y diltiazem. §Control de creatinina sérica y potasio a los 7-14 días de iniciado el tratamiento para descartar deterioro de la función renal e hiperpotasemia. Precaución especial con creatinina >2,5 mg/dl y con la enfermadad renovascular.

Tabla 4. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. Elección de fármacos según la patología asociada[2].

En base a las recomendaciones descritas en las tablas 2, 3, 4 y 5 haremos una **valoración crítica** del tratamiento del paciente.

La paciente en la primera cita al presentar unos valores de PA de 160/70 mmHg y 3 FRCV (mujer de 66 años, hipercolesterolemia, perímetro abdominal >88 cm) así como un proceso clínico asociado (insuficiencia renal leve) tenía un pronóstico de riesgo cardiovascular muy alto (riesgo absoluto superior al 30% de padecer complicaciones cardiovasculares en un periodo de 10 años) conforme a la estratificación de riesgo cardiovascular presentando por ello la indicación de modificación de estilo de vida y fármacos inmediatos[2]. No obstante, la presencia aislada de valores de PA altos en la consulta (>140/90) no garantiza el diagnóstico de HTA, debido entre otras causas al fenómeno de "la bata blanca" precisándose por ello al menos tres tomas separadas cada 1-2 min, realizadas en 3 visitas diferentes y obteniéndose en cada una de ellas valores de PA >140/90 mmHg[4].

Señalar que en el caso de esta paciente debido a sus FRCV y al proceso clínico asociado, aún habiendo presentado valores de PA normales (120/80 mmHg) era candidata a iniciar tratamiento farmacológico y modificaciones del estilo de vida pero en esta ocasión, se adoptó una actitud conservadora a la espera de diagnóstico certero de HTA esencial, para el inicio del tratamiento.

Posteriormente, en el mes 2 tras la confirmación del diagnóstico de HTA esencial y la presencia de insuficiencia renal (IR) leve como proceso clínico asociado, se fijó como objetivo diana valores de PA de 130/80 mmHg. Así mismo al presentar inicialmente cifras de PAS >20 mmHg por encima de los valores diana[3], se decidió iniciar una terapia combinada, como indican las recomendaciones, utilizándose hidroclorotiazida 25 mg/24 h y enalaprilo 20 mg/24 h, este último de elección en IR. Al tratarse de una paciente de alto riesgo cardiovascular se debería haber aprovechado esta visita por parte del médico para recomendar modificaciones dietéticas (disminuir la ingesta de sal y grasas) y reducir el sedentarismo.

Antes de realizar el cambio de tratamiento, a atenolol 100 mg y clortalidona 50 mg en desayuno, motivado por la falta de control en la PA en el mes 5, se debería haber valorado los siguientes aspectos:

- El grado de adherencia de la paciente, teniendo presente sus barreras culturales.
- En caso de ser cumplidora, valorar el aumento de dosis de enalaprilo hasta 40 mg/24 h (dosis máxima).
- La posible interacción con ibuprofeno que disminuyese la efectividad del tratamiento antihipertensivo.

Por tanto el empleo de atenolol a dosis máximas recomendada (100 mg/24 h) y clortalidona 50 mg/24 h, parece arriesgado sin confirmar plenamente la adherencia al tratamiento previo ya que el empleo de dosis tan altas de atenolol desde el inicio podría causar hipotensiones. A su vez el uso de clortalidona por encima de los 25 mg/24 h recomendados puede aumentar la incidencia de efectos secundarios como hipokalemia e hiperuricemia.

En cuanto a los cambios de tratamiento motivados por los problemas de salud en el mes 8 (disnea, FA paroxística, IR, mal control de la PA y sospecha de SAOS), destacar que el empleo de fosinoprilo como IECA en insuficiencia renal es una buena elección ya que se elimina por vía biliar además de por vía renal, evitándose la acumulación en el organismo.

Por otro lado la digoxina también pautada en esta cita, tiene documentada varias interacciones[5] con el tratamiento concomitante (amiodarona, hidroclorotiazida e inhibidores de la bomba de protones) que podrían aumentar la toxicidad de la digoxina.

Teniendo presente que en una paciente con HTA y FA paroxística, el tratamiento con ß-blo-

queantes es el de elección, parece razonable una sustitución de la digoxina por un ß-bloqueante, pero en esta visita el médico no lo consideró oportuno.

El cambio de tratamiento de fosinoprilo a telmisartán que se realizó en el mes 20 fue motivado por la tos, siendo éste el efecto secundario más frecuente de los IECAs, y el principal motivo de cambio de tratamiento a un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II), ofreciendo estos una eficacia similar a los IECAs y una mejor tolerabilidad, pero a un mayor coste.

En el mes 26 se le prescribió manidipino 10 mg, al seguir sin control de la PA, lo que es correcto de acuerdo a lo descrito en las guías para los pacientes con afectación renal[2], siendo los antagonistas del calcio dihidropiridínicos la tercera línea de elección terapéutica para el control de la PA, ya que el uso de antagonistas no dihidropiridínicos (diltiazen o verapamilo) aumentaría el riesgo de bloqueo aurículo-ventricular, siendo esta asociación más arriesgada.

Para finalizar en la última consulta (mes 28) la paciente desarrolló una insuficiencia cardiaca (IC) incipiente motivada por el mal control de la PA, causa por la que se añadió bisoprolol 5 mg y se procedió a la retirada de la digoxina la cual no está indicada en FA paroxística. Así en una serie de ensayos clínicos publicados se ha demostrado la eficacia del uso de metoprolol, carvedilol, bisoprolol y recientemente nebivolol en el tratamiento de la IC[1].

En cuanto al tratamiento para controlar el colesterol, preferiblemente las estatinas de elección en este paciente serían atorvastatina o pravastatina por ser las únicas que no requieren ajustes de dosis en IR. De manera que en este caso se hizo una buena elección.

Hasta aquí hemos valorado si la estrategia terapéutica que se ha seguido es adecuada a lo descrito en las GPC. Ahora el siguiente paso consistiría en conocer si la acción correcta no se ejecuta como se había previsto (error de ejecución). Para ello el farmacéutico dispone de una posición privilegiada para conocer y controlar la adherencia a los tratamientos[6].

El incumplimiento terapéutico, tanto de las recomendaciones de modificación de estilo de vida como del tratamiento farmacológico, es una causa frecuente de mal control de la HTA. El farmacéutico a través de preguntas y una pequeña entrevista puede obtener una idea aproximada de su tratamiento y de su cumplimiento. Se podrían formular preguntas como:

a) "¿Para qué toma este medicamento?", buscando si conoce la indicación del medicamento.
b) "¿Cómo le han dicho que lo tome?" buscando si lo toma correctamente.
c) "¿Durante cuánto tiempo?". Para saber si conoce cuando finaliza su tratamiento.

En el caso de que el mal control de la PA de la paciente se debiese al mal cumplimento del tratamiento habría que considerar qué factores han influido en la reducción del cumplimiento, como por ejemplo, el que se trate de una patología crónica, asintomática, que el tratamiento no sea curativo, que la interrupción del mismo no tenga consecuencias inmediatas, el bajo nivel cultural que puede influir en el desconocimiento de su enfermedad y sus consecuencias, los efectos secundarios que se pueden derivar del tratamiento y en ocasiones el elevado coste de algunos fármacos antihipertensivos. Poder intervenir en estrategias de adherencia, recomendar el utilizar dos fármacos en una única presentación, e incentivar una actividad física moderada, tiene un efecto antihipertensivo.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN	MES INTERVENCIÓN
Selección del tratamiento adecuado	– Revisar: – Si con los antecedentes de la paciente (RCV muy alto), no sería candidata a iniciar precozmente el tratamiento. – La indicación de HTCZ en pacientes hipertensos son dislipemia. – La indicación de digoxina para pacientes con HTA y FA paroxistica . – Relación del peso con los síntomas del SAOS.	– Recomendar al prescriptor: – Tanto el inicio del tratamiento antihipertensivo sin esperar a confirmar el diagnóstico de HTA como del tratamiento con estatinas. – Valorar el cambio de HCTZ por un antagonista del calcio, al estar contraindicado en dislipemias. – Informar al prescriptor, proponiendo un cambio de digoxina por un ß-bloqueante, el cual es de elección, y permitiría la retirada de moxinidina. – Insistir a la paciente de la importancia de disminuir de peso con dieta y ejercicio físico.	1 2 5 28
Dosis	– Revisar la dosis con la que inicia el tratamiento con estatinas. Se recomienda que lo haga con dosis bajas por minimizar las posibles reacciones adversas e interacciones con amiodarona.	– Informar al prescriptor, proponiendo iniciar con atorvastatina 10 mg e ir aumentando paulatinamente si fuese necesario.	28
Adherencia	– Informar y hacer comprender a la paciente la importancia de un adecuado cumplimiento en el tratamiento anhipertensivo.	– Recomendar al precriptor el uso de enalaprilo y HCTZ en un solo comprimido ya que así se disminuye el número de tomas y facilita la adherencia. – Valorar y estudiar la adherencia al tratamiento controlando las visitas a la oficina de farmacia para retirar medicación.	2 5
Administración	– Informar sobre la correcta administración de la medicación: A primera hora de la mañana es el mejor momento del día para la toma de fosinoprilo/HCTZ y la noche para la toma de estatinas.	– Informar y recomendar el cambio de la pauta al prescriptor.	8 28
Interacciones	– Revisar las interacciones clínicamente significativas. Especial cuidado con ibuprofeno que disminuye la efectividad del tratamiento antihipertensivo y con la medicación concomitante (amiodarona, lansoprazol e HCTZ) que interacciona con la digoxina, pudiendo aumentar sus concentraciones plasmáticas. – Revisar las interacciones de los alimentos con acenocumarol, Precaución con alimentos ricos en vitamina K.	– Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica. – Valorar el cambio de analgésico (paracetamol por ibuprofeno) – Monitorizar niveles de digoxina. – Informar al paciente de la alimentación que debe tomar con precaución.	5 8 20
Reacciones adversas reales o potenciales	- Vigilar niveles de ácido úrico y potasio.	– Informar al prescriptor: Que el uso de clortalidona por encima de 25 mg aumenta la incidencia de hiperuricemia y propener disminuir la dosis. – Recomendar el control de niveles de potasio por llevar pautados dos fármacos que los disminuye. – A la paciente recomendar una dieta rica en potasio.	5 28 28

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica.

En el mes 1:

Dado que observamos que la paciente presentaba 3 FRCV más 1 proceso clínico asociado, conforme a la estratificación del RCV, presentaba un RCV muy alto, por lo que se le podría recomendar al médico que estaría indicado el inicio de tratamiento antihipertensivo sin esperar a la confirmación del diagnóstico de HTA al igual que el inicio de tratamiento con estatinas sin necesidad de esperar a que los niveles de colesterol disminuyesen con dieta y ejercicios según indican en las GPC. En esta visita también habría que insistir en la modificación del estilo de vida, ya que con un IMC=30 presentaba obesidad además de hipercolesterolemia, por lo que se beneficiaría de una dieta rica en frutas, verduras y baja en grasas.

En el mes 2:

Se podría haber recomendado al prescriptor el empleo de enalaprilo e hidroclorotiazida (HCTZ) en un solo comprimido. El uso de esta combinación disminuye el número de tomas, favoreciendo la adherencia al tratamiento que es uno de los principales problemas en el tratamiento de la hipertensión y valorar el cambio de la HCTZ por un antagonista del calcio, al estar contraindicado el uso del primero en dislipemias.

En el mes 5:

Valorar y estudiar la adherencia al tratamiento por parte del paciente, siendo interesante el comprobar que la paciente acude mensualmente a retirar su tratamiento a la oficina de farmacia, monitorizando así la adherencia e informándole del beneficio del adecuado cumplimiento.

Como recomendaciones al prescriptor se podría haber propuesto un aumento de dosis de enalaprilo, hasta 40 mg/24 h. Informar de la posible interacción del ibuprofeno con el tratamiento antihipertensivo al disminuir éste la producción renal de prostaglandinas que restaría efectividad al mismo y como alternativa el uso de paracetamol el cual no tiene esos efectos descritos. Informar que el uso de clortalidona por encima de los 25 mg recomendados puede aumentar la incidencia de efectos adversos, como hiperuricemia, como ocurrió en este caso, donde el ácido úrico ascendió a 11 mg/dl.

En el mes 8:

Las recomendaciones al prescriptor podrían haber sido:

– En cuanto a la hora de la toma del fosinoprilo/hidroclorotiazida es preferible en el desayuno en lugar de en almuerzo, ya que debido al ciclo circadiano éste es el momento del día en el que aumentan las catecolaminas en sangre, produciendo un aumento matutino de la PA y propiciando que a esta hora del día se produzca un mayor número de eventos cardiovasculares.

– Las posibles interacciones de la digoxina con la medicación concomitante:
  - Con amiodarona están descritos aumentos en los concentraciones plasmáticas de digoxina de un 70 a un 800 %.
  - Con hidroclorotiazida se potencia la excreción urinaria de potasio y magnesio aumentándose los efectos tóxicos de la digoxina.
  - La toma conjunta de digoxina e inhibidores de la bomba de protones, aumentan los concentraciones plasmáticas de digoxina en un 20%, aunque en este caso la prescripción de lansoprazol fue por la noche mejorando la seguridad del uso de esta combinación.

Por todo ello se recomienda la monitorización de los niveles de digoxina periódicamente.

– El cambio de digoxina por un ß-bloqueante ya que esta estrategia además de controlar potencialmente la frecuencia cardiaca, presenta a priori menos riesgo de efectos ad-

versos, añadido a que el descenso de PA que causa el ß-bloqueante permitiría a su vez la retirada de la moxonidina, reduciéndose el número de fármacos y facilitando el cumplimiento.

En cuanto al paciente se le podría recomendar ejercicio físico, como caminar de 3 a 5 días a la semana durante al menos media hora.

En el mes 20:

Se podría haber informado a la paciente sobre:

La importancia de acudir regularmente a una revisión a la oficina de farmacia para controlar la PA, e intentar pactar con ella un régimen de visitas, dado que la última visita a la farmacia se producía hacía 12 meses.

Los alimentos ricos en vitamina K (té, lechuga, espinacas, coliflor) que debería eliminar de su dieta por posibles interacciones con el acenocumarol.

En el mes 28:

Las recomendaciones al médico que se podrían haber hecho son:

- Que la pauta nocturna de estatinas es preferible a la del desayuno ya que por la noche aumenta la síntesis de colesterol endógeno en hígado, aconsejándose iniciar con estatinas a dosis bajas y monitorizando los niveles de Creatin-Kinasa y transaminasas antes de aumentar la dosis, reduciendo así la incidencia de rabdomiolisis, cefaleas y flatulencias que se producen con este tratamiento. En este caso se debería haber propuesto comenzar con atorvastatina 10 mg en la cena, más aun teniendo en cuenta que amiodarona inhibe el metabolismo hepático de la estatina aumentando sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad.
- El control de los niveles de potasio al tener pautado dos fármacos (torasemida y HTZ) que pueden disminuirlos.

A la paciente se le podría haber recomendado:

- Una dieta rica en potasio.
- Ya que reducciones del 10% del peso disminuyen o incluso eliminan los síntomas del SAOS, se hubiese beneficiado de una dieta sin sal y pobre en grasas para descender de peso y del ejercicio físico aeróbico.

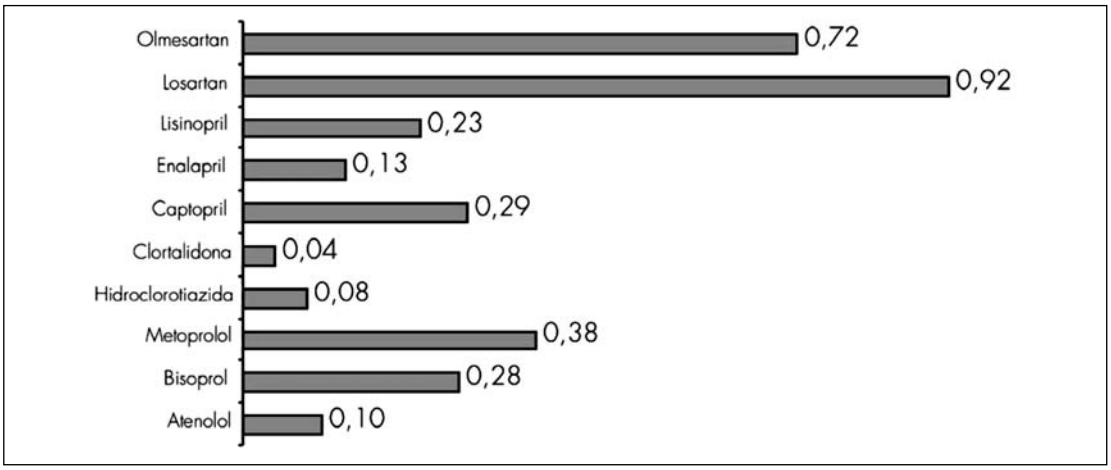
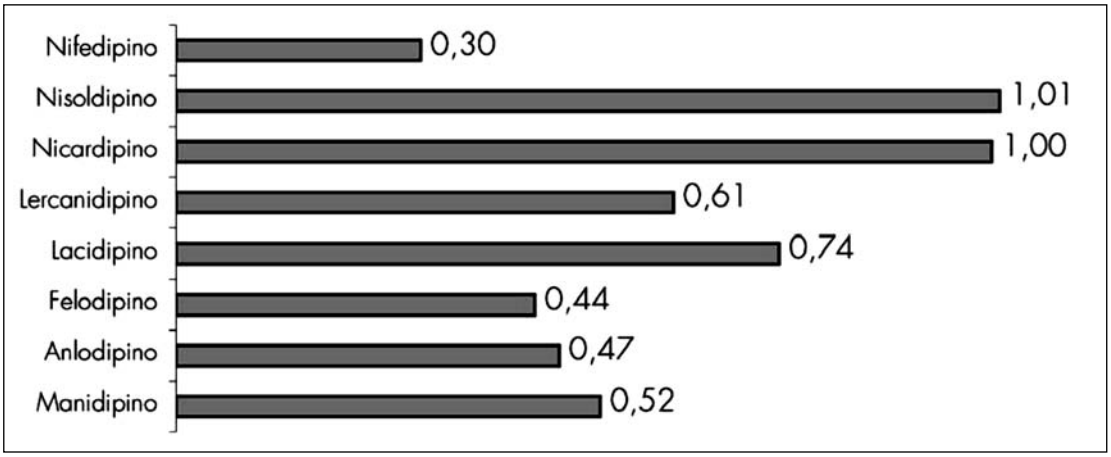


Figura 1. Evaluación comparativa del coste de tratamiento/día de ARA II, IECAs, ß-bloqueantes y diuréticos tiazídicos en euros.



Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

Figura 2. Evaluación comparativa del coste de tratamiento/día de antagonistas del calcio en euros.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Hipertensión Arterial. Liga Española Arterial SEH-LELHA. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la Hipertensión Arterial en España 2005. Hipertensión 2005; 22(Supl 2):70-83. Guía 2005 [14 Enero de 2007]. Disponible en: *http://www.sehelha.org/guiahta05.htm*.

2. Sociedad Española de Medicina Interna. Protocolo de Riesgo vascular. Disponible en: *http://www.fesemi.org/grupos/riesgo*.

3. González-Juanatey JR. Rev Esp Cardiol. 2003; 56(5): 487-97. Disponible en *http://www.revespcardol.org*.

4. Fisterra. Hipertensión arterial. Guías clínicas. 2004; 4 (34). Disponible en: *http://www.fisterra.com*.

5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos de medicamentos. Disponible en: *http://www.portalfarma.com/home.nsf*.

6. Salar Ibáñez L. Integración de niveles asistenciales para la calidad farmacoterapéutica y seguridad en el paciente: Atención primaria. En: Calidad farmacoterapéutica y seguridad en el paciente. Módulo II. Valencia: Diploma de calidad farmacoterapéutica y seguridad en el paciente. 2ª edición. 2006; 1:15.

Emergencia hipertensiva

Natalia Carrasco Fons y Ana Isabel Soler Rodenas.
Coordinadora: Isabel Castro Cels.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 55 años de edad que ingresa en la unidad de cuidados intensivos procedente de urgencias con el diagnóstico de emergencia hipertensiva y hematoma frontal derecho.

El paciente, en su hogar, presentó desviación de la comisura bucal con sudoración, palidez y pérdida de fuerza en el hemicuerpo izquierdo. Posteriormente presentó disminución del nivel de conciencia, náuseas y vómitos.

Antecedentes patológicos del paciente

Fumador de 1,5-2 paquetes/24 h. Hipertensión arterial con mal control y sin cumplir el tratamiento. En la juventud el paciente presentó crisis epilépticas que se trataron y hace más de 20 años que se encuentra asintomático y sin tratamiento.

Exploraciones físicas y complementarias

Tensión arterial (TA): 198/180 mmHg (tras dos administraciones de 10 mg de labetalol).

Glasgow 10.

A la llegada a urgencias continúa sudoroso, nauseoso y realiza varios vómitos.

Los tonos son rítmicos, sin soplos, sin signos de fallo cardiaco, con pulsos periféricos conservados.

Está neurológicamente estuporoso, no existe respuesta a estímulo verbal y presenta desviación de la mirada a la derecha. El paciente presenta una paresia facial central izquierda y hemiplejía izquierda.

Se realiza un TAC craneal que objetiva la presencia de un voluminoso hematoma profundo con probable afectación del núcleo lenticular con extensión fronto-basal e invasión del sistema ventricular con desviación de la línea media y signos radiológicos de hipertensión intracraneal.

Diagnósticos:
– Emergencia hipertensiva
– Hematoma frontal derecho

Evolución

Tras los resultados del TAC craneal se decide intervención quirúrgica urgente para proceder a la evacuación del hematoma. Se realiza una craniectomía frontal derecha y evacuación del hematoma intracraneal con colocación de drenaje ventricular externo.

Posteriormente el paciente es trasladado a la unidad de cuidados intensivos. A su llegada, está hipertenso, neurológicamente no valorable, ya que está sedado con propofol. Se decide iniciar una infusión de nitroprusiato en lugar de labetalol, ya que el paciente está con una frecuencia cardiaca baja (60-65 ppm) y se decide retirar la sedación con propofol para poder hacer valoración neurológica.

El paciente presenta una PIC (presión intracraneal) elevada: 28-30 mmHg (VN <15 mmHg); el drenaje ventricular exterior no es permeable y se decide realizar una recolocación de éste.

El paciente presenta una mejoría progresiva de la TA y 15 días después de su ingreso es dado de alta en UCI y pasa a planta de hospitalizados. Durante el ingreso en la UCI hizo un cuadro de broncoaspiración, que se trato con amoxicilina-clavulánico.

Una vez ingresado en la planta y retirado el drenaje ventricular el paciente evoluciona favorablemente y mejora considerablemente la hemiparesia izquierda.

Historia fármacoterapéutica

Durante el ingreso en UCI se combina tratamiento de nitroprusiato y labetalol en infusión contínua para controlar la TA. Después de la segunda intervención quirúrgica para la recolocación del drenaje ventricular externo, no se pauta nitroprusiato y únicamente se controla la TA con labetalol. Aunque unos días más tarde, se necesita reiniciar la bomba de nitroprusiato por insuficiente control de la HTA.

En los días siguientes se prueba disminuir la velocidad de las bombas de nitroprusiato y labetalol.

Posteriormente, se añade tratamiento con amlodipino 5 mg, enalapril 10 mg y atenolol 25 mg a través de la sonda naso-gástrica. En unos días se aumenta la dosis de amlodipino a 10 mg y enalapril 10 mg cada 12 h. Con este aumento de dosis se consigue reducir la dosis de nitroprusiato. Finalmente se consigue suspender la bomba de nitroprusiato y labetalol y el paciente es altable a la sala (tabla 1).

FARMACOS	FECHAS							OBSERVACIONES
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5	Día 9	Día 10	Día 12	
Nitroprusiato sódico 50 mg/250 ml SG 5%	–	15 ml/h	10 ml/h	Stop	5 ml/h	3 ml/h	FIN	Velocidad de infusión ajustada según valores de TA.
Labetalol 200 mg/250 ml SF	2 bolus de 10 mg	–	10 ml/h	30 ml/h	40 ml/h	40 ml/h	FIN	
Amlodipino	–	–	–	5 mg/24 h	10 mg/24 h	=	=	Instauración progresiva de antihipertensivos vo.
Enalapril	–	–	–	10 mg	=	10 mg/12 h	20 mg/12 h	
Atenolol	–	–	–	25 mg/24 h	=	=	25 mg/12 h	
Heparina sódica 10 mg/4 h								
Insulina glargina 20 UI/d								
Ranitidina 50 mg/8 h iv.								
Amoxicilina-clavulánico 1 g/8 h iv.				Inicio			FIN	Cuadro de broncoaspiración y se inició terapia con antibiótico.
Paracetamol 1g iv. si fiebre								

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

Resolución:

El paciente recibe el alta hospitalaria después de 2 meses de ingreso y se va de alta en tratamiento con amlodipino 10 mg/24 h y atenolol 50 mg/12 h.

2. DISCUSIÓN

Las crisis hipertensivas se definen como una elevación aguda de la presión arterial, generalmente considerada con cifras de TAD (tensión arterial diastólica) >120 mmHg y TAS (tensión arterial sistólica) >210. Las crisis hipertensivas se diferencian desde el punto de vista fisiopatológico y clínico en:

- Emergencia hipertensiva: describe una situación clínica en la cual la elevación de la tensión arterial, va acompañada de alteraciones en órganos diana, que comprometen la vida del paciente. En estos casos es necesaria una disminución de la presión arterial en un reducido periodo de tiempo (de minutos a 2 h). El tratamiento se realiza preferentemente por vía parenteral.

- Urgencia hipertensiva: la elevación de la presión arterial no va acompañada de daño orgánico secundario y no supone un riesgo vital para el paciente. El tratamiento será preferentemente por vía oral (vo.) y la reducción de la presión arterial hasta unos niveles óptimos se puede hacer en 24-48 h[1].

En este caso, el paciente requiere una disminución rápida (en un periodo entre minutos y 2 h) de la tensión arterial. En los pacientes afectados con disección de la aorta se requerirán tiempos más cortos (5-10 min), mientras que en el resto, la reducción de la TA puede hacerse en 1-2 h[2]. Sin embargo, se recomienda una disminución de la TAD no superior al 20-25% o no por debajo de 100-110 mmHg en dicho tiempo, para evitar la aparición de isquemia orgánica[3,4].

En el paciente se consiguió en ese tiempo, una reducción de un 20% de la TA.

Existen diferentes opciones terapéuticas para el abordaje de las emergencias hipertensivas. Se escogerá una u otra en función del órgano dañado y las patologías concomitantes del paciente.

El paciente ha sufrido una hemorragia intracraneal (HIC), que ha acabado formando un hematoma frontal. El pronóstico neurológico del paciente dependerá sobretodo del tamaño de este hematoma. Además del tratamiento de soporte, no existe ningún tratamiento de eficacia demostrada en la hemorragia intracraneal. En la actualidad hay incertidumbre sobre si la evacuación quirúrgica del hematoma aporta alguna ventaja[5]. Al paciente se le practicó una craniectomia frontal para la evacuación del hematoma. Es importante la reducción de la presión arterial para evitar que se prolongue la hemorragia. En las guías clínicas para el manejo de la presión arterial de la HIC espontánea recomiendan que la reducción de la presión arterial no sea excesiva, ya que puede conducir a una disminución de la presión de perfusión cerebral [TAM (tensión arterial media) - PIC (presión intracraneal)] y provocar como respuesta un aumento de la PIC, que complicaría el estado del paciente. En los pacientes que tienen conectado monitor para control de la PIC, se recomienda mantener la presión de perfusión cerebral por encima de 70 mmHg y evitar tensiones arteriales medias por encima de 110 mmHg. Los últimos estudios recomiendan utilizar hipotensores cuando la TAS sea superior a 200 mmHg o la TAD mayor a 110 mmHg, ya que en pacientes con hemorragia intracraneal, una reducción demasiado pronunciada de la TA, se ha asociado con un aumento de mortalidad. En este tipo de pacientes se propone como hipotensores de elección labetalol, nitroprusiato, esmolol, hidralazina y enalaprilato (tabla 2). Para reducir la presión arterial, en estos pacientes, se acostumbra a iniciar el tratamiento con nitroprusiato sódico; aunque es un agente que por su mecanismo podría producir un aumento de la PIC, pero este hecho es sólo teórico, no se ha comprobado en ningún estudio[6].

El **nitroprusiato sódico** es una de las opciones terapéuticas más versátiles; se trata de un vasodilatador arteriovenoso de inicio de acción inmediato. En los vasos actúa como donador de óxido nítrico provocando una relajación del músculo liso y por tanto, vasodilatación. Provoca una disminución de la precarga y de la postcarga. Puede provocar taquicardia refleja y a veces es necesario empezar previamente con un ß-bloqueante. Tiene un comienzo de acción de segundos y una duración de acción de 3-5 min[4].

No debe administrarse directamente, sino que debe emplearse diluido con una solución de suero glucosado al 5 % y debe administrarse en forma de infusión continua. Para evitar su degradación es importante proteger la solución de la luz; de esta manera la solución es estable durante 24 h.

Las dosis empleadas habitualmente están entre 0,5-8 mg/kg/min, ajustándose según la respuesta clínica. En pacientes que se tratan concomitantemente con otros antihipertensivos pueden requerirse dosis inferiores. En el paciente se inició a dosis de 0,5 mg/kg/min y se utilizaron dosis de hasta 1 mg/kg/min.

En tratamientos prolongados a dosis elevadas y/o en pacientes con insuficiencia renal o hepática puede presentarse una acumulación de cianuro y de tiocianato, productos derivados del metabolismo de este fármaco. El cianuro liberado por el nitroprusiato, es metabolizado a tiocianato a través de una reacción mediada por tiosulfato, a nivel hepático y eliminado por vía renal. El tiocianato es 100 veces menos tóxico que el cianuro[7].

La acumulación de **cianuro** puede producir manifestaciones de anoxia citotóxica y acidosis láctica manifestándose con alteraciones a nivel del sistema nervioso central (convulsiones, confusión, coma…), inestabilidad cardiovascular (alteraciones en el ECG, hipertensión) y acidosis metabólica.

Aunque la toxicidad por cianuro es poco frecuente, hay que tener en cuenta que velocidades de infusión >2 mg/kg/min durante tiempo prolongado pueden llevar a una acumulación. El paciente estuvo en tratamiento con infusión continua de nitroprusiato durante casi 2 semanas, aunque se paró la bomba durante algunas horas, según precisó el paciente; pero la velocidad no superó nunca los 2 mg/kg/min. La acumulación de **tiocianato** puede manifestarse también con alteraciones a nivel del sistema nervioso central y además una exposición prolongada a tiocianato puede provocar hipotiroidismo[4].

En pacientes que reciben nitroprusiato a velocidad >2mg/kg/min pueden alcanzar niveles tóxicos de tiocianato a los 7-14 días (si la función renal es normal) o a los 3-6 días (en caso de insuficiencia renal grave). Se recomienda monitorizar niveles de tiocianato en sangre en aquellos pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que tengan periodos de infusión mayores a 3 ó 4 días. Se recomienda parar la infusión si los niveles de tiocianato son superiores a 10-12 mg/dl.

En caso de intoxicación por nitroprusiato, se puede utilizar tiosulfato sódico, que transforma el cianuro en tiocianato (pero hay que tener en cuenta la posibilidad de acumulación de tiocianato) e hidroxicobalamina, que reacciona con cianuro para formar cianocobalamina. Las técnicas dialíticas pueden ser utilizadas para favorecer la eliminación de tiocianato.

El paciente tiene un riesgo bajo de sufrir este tipo de toxicidad, ya que tiene una función hepática y renal correctas, y a pesar que se infundió el fármaco durante un tiempo prolongado, la velocidad de infusión fue siempre inferior a 2 mg/kg/min.

El paciente recibió, también, tratamiento con **labetalol;** se le administraron previo al ingreso, 2 bolus de 10 mg y tras los bolus todavía conservaba tensiones de 198/180.

En el periodo postoperatorio, se desestimó la utilización de labetalol, ya que el paciente estaba bradicárdico, pero, posteriormente, durante el ingreso en la UCI, recibió tratamiento con la-

betalol en infusión continua. A través de su mecanismo α y ß-bloqueante, el labetalol, produce una disminución de la resistencia vascular periférica y de la frecuencia cardiaca sin apenas modificar el gasto cardiaco. En general puede ser de utilidad en todas las emergencias hipertensivas excepto en aquellos pacientes en los que un bloqueo ß-adrenérgico pudiera agravar su estado: asmáticos, bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco Grado I o superior, e insuficiencia cardiaca grave[4]. Se utiliza también en la preeclampsia, ya que atraviesa muy poco la barrera placentaria.

Las ampollas de labetalol contienen 100 mg de principio activo. Para su administración en infusión continua se recomienda diluir a una solución de 1mg/ml (por ejemplo el contenido de 2 ampollas; 200 mg en 160 ml de SF o SG 5%) y administrar a una velocidad de 2 mg/minuto.

ÓRGANOS AFECTADOS[3]	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
Encefalopatía y otras alteraciones del SNC	Labetalol, nitroprusiato, enalapril, hidralacina. (evitar hipotensores de acción central como la clonidina y evitar descensos demasiado rápidos de la TA)
Edema agudo de pulmón	Nitroglicerina o nitroprusiato + cloruro mórfico + furosemida.
Isquemia miocárdica	Nitroglicerina, β-bloqueantes. Evitar vasodilatadores puros por la posible aparición de taquicardia refleja.
Insuficiencia cardiaca	Diuréticos, IECA. Precaución con los β-bloqueantes.
Insuficiencia renal	Antagonistas del calcio. Diuréticos con precaución.
Feocromocitoma	Labetalol o (fentolamina o nitroprusiato) + β-bloqueante
Preeclampsia	Sulfato de Magnesio + hidralacina, labetalol, antagonistas del calcio. Evitar nitroprusiato sódico e IECAs
Aneurisma aorta	Nitroprusiato sódico con β-bloqueantes (o labetalol). Evitar el uso en monoterapia de vasodilatadores puros.

Tabla 2. Fármacos de elección en la emergencia hipertensiva.

Otras opciones terapéuticas

El urapidilo es una buena alternativa en la emergencia hipertensiva. Es un α-1-bloqueante postsináptico y antagonista de los receptores 5HT1A, lo que explica la ausencia de taquicardia refleja a pesar de su efecto vasodilatador periférico. No tiene efecto sobre el flujo coronario, no aumenta las demandas de oxigeno ni la presión intracraneal. Se tolera bien en las situaciones perioperatorias.

La nitroglicerina es un vasodilatador venoso, arterial y arteriolar. Provoca hipotensión y taquicardia refleja, que normalmente se ven agudizadas por la deplección de volumen típico de las emergencias hipertensivas. Se reserva su utilización en emergencias hipertensivas asociadas a síndromes coronarios agudos o a edema pulmonar. Se utiliza a dosis bajas (60 mg/min) como terapia adyuvante.

El esmolol es un β-bloqueante cardioselectivo, especialmente útil en el tratamiento de la hipertensión postoperatoria, especialmente si se asocia con taquicardia.

Enalaprilato

Enalapril intravenoso no está indicado en las crisis hipertensivas; su utilidad queda limitada ya que tiene un inicio de acción bastante largo. No altera el flujo sanguíneo cerebral; así que se considera una buena opción en pacientes en los que no conviene una hipoperfusión cerebral.

Se recomienda evitarlo en pacientes con estenosis arterial renal. Actualmente no está disponible en el mercado.

Hidralacina

Disminuye la presión sanguínea mediante una vasodilatación periférica debido a su acción directa sobre la musculatura vascular. Tiene más efecto sobre la presión arterial diastólica que sobre la sistólica. Tiene especial utilidad en la preeclampsia y eclampsia. Puede utilizarse por vía intravenosa (iv.) o intramuscular (im.). Cuando se administra por iv., normalmente se recomienda en administración directa, aunque también se puede administrar en perfusión intermitente, teniendo en cuenta que no deben emplearse soluciones glucosadas para la dilución. Puede provocar taquicardia refleja que, en ocasiones, requiere un uso concomitante de un ß-bloqueante.

Debido a que tiene un efecto prolongado y bastante impredecible, se prefieren otras alternativas antes que la hidralacina, en el tratamiento de las emergencias hipertensivas[7].

Nicardipino

Antagonista del calcio de inicio de acción rápido que tiene una potente acción vasodilatadora sistémica y cerebral. Tiene utilidad en las emergencias hipertensivas, debido a su rápido inicio de acción y especialmente útil en pacientes en los que se necesite un aumento del flujo sanguíneo cerebral. Hay que tener precaución, sin embargo, en pacientes con isquemia coronaria ya que puede verse agravada debido a la taquicardia refleja que puede provocar. Es importante tener en cuenta que puede producir tromboflebitis y se recomienda que la duración máxima por un mismo lugar de infusión no sea superior a las 12 h si se trata de una vía periférica y 24 h si se trata de una vía central.

Normalmente los pacientes, tras una emergencia hipertensiva presentan hipovolemia (probablemente por natriuresis inducida por la presión); por lo tanto, se recomienda evitar los diuréticos en las emergencias hipertensivas a no ser que haya evidencia de insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar[3].

Fenoldopam

Es un fármaco no disponible en nuestro país. Se trata de un agonista de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. La estimulación de estos receptores produce una vasodilatación arterial coronaria, renal, mesentérica y periférica. Fenoldopam es igual de efectivo que nitropru-

siato en el tratamiento de las emergencias hipertensivas, pero tiene la ventaja que incrementa el flujo sanguíneo renal, favoreciendo la funcionalidad renal. Además no hay riesgo de toxicidad por acumulación de cianatos. Como inconveniente, es más costoso que el nitroprusiato. Es por eso, que se reserva su uso como alternativa al nitroprusiato en pacientes que tengan riesgo de sufrir toxicidad por acumulación de cianatos, como son aquéllos con insuficiencia renal, o que deban recibir dosis altas de nitroprusiato durante periodos prolongados[4].

El plan de atención farmacéutica queda reflejado en la tabla 3.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar que la elección del fármaco sea la adecuada, atendiendo a enfermedades concomitantes y órganos dañados.	Tanto el labetalol como el nitroprusiato son buenas opciones terapéuticas para este caso.
Eficacia del tratamiento	Se pretende conseguir una disminución rápida de la TA (de minutos a 2 h), pero una disminución de la TAD no superior al 20-25% o no por debajo de 100-110 mmHg para evitar la aparición de isquemia orgánica.	Revisar que en la pauta médica venga especificado el evitar TAD por debajo de 100-110 mmHg en las primeras horas del tratamiento.
Dosis	Ajustar dosis según los valores de TA dentro de las del rango indicado para cada fármaco. Si es insuficiente, combinar otro fármaco.	Revisar valores de TA y dosis empleadas.
Función renal	En pacientes con insuficiencia renal, se tendrá especial precaución con la dosis de nitroprusiato para evitar la toxicidad producida por la acumulación de cianatos.	En el caso que el paciente tuviera insuficiencia renal, monitorizar la posible toxicidad de nitroprusiato.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar la aparición de efectos adversos que puedan comprometer la buena evolución del paciente: hipotensión severa, taquicardia, acumulación de cianatos.	Informar al prescriptor de los posibles efectos adversos de los fármacos utilizados.
Administración	Información a enfermería acerca de los sueros adecuados para la dilución de los diferentes fármacos (suero glucosado al 5% para el nitroprusiato; suero fisiológico o glucosado al 5% para el labetalol), así como informar de la necesidad de proteger la solución de nitroprusiato de la luz.	Informar sobre la correcta administración.
Adherencia al tratamiento	Informar al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento antihipertensivo domiciliario para prevenir la aparición de nuevas crisis hipertensivas.	Información al alta del paciente.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. León C, Arroniz R, Rodríguez-Cabello S. Crisis hipertensivas. Fisterra. Guías clínicas 2005; 5(18). Disponible en: *www.fisterra.com/guias2/PDF/crisis_hipertensivas.pdf.*

2. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. J Gen Intern Med. 2002; 17:937-45.

3. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet. 2000; 356:411-7.

4. Michocki R, Badawi O. Hypertensive Emergencies. En: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.21.1-21.18.

5. Talbert RL. The challenge of blood pressure management in neurologic emergencies. Pharmacotherapy. 2006; 26:123S-130S.

6. Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W *et al.* Guidelines for the management of spontaneus intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals form a special writing group of the stroke council, American Heart Associaton. Stroke. 1999; 30:905-15.

7. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. Crit Care. 2003; 7:374-84.

Hipertensión en el embarazo (situación de preeclampsia)

Antonio Salmerón García.
Coordinadora: Inmaculada Vallejo Rodríguez.

Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 30 años de edad, multípara, con dos embarazos previos que transcurrieron sin incidencias. Sin antecedentes personales de interés ni alergias conocidas. Embarazada a término (semana 34 de gestación) con controles de tensión arterial durante el embarazo normales.

Desde hace una semana la paciente nota hinchazón de las piernas y de la cara, así como visión borrosa, motivo por el cual acude a su médico de familia, el cual le diagnostica hipertensión arterial y le pauta tratamiento con metildopa y diazepam. Desde hace 3-4 días nota dolor en epigastrio en barra y anoche sobre las 2 de la madrugada, según su familia, presenta una convulsión tónico-clónica con mordedura de la lengua y recuperación de consciencia, pero estuporosa, agitada y con desorientación temporoespacial, motivo por el cual acudió a urgencias del hospital registrando a su ingreso una tensión arterial de 200/120 mmHg y feto muerto, se traslada a quirófano, donde se le realiza cesárea que libera el feto. Durante la intervención se mantiene estable hemodinámicamente, pasando las siguientes horas en reanimación, donde se mantiene con tensión arterial diastólica de 80-90-100 mmHg, pasando posteriormente a planta, donde a su ingreso observan hipertensión arterial así como alteraciones de la visión (visión borrosa), por lo que se traslada a UCI. A su ingreso en esta unidad la paciente presenta trombopenia (99.000 plaquetas), ascenso de enzimas hepáticas (GOT 114), tensión arterial de 190/110 mmHg y taquicardia sinusal en torno a 120 lpm, por lo que se inicia perfusión de labetalol consiguiéndose control de la tensión arterial y frecuencia cardiaca. Así mismo, se inicia profilaxis de crisis convulsivas con sulfato magnésico (manteniéndose las concentraciones séricas de magnesio durante la administración dentro de la normalidad). En las siguientes horas la paciente precisa dosis crecientes de labetalol. Sin embargo éste puede suspenderse tras la introducción de IECAs (captoprilo) por vía oral (vo.).

En la Rx de tórax del día siguiente a su ingreso en UCI aparece condensación en base izquierda que borra la silueta cardiaca, compatible con atelectasia, descartándose por gammagrafía pulmonar de perfusión un proceso tromboembó-

lico pulmonar. La albuminuria máxima detectada durante el ingreso en UCI fue de 500 mg/l.

Al alta de la UCI las plaquetas se encuentran corregidas (267.000), mientras que las enzimas hepáticas permanecen elevados (GOT: 80; GPT: 91), la diuresis y función renal conservadas, la paciente se encuentra asintomática, sin focalidad neurológica y con tensión arterial diastólica en torno a 99/100 mmHg. La paciente es trasladada al servicio de obstetricia y ginecología donde continúa con tratamiento antihipertensivo (captopril 50 mg/8 h), sedante-anticonvulsivante (diazepam 5 mg/8 h), sueroterapia y ranitidina (50 mg/8 h) hasta el alta.

En principio es diagnosticada de preeclampsia por su médico de familia que posteriormente evoluciona a eclampsia y probable síndrome de HELLP al ingreso en hospital.

Las principales técnicas de monitorización y diagnóstico empleadas fueron; cateterismo venoso central, Rx de tórax, oxigenoterapia, gammagrafía pulmonar de perfusión. Los principales resultados de laboratorio y parámetros clínicos durante el ingreso en UCI se resumen en la tabla 1 y el tratamiento farmacológico antes y durante el ingreso en la tabla 2.

PARÁMETRO	DÍA 1 URGENCIAS	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5
Hb (g/dl)	12,7	**11,8**	**10,1**	**10,2**	**10,4**	12,7
Plaquetas (x103/µl)	**99**	**108**	**111**	141	167	267
Hematocrito %	37,8	**35,2**	**29,8**	**32**	**32**	39,4
G.O.T.	**141**	**78**	**53**	**60**	**80**	-
G.P.T.	-	-	-	**64**	**91**	-
Albúmina (g/dl)	-	-	-	**1,8**	**2,0**	-
Albuminuria (g/l)	**0,5**	-	-	-	**0,19**	-
TAS/TAD (mmHg)	**200/120**	**190/110**	Normal	Normal	Normal	130/85
Frecuencia (lpm)	-	**120**	Normal	Normal	Normal	100

Tabla 1. Principales resultados de laboratorio y parámetros clínicos durante el ingreso en UCI (en negrita valores anormales).

MEDICAMENTO	FECHA INICIO	FECHA FIN
Metildopa 250 mg/8 h	Dia 7	Día 1
Diazepam 5 mg/12 h	Día 7	Día 1
Sueroterapia	Día 1	Alta
Cefoxitina 1 g/6 h	Día 1	Día 1
Fraxiparina 0,3 ml	Día 1	Día 1
Metamizol 2 g/8 h	Día 1	Día 1
Labetalol intravenoso (iv.)	Día 1	Día 4
Magesio sulfato iv.	Día 1	Día 3
Captopril 50 mg/8 h	Día 4	Alta
Ranitidina 50 mg/8 h	Día 4	Alta
Diazepam 5 mg/8 h	Día 4	Alta

Tabla 2. Resumen del tratamiento farmacológico antes y durante el ingreso.

GRUPO FARMACOLÓGICO-MEDICAMENTO	CATEGORÍA RIESGO
IECAs/ARA II: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril, quinapril/losartán, irbesartán.	D
β-bloqueantes: bisoprolol, propanolol, metoprolol, oxprenolol, atenolol.	D
Antagonistas del calcio: Amlodipino, verapamilo, nifedipino, diltiazem.	C
Metildopa	B
Hidralazina	C
Labetalol	C
Diazepam	D
Magnesio sulfato	B

B- Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios realizados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo. En este grupo se incluyen los fármacos sobre los que no existe evidencia de riesgo fetal. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo.

C- Los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos o embriocidas, pero no existen estudios controlados con mujeres, o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres.

D- Existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, pero, en ciertos casos (por ejemplo en situaciones amenazantes o enfermedades graves en las cuales no se pueden utilizar medicamentos más seguros o los que se pueden utilizar resultan ineficaces), los beneficios pueden hacer el medicamento aceptable a pesar de sus riesgos.

Tabla 3. Categoría de riesgo fetal según la FDA[5].

2. DISCUSIÓN

Es importante distinguir los diferentes trastornos tensionales que nos podemos encontrar en la embarazada[1,2]:

1. **Hipertensión crónica (preexistente):** hipertensión diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación, o hipertensión diagnosticada durante el parto que no se resuelve en el postparto.

2. **Hipertensión gestacional (hipertensión inducida por el embarazo):** definida como una presión sistólica >140 mmHg o una presión diastólica >90 mmHg después de las 20 semanas de gestación sin proteinuria.

3. **Preeclampsia:** desorden multisistémico asociado con hipertensión y proteinuria (>0,3 g/24 h) que rara vez aparece antes de las 20 semanas del embarazo, en ocasiones se puede complicar, dando lugar a una forma grave que se caracteriza por elevación de enzimas hepáticas, hemólisis y bajo recuento de plaquetas conocido como síndrome de HELLP *(Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets)*. Este síndrome aparece aproximadamente en el 20% de las embarazadas con preeclampsia grave y antes del término en el 80% de los casos, con un 10% de casos antes de la semana 27 de gestación.

4. **Eclampsia:** presencia de ataques de gran mal en mujer con preeclampsia.

Estas condiciones patológicas afectan a diversos sistemas maternos, entre los que se inclu-

yen el vascular (con hemoconcentración), el hematológico (aparece trombocitopenia y hemólisis), hepático (elevación de GOT, GPT, bilirrubina, hematoma hepático y ruptura hepática), el neurológico (visión borrosa, cefalea, escotoma, hiperreflexia, ceguera transitoria, convulsiones y hemorragia intracraneal) y renales (oliguria, necrosis tubular y fallo renal agudo)[3,4].

Los fármacos empleados en los trastornos hipertensivos del embarazo son múltiples, no exentos de riesgos sobre la madre y el feto, de forma que deberían emplearse cuando los beneficios esperados superasen a los riesgos potenciales (tabla 3)[5]. En ocasiones carecen de indicación para el uso que se les esta dando, es necesario que los farmacéuticos conozcamos los beneficios, riegos y coste de estos fármacos con objeto de garantizar una farmacoterapia segura y eficiente[6].

La incidencia de preeclampsia es muy variable en diferentes estudios. En nuestro medio se sitúa en torno al 1-2%, mientras que, por fortuna, la eclampsia es mucho menos frecuente (0,05%)[1]. Factores de riesgo importantes a considerar en toda embarazada son los expuestos en la tabla 4[2].

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE PRE ECLAMPSIA
• Nuliparidad • Multiparas con: - Pre eclampsia en embarazos anteriores -10 años o más desde el último alumbramiento • Edad >40 años • Índice de masa corporal ≥ 35 • Historia familiar de pre eclampsia (en madre o hermanas) • Embarazo múltiple • Proteinuria • Trastornos médicos pre-existentes - Hipertensión previa - Enfermedad renal previa - Diabetes previa - Síndrome antifosfolípido

Tabla 4. Factores de riesgo importantes a considerar[2].

Como se indicó anteriormente, la preeclampsia y eclampsia son algo más que un problema de tensión arterial, constituyen un verdadero trastorno multisistémico. En relación al tratamiento farmacológico, el objetivo primario del mismo será controlar la tensión arterial y evitar que aparezcan convulsiones maternas[3,4].

Existe controversia en relación a cuando comenzar el tratamiento antihipertensivo en la preeclampsia leve, pero como norma general se recomienda cuando la tensión arterial diastólica (TAD) es ≥105 mmHg y la sistólica (TAS) ≥160 mmHg y en caso de administrar hipotensores, el objetivo es mantener la TAD entre 80-90 mmHg sin comprometer la perfusión placentaria[3,4].

En el caso que se presenta, el médico de atención primaria prescribió metildopa (250-500 mg/8-12 h), por ser uno de los fármacos con los que se tiene mayor experiencia de uso y ser seguro tanto para la madre como para el feto. Otros fármacos susceptibles de ser empleados por vo. para reducir la tensión arterial en la embarazada son, la hidralazina (10-20 mg/6 h), el labetalol (50-100 mg/6 h) y la nifedipina (10 mg/6-8 h). Ninguno de estos fármacos ha demostrado ser superior al resto, por lo que la utili-

zación de cualquiera de ellos como primera opción seria apropiada, siempre y cuando se tengan en cuenta las posibles comorbilidades de la madre[6].

No deben administrarse IECAs ni ARA II a mujeres embarazadas, ya que su utilización se ha asociado a un aumento del aborto, muerte fetal, fallo renal y malformaciones fetales. El atenolol y otros ß-bloquenates, principalmente los que no tienen actividad simpaticomimética intrínseca, reducen la perfusión placentaria y algunos estudios sugieren que se asocian a retraso de crecimiento intrauterino en tratamientos prolongados[1,3]. Los diuréticos no se recomiendan en la preeclampsia ya que disminuyen el volumen plasmático y por tanto el flujo útero-placentario[1].

Simultáneamente, como segundo objetivo primario, la paciente recibió diazepam con el objetivo de prevenir las convulsiones maternas.

El tratamiento definitivo de la preeclampsia moderada es la interrupción del embarazo a partir de la semana 37 de gestación, mientras que en la preeclampsia grave se recomienda a partir de la semana 34 de gestación con inducción de madurez pulmonar fetal con corticoides y extracción del feto en 48 h[1,7].

Como profilaxis de las convulsiones maternas se administró diazepam por vo. (5-10 mg/8-12 h), aunque finalmente desarrolló crisis tónico clónica tras una semana de tratamiento. Las crisis convulsivas en la eclampsia pueden aparecer antes, durante o después del parto.

Al ingreso por urgencias se objetivo muerte fetal, por lo tanto la estrategia terapéutica en esta situación fue realizar cesárea e instaurar tratamiento antihipertensivo, dadas las elevadas cifras tensionales (tensión arterial 200/110 al ingreso) y anticonvulsivante en situación de eclampsia y probable síndrome de HELLP (99.000 plaquetas, GOT 114). El tratamiento antihipertensivo en situación de eclampsia consistió en la administración de labetalol a dosis crecientes hasta alcanzar el objetivo terapéutico de tensión arterial <150/100 mmHg (la pauta posológica habitual consiste en la administración de 20 mg seguidos de 40 mg si no hay respuesta efectiva en 10 min, seguidos de 80 mg si no hay respuesta efectiva en 10 min y así hasta llegar a la dosis total máxima de 220 mg)[3,4]. Una vez logrado el objetivo terapéutico, se optó por emplear captoprilo 50 mg/8 h por vo., que aunque esta contraindicado, ya no existía riesgo sobre el feto a consecuencia del aborto.

Otros antihipertensivos susceptibles de ser empleados en esta situación, además del labetalol, son la hidralazina por iv. (5-10 mg cada 15-20 min hasta alcanzar la respuesta terapéutica) y el nifedipino por vo. (10-20 mg cada 30 min hasta dosis máxima de 50 mg en una hora). Hay que tener en cuenta que no deben emplearse diuréticos con excepción de la existencia de edema pulmonar.

El tratamiento de elección para la profilaxis y/o tratamiento de las crisis convulsivas, asociadas a preeclampsia-eclampsia, es el sulfato de magnesio, el cual ha demostrado en diferentes ensayos clínicos aleatorizados, superioridad frente a diazepam y fenitoina en la aparición y recurrencia de crisis convulsivas y una disminución de la mortalidad materna[3,4,7]. Este medicamento tan efectivo no está exento de riesgos, de forma que, es necesario hacer un seguimiento estricto de la dosificación y de la clínica de una posible intoxicación, ya que puede llegar a producir parada cardiorrespiratoria. Por otra parte, es necesario conocer el perfil de interacciones que presenta, ya que puede conducir a efectos tóxicos por potenciación del bloqueo neuromuscular cuando se combina con relajantes musculares (pancuronio, rocuronio, tubocurarina suxametonio, vecuronio) y nifedipino, con el cual existe controversia.

La dosificación e indicación de sulfato de magnesio varía entre la preeclampsia grave y eclampsia, de forma que en la preeclampsia existen dudas en cuanto a su efectividad, mientras que en la eclampsia está totalmente demos-

trada su utilidad[7]. En cuanto la dosificación, en preeclampsia se utiliza a dosis de choque de 4 g iv. en 5-20 min seguido de 1 g/h inicialmente, ajustando la dosis en función de los controles y hasta las 24 h posteriores a la ultima crisis convulsiva[7]. En eclampsia se emplea a dosis de 4 a 6 g iv. en 5-20 min seguido de 2 g/h inicialmente, ajustando la dosis en función de los controles[1].

Durante el empleo de sulfato de magnesio las concentraciones de magnesio se mantuvieron dentro del rango terapéutico (4,8-9,6 mg/dl), por encima de estas concentraciones aparece toxicidad con riesgo de parada cardiorrespiratoria. En ausencia de concentraciones de magnesemia, se puede hacer un control clínico mediante monitorización de los reflejos osteotendinosos (la disminución o abolición del reflejo rotuliano indica sobredosificación), frecuencia respiratoria (<12 /min indica efecto tóxico) y diuresis (<25 ml/h ó <100 ml/4 h es indicativo de intoxicación). En caso de signos de intoxicación por sulfato de magnesio, éstos se pueden revertir con 1 g de gluonato cálcico en infusión iv. de 10 min[3,4,7].

En el caso clínico que se expone no fue posible inducir el parto por vía vaginal como consecuencia de la gravedad de la madre y de la muerte del feto, el cual se extrajo mediante cesárea, pero como se indicó anteriormente, la inducción del parto está indicada cuando la continuación de la gestación pone en peligro la vida de la madre o del feto, como es el caso de la preeclampsia grave y la eclampsia. Con esta finalidad se utilizan medidas farmacológicas y no farmacológicas o maniobras que estimulan artificialmente las contracciones uterinas que conducen al borramiento, dilatación del cuello uterino y finalmente el nacimiento desde el útero[3].

Desde el punto de vista farmacéutico sería apropiado realizar un adecuado seguimiento farmacoterapéutico de aquellas embarazadas que comienzan con problemas de tensión arterial (tabla 5). En primer lugar, se deberían identificar y tratar de resolver junto con el médico, aquellos resultados clínicos negativos relacionados con la farmacoterapia indicada en esta patología, garantizando la adecuada eficacia, es decir, consecución de tensión arterial objetivo y ausencia de convulsiones, y por otra parte, estar alerta ante los posibles problemas de seguridad, tanto cuantitativos como no cuantitativos (reacciones adversas a medicamentos), que pudieran aparecer con los fármacos empleados en esta situación clínica, como son: somnolencia y cansancio dosis-dependiente con metildopa; daño hepatocelular con labetalol, siendo recomendable monitorizar la función hepática y evitar este fármaco si existe alteración de su función (elevación de enzimas hepáticas y/o ictericia); en el caso del nifedipino, es necesario tener en cuenta que es frecuente la aparición de dolor de cabeza, rubor, náuseas, mareos, y edemas periféricos que normalmente ceden tras la suspensión del tratamiento, como consecuencia de la vasodilatación inducida por nifedipino[6].

Como se indicó anteriormente, monitorizar la respiración, reflejos osteotendinosos y diuresis es suficiente para controlar la toxicidad del sulfato de magnesio. Por otra parte, sería muy interesante e importante establecer estrategias y controles que evitasen errores de medicación no poco comunes, que conllevan a sobredosificaciones y errores de administración, que en definitiva ponen en riesgo la integridad de la madre y el feto. Entre estas medidas debemos recomendar el empleo de mezclas estandarizadas, elaboradas en la unidad de mezclas intravenosas del servicio de farmacia; etiquetar correctamente, así como señalar la vía a través de la cual se está administrando el medicamento; implantar protocolos de dosificación y administración, recomendándose el empleo de bombas de infusión; realizar un doble chequeo, garantizando el correcto paciente, medicamento, dosis, vía, velocidad, concentración, siendo recomendable el empleo de sistemas de registro de administración mediante códigos de barras o radiofrecuencia; monitorizar signos vitales con

regularidad; establecer un plan de actuación ante una posible sobredosificación, como la disponibilidad de gluconato cálcico en el botiquín de planta, con protocolo de uso adecuado[8,9].

Se deberá tener muy en cuenta las posibles comorbilidades, interacciones y alergias de las pacientes a la hora de seleccionar el tratamiento farmacológico, ya que, algunos de estos fármacos están contraindicados en ciertas patologías; metildopa en depresión, labetalol en ASMA o historia de broncoespasmo, debe evitarse labetalol si existe enfermedad vascular periférica grave o en diabetes, y no se recomienda el empleo de labetalol y metildopa si coexiste enfermedad hepática[6].

Y por último, es importante estar alerta frente una serie de síntomas en la embarazada, ante los cuales se deberá remitir a la paciente a su médico de urgencia: dolor de cabeza, visión borrosa u otros trastornos visuales, dolor de estómago, vómitos, mal estar general e hinchazón repentina de piernas, cara o manos[6].

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Analizar comorbilidades, interacciones y alergias en las cuales metildopa, labetalol y diazepam están contraindicados.	Informar al médico de la existencia de contraindicación en ciertas patologías (ASMA, diabetes, enfermedad vascular, hepática, etc.), interacciones y alergias medicamentosas.
Efectividad de la terapia	Monitorizar tensión arterial, dolor abdominal, visión borrosa, trastornos visuales, edema repentino, dolor de cabeza y vómitos ente otros.	Informar al médico de la ineficacia terapéutica.
Seguridad de la terapia	Monitorizar función hepática con labetalol. Estar alerta ante la presencia de dolor de cabeza, rubor, náuseas, mareos y edemas periféricos con nifedipino. Con metildopa es frecuente la presencia de cansancio y somnolencia dosis-dependiente. Monitorizar frecuencia respiratoria, reflejos osteotendinosos, diuresis y magnesemia, para descartar toxicidad por sulfato de magnesio en caso de sospecha.	Informar al prescriptor ante la sospecha de toxicidad. Instaurar un protocolo de actuación ante la posible intoxicación por sulfato de magnesio.
Prevención de errores de medicación	Analizar todo el proceso de utilización de sulfato de magnesio desde la prescripción hasta la administración.	Informar de la situación al servicio implicado y al comité de seguridad del paciente e instaurar estrategias de prevención, consistentes en: elaboración centralizada de mezclas estándar de sulfato de magnesio, establecimiento de protocolos de administración/dosificación, empleo de bombas de infusión, entre otros.

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Tratamiento de la hipertensión en situaciones especiales. Hipertensión. 2005; 22(Supl 2):58-69.

2. Milne F, Redman C, Walker J *et al*. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. Br Med J. 2005; 330:576-80.

3. Briggs G, Wan S. Drug Therapy During Labor and Delivery, Part 2; Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63(12):1131-39.

4. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gyneco. 2002; 99:159-67.

5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk, 6.ª ed. Filadelfia: Williams & Wilkins 2002.

6. Prodigy guideline. Hypertension in pregnancy. Julio 2006. Disponible en: *http://www.cks.library.nhs.uk/hypertension_in_pregnancy* [consultado: enero de 2007].

7. Tuffnell DJ, Shennan AH, Waugh JJ *et al*. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Guideline; no. 10(A)); 2006.

8. Simpson KR, Knox GE. Obstetrical accidents involving intravenous magnesium sulfate. Am Jour of Maternal Child Nurs. 2004; 29:161-71.

9. Preventing magnesium toxicity in obstetrics. ISMP, Medication Safety Alert. 20 oct. 2005.

Manejo terapéutico de un paciente hipertenso diabético con hiperplasia beninga de próstata

Miriam Heredia Benito y Susana Canales Ugarte.
Coordinadora: Paula de Juan-García Torres.

Hospital General de Guadalajara. Guadalajara.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes personales

Varón de 78 años, fumador de 180 paquetes/año y sin otros hábitos tóxicos. No presenta alergias medicamentosas conocidas. Antecedentes de:

- Hipertensión arterial (HTA) Grado II de al menos 10 años de evolución.
- *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2) en tratamiento con antidiabéticos orales de 5 años de evolución.
- Enfermedad obstructiva pulmonar (EPOC) Grado III. FEV_1/FVC del 50%.
- Insuficiencia renal crónica leve (IRC). Cl cr = 35 ml/min.
- Subobstrucción intestinal (hace 2 años) por bridas con bacteriemia por *E. coli* de origen urinario.
- Infarto agudo de miocardio hace 15 años.
- Trombosis venosa profunda hace 19 años.
- Colitis pseudomembranosa.
- Hiperplasia benigna de próstata (HBP) con infecciones del tracto urinario de repetición.
- Uropatía obstructiva derecha secundaria a aneurisma iliaco. Colocación de endoprótesis vascular, que precisó colocación de catéter doble J. Ascensión de catéter. Prótesis vascular de iliaca derecha.
- Ureteroscopia derecha + extracción doble J derecho (15-04-04).

Tratamiento habitual

Ibersartán 300 mg: 1-0-0; salmeterol/fluticasona 50/500: 1 inhalación(inh.)/12 h; bromuro de tiotropio: 1 inh./24 h; teofilina 250 mg: 1 amp/24 h, atorvastatina 20 mg: 1-0-0; torasemida 10 mg: 1-0-0; pantoprazol: 1-0-0; clopidrogel: 1-0-0; lactulosa: 1-0-1; glimepirida 2 mg: 1-1/4-0; *Pigeum africanum* con aminoácidos 1 comprimido/8 h; tamsulosina 0,4 mg/24 h.

Motivo ingreso

El paciente acude al Servicio de Urgencias por disnea de pequeños esfuerzos con ortopnea de tres almohadas y fiebre de dos días de evolución. Refiere expectoración purulenta de color verdosa y dolor en el pecho.

Diagnóstico principal y secundario. Comorbilidades

Diagnósticos principales

Neumonía adquirida en la comunidad.

Síndrome de dificultad respiratoria secundaria a la infección.

FÁRMACO	DÍA 1	DÍA 2-4	DÍA 5	MOTIVO
Glimepirida oral (vo.)	2 mg-1mg-0	2 mg-1mg-0	2 mg-1mg-0	Tratamiento habitual DM tipo 2.
Insulina NPH subcutánea (sc.)	—	10-5-10 UI	10-5-10 UI	Se asocia a glimepirida por mal control de DM tipo 2.
Irbesartán vo.	150 mg /24 h	150 mg/24 h	150 mg /24 h	Tratamiento habitual.
Bromuro de ipratropio 500 µcg inh.	1 inh/6 h	1 inh/6 h	1 inh/6 h	Sustitución de tratamiento habitual con bromuro tiotropio.
Salbutamol solución inh.	A demanda	A demanda	A demanda	En sustitución de salmeterol/fluticasona.
Teofilina vo.	200 mg/24 h	200 mg/24 h	200 mg/24 h	Tratamiento habitual EPOC.
Metilprednisolona iv.	40 mg/24 h		A partir 5º día se pasa a vía oral y disminuye la dosis a razón de 10 mg día hasta suspensión	Tratamiento de EPOC.
Atorvastatina vo.	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	Atorvastatina a altas dosis reduce los eventos isquémicos a las 16 semanas[1].
Clopidogrel vo.	75 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h	Tratamiento habitual.
Lactulosa vo.	10 g/12 h	10 g/12 h	10 g/12 h	Tratamiento habitual.
Omeprazol vo.	20 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	En sustitución de pantoprazol.
Furosemida iv.	20 mg/12 h	Se pasa a oral 3º día. 40 mg/12 h	40 mg vo./12 h	Insuficiencia respiratoria.
Levofloxacino iv.	500 mg/24 h	500 mg/24 h. Se pasa a oral 3º día. Se ajusta dosis por IRC	500 mg vo./24 h	Infección respiratoria.
Tamsulosina vo.	—	—	0,4 mg/24 h	Tras la reevaluación prostática del paciente (IPSS 20 puntos; PSA 2,5; Próstata de 80 ml) los urólogos deciden suspender *Pigeum africanum* y asociar dutasterida con tamsulosina.
Dutasterida vo.	—	—	0,5 mg/24 h	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

Diagnósticos secundarios
EPOC severa, HTA, DMII, HBP, IRC

Historia fármacoterapéutica y medidas no farmacológicas
Tabla 1.

Tratamiento no farmacológico
– Reposo en cama
– Oxigenoterapia
– Dieta absoluta
– Sueroterapia

Evolución clínica
Paciente que refiere en los últimos días aparición de congestión nasal, picor faríngeo y febrícula. En su domicilio la clínica fue empeorando con aumento de tos sin expectoración, aumento de ruidos respiratorios, disnea de pequeños esfuerzos y ortopnea de 3 almohadas. La febrícula aumento hasta 39 °C de predominio vespertino con escalofríos y sudoración.

Resolución final
Dada la buena evolución del paciente durante el ingreso se decide su alta hospitalaria.

2. DISCUSIÓN

Alternativas de tratamiento de la HBP
El objetivo fundamental del tratamiento del paciente con HBP es la mejora de su sintomatología y calidad de vida[9].

La elección del tratamiento dependerá de la fase evolutiva, factores acompañantes, criterio y experiencia del urólogo y de la decisión del paciente sobre las diferentes alternativas que se pueden ofrecer.

Opciones de tratamiento

1. El paciente comenzó tomando para su tratamiento de la HBP *Pigeum africanum* con aminoácidos, 1 comprimido/8 h hasta el 29-01-05. Fue un tratamiento adecuado cuando el paciente presentaba molestias leves (IPSS 0-7 puntos), tacto rectal y PSA normal, ausencia de complicaciones pero molestias mal toleradas. La fitoterapia *(Serenoa repens, Pigeum africanum, Pigeum equinacea, Secale cereale, Palma enana)* parece ofrecer cierto alivio sintomático con ausencia de efectos adversos y bajo coste. No obstante existe poca evidencia científica de su eficacia clínica.

2. A partir del 29-01-05, fecha en la cual los síntomas eran moderados graves (IPSS 8-19 puntos), tamaño de próstata pequeña (<30 ml o con PSA <1,4 ng/ml) y por tanto con poco riesgo de progresión se optó por añadir al tratamiento tamsulosina 0,4 mg/24 horas. Los α-bloqueantes que han demostrado eficacia son: alfuzosina, doxazoxina, tamsulosina y terazosina. Actualmente se consideran para el tratamiento de la HBP los uroselectivos de acción prolongada (doxazosina, terazosina y tamsulosina). Parecen tener una eficacia similar aunque han sido realizadas pocas comparaciones directas entre ellos[3].

   Los α-bloqueantes, han demostrado ejercer efectos favorables sobre el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina y disminuir la viscosidad sanguínea y la hipertrofia ventricular izquierda. Dentro de este grupo de fármacos, terazosina o doxazosina tienen un mayor efecto sobre la presión sanguínea que alfuzosina y tamsulosina; y alfuzosina mayor que tamsulosina[2].

3. Cuando el paciente ingresa es reevaluado por los urólogos ante el empeoramiento de los síntomas de la HBP y se decide co-

menzar el tratamiento con tamsulosina 0,4 mg/24 h combinado con dutasterida 0,5 mg/24 h. Los inhibidores de la 5α-reductasa (finasterida y dutasterida) modifican la evolución natural de la HBP al reducir el volumen prostático, lo que lleva implícito una significativa mejoría sintomática y que es llamativo en la reducción del riesgo de retención aguda de orina y cirugía. Es más eficaz en pacientes con próstatas grandes[3].

Las evidencias disponibles han mostrado la mayor eficacia de dutasterida frente a placebo pero ninguna superioridad frene a finasterida. Aunque dutasterida pueda tener un efecto más rápido a los tres meses no se dispone de tantas evidencias clínicas a largo plazo como finasterida.

El tratamiento combinado de inhibidor de 5-α-reductasa asociado a un α-bloqueante, parece adecuado ya que alivia los síntomas y retrasa la progresión de la enfermedad. La combinacion es más eficaz a largo plazo que la monoterapia.

Actualmente en pacientes con síntomas moderados se recomienda un tratamiento inicial con α-bloqueantes en monoterapia y en pacientes con síntomas severos, próstata grande y que no responden a dosis máximas de monoterapia con α-bloqueantes se prefiere el tratamiento combinado[3].

4. El tratamiento de elección a largo plazo es el quirúrgico[2]. Pero no se considera todavía en este paciente puesto que es la última opción y la más agresiva. Está especialmente indicada en pacientes que presentan complicaciones derivadas de la HBP, pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento farmacológico o con sintomatología grave (IPSS >20, flujo <10 ml/s ó residuo <100 ml). Las indicaciones absolutas de tratamiento invasivo son: retención urinaria, elevación de productos nitrogenados, hidronefrosis, incontinencia por rebosamiento, infección urinaria recurrente asociada a un residuo elevado, hematuria severa recurrente, litiasis vesical asociada, que no es el caso de este paciente.

   Los análogos de la LH-RH, los antiandrógenos, los estrógenos y los inhibidores de la aromatasa también se incluyen como opciones de tratamiento. No obstante, se descarta en este paciente debido a la deficiencia androgénica que conllevan[3].

5. Otros fármacos potencialmente útiles pero que todavía requieren mayor evidencia científica para recomendar su uso son: anticolinérgicos cuyo uso parece ser eficiente en el tratamiento de los síntomas irritativos aún cuando supuestamente están contraindicados en la HBP. La hormona antidiurética para tratar la nicturia. Los antiinflamatorios podrían ser útiles dado el mecanismo inflamatorio subyacente en la patología. El uso de toxina botulínica intraprostática es aparentemente efectiva, no obstante todavía no está aprobada para esta indicación y deberían realizarse más estudios clínicos para poder ser recomendada como otra opción terapéutica[4].

   En este paciente, en un primer momento se controlaron los síntomas con el empleo de fitoterapia hasta que se requirió el uso de un α-bloqueante. Tras la objetivación de un aumento de los síntomas y del tamaño de la próstata, se optó por la combinación del α-bloqueante con un inhibidor de la 5-α-reductasa.

Medidas no farmacoterapéuticas para el tratamiento de la HBP[6]

Las medidas no farmacológicas son complementarias a las farmacológicas y contribuyen a la mejoría de los síntomas:

Se debe advertir sobre la inconveniencia de la ingesta de alcohol, café y líquidos (sobre todo vespertino), así como alimentos especiados y picantes y fármacos que puedan exacerbar la HBP como anticolinérgicos, diuréticos y anticatarrales.

Se aconseja dar instrucciones al paciente de orinar voluntariamente a intervalos regulares y realizar ejercicios del suelo pélvico así como evitar vaciar la vejiga completamente durante la micción.

El paciente debe evitar la inmovilidad prolongada, la vida sedentaria y la exposición al frío. Se recomienda que el paciente realice actividades como la de pasear y evite otras como montar en moto, bicicleta y a caballo.

Otras medidas adecuadas son mantener un ritmo intestinal diario y relaciones sexuales completas, de forma periódica.

Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento temprano de la hipertensión es particularmente importante en pacientes diabéticos para prevenir enfermedades cardiovasculares y minimizar la progresión de retinopatía y enfermedad renal.El estudio *Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostró que cada reducción en 10 mmHg en la presión sistólica se asociaba con una reducción del 12% de complicaciones diabéticas ($p < 0{,}001$).

En los diabéticos con presión sistólica de 130 a 139 mmHg o diastólica de 80 a 89 mm, el tratamiento inicial debería limitarse a métodos no farmacológicos tales como reducción de peso, aumento del consumo de frutas y vegetales y productos bajos en grasas, ejercicio, restricción salina y evitar la toma de alcohol o tabaco.

Si la presión arterial objetivo de un paciente hipertenso diabético (130/80 mmHg) no se alcanza en tres meses se recomienza iniciar tratamiento farmacológico, como es el caso de este paciente.

La elección del agente más adecuado se basa en la capacidad de evitar la aparición de eventos cardiovasculares.

La mayoría de expertos normalmente inician la terapia con un IECA o un ARA II basándose en la evidencia de que protegen contra el desarrollo de nefropatía diabética.

En el caso de este paciente, se optó por un IECA (enalapril). Los beneficios y las indicaciones clínicas del tratamiento con IECA han sido claramente definidos en muchas condiciones cardiovasculares, y existe acuerdo acerca de su potencial utilidad en la insuficiencia cardiaca crónica, la disfunción ventricular izquierda asintomática, el infarto agudo de miocardio, la hipertensión y en pacientes que se encuentran en una situación de alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares. La diabetes en las situaciones clínicas que se acaban de mencionar, como es el caso de este paciente, identifica a un subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse particularmente de este tratamiento.

Puesto que el paciente presentaba edemas atribuibles a su estado crítico, se le pautó furosemida en sustitución de su tratamiento habitual con torasemida.

El perfil diurético de torasemida es similar al de furosemida. Si bien torasemida parece mostrar ventajas potenciales como mayor duración de acción, mayor y más estable biodisponibilidad vía oral, menor alteración electrólitica (menor pérdida de potasio y calcio), menor efecto metabólico sobre glucosa y lípidos, no están establecidas de forma concluyente unas ventajas clínicas de torasemida sobre furosemida a largo plazo. Además las posibles ventajas que se le han atribuido a torasemida son de mínima importancia en un paciente hospitalizado. De hecho, Las diferentes guías de práctica clínica publicadas por la Sociedad Española de Medicina Interna, por la Sociedad Española de Cardiología y en revisiones recientes del tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva se recomienda el uso de tiazidas o diuréticos de asa en

el tratamiento del edema, sin decantarse por ninguno en concreto.

Tratamiento antidiabético

El tratamiento óptimo de la diabetes necesita una atención integral de las complicaciones específicas de la diabetes.

En general, el objetivo de HbA_1c debe ser inferior al 7%, aunque es necesario tener en cuenta factores individuales como edad o presencia de otras enfermedades concomitantes.

Los pacientes con DM tipo 2 pueden tratarse con dieta y ejercicio exclusivamente o combinados con antidiabéticos orales, insulina, o una combinación de antidiabéticos orales e insulina.

Se podría iniciar un tratamiento inicial con una sulfonilurea o metformina por su eficacia, perfil conocido de efectos secundario y bajo coste relativo. La metformina favorece una ligera pérdida e peso, disminuye los niveles de insulina, mejora el perfil lipídico y no causa hipoglucemia cuando se emplea en monoterapia, pero está contraindicada en la insuficiencia renal (como es el caso de este paciente), insuficiencia cardiaca congestiva, en cualquier forma de acidosis, hepatopatía o hipoxia grave. Por ello, el tratamiento elegido para este paciente es una sulfonilurea. Se trata de un fármaco bien tolerado siendo su efecto adverso más común la producción de hipoglucemia.

La asociación con insulina de acción prolongada o intermedia a baja dosis se puede emplear en pacientes con DM tipo 2 hospitalizados sometidos a ayunas para la realización de un procedimiento, en casos de descompensación hiperglucémica aguda, enfermedad fébril intercurrente, tratamiento con corticoides, cirugía mayor, infarto agudo de miocardio o traumatismo grave. Además, al asociar insulina a glimepirida, la cual suele darse en dosis única diaria, se consigue un control metabólico similar al de dos o tres inyecciones de insulina pero induciendo un menor aumento de peso.

Tratamiento antiagregante

En sujetos mayores de 40 años con diabetes y algún factor de riesgo cardiovascular, como es el caso de este paciente, se recomienda tratamiento antiagregante.

Aunque el clopidogrel puede ser ligeramente más efectivo que la aspirina, la magnitud de sus posibles beneficios adicionales es incierta desde el punto de vista estadístico. El clopidogrel, a una dosis diaria de 75 mg, es una alternativa adecuada en pacietnes de alto riesgo con enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular o enfermedad arterial periférica que tengan alguna contraindicación para tomar aspirina a bajas dosis.

Los resultados del estudio clínico CURE han llevado a la aprobación de una nueva indicación para el clopidogrel en pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Plan de atención farmacéutica

En la tabla 2 se reflejan las principales intervenciones farmacéuticas que contituyen el plan de atención farmacéutico.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	1. Se recomienda la sustitución de dutasterida por finasterida 5 mg/24 h que es el fármaco incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital, con una eficacia y perfil de efectos adversos similares.	Informar al prescriptor.
	2. Sustituir tamsulosina por terazosina: - Es más hipotensor que tamsulosina y más eficaz en enfermos hipertensos con tensiones elevadas. Con presión arterial controlada no se han observado reducciones de la misma[2]. - Aumenta la sensibilidad a la insulina[2]. - Mejora el perfil de riesgo cardiovascular en enfermedades metabólicas. - Presenta menos interacciones con IECA y diuréticos[2]. - Administración una vez al día lo que beneficia a un paciente polimedicado.	Se informa al prescriptor, que sustituye tamsulosina por terazosina.
	3. Glimepirida es un antidiabético adecuado para el tratamiento de un paciente sin sobrepeso ni hiperglucemia postprandial[1].	Proponer al prescriptor la sustitución por otro antidiabético oral como metformina ya que es un paciente con sobrepeso.
	4. El paciente se encuentra en tratamiento con corticoides durante el ingreso, lo que puede afectar a sus glucemias.	Se asocia insulina NPH dada la necesidad de la toma concomitante de corticoides.
	5. Profilaxis de úlcera indicada en un paciente mayor de 65 años en tratamiento con anticoagulantes orales y corticoides.	Se trata con omeprazol vo.
Efectividad terapia	1. Tratamiento empírico de la infección respiratoria con levofloxacino. Se objetiva mejoría clínica y analítica tras tres días de tratamiento antibiótico con levofloxacino, y el paciente tolera la vía oral.	Se mantiene antibiótico levofloxacino después de conocer antibiograma por sensibilidad del agente causal. Se recomienda paso a vo. del antibiótico.
	2. Tratamiento del EPOC adecuado. Objetivo: control de síntomas y disminución de complicaciones.	En este paciente, por tratarse de un EPOC grave además de añadir a los ß-2 agonistas, anticolinérgicos de acción corta, se asocian metilxantinas y corticoides inh.[1]
	3. Se aconseja el control de la coagulación por la administración de clopidogrel[7].	Se informa al prescriptor.
Duración del tratamiento y seguimiento a largo plazo	1. El tratamiento con levofloxacino oral debe mantenerse durante 7 días.	Se informa al prescriptor.
	2. La dosis de metilprednisolona disminuye a partir del tercer día a razón de 10 mg día hasta su total suspensión.	Se informa al prescriptor.
	3. Evaluar el tratamiento de la HBP a los seis meses. Si hay mejoría de los síntomas, se recomienda revisión anual y si no derivar al urólogo[2].	Se informa al prescriptor.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Dosis y forma de administración	1. Terazosina: se debe comenzar por 1 mg por la noche, antes de acostarse para minimizar la hipotensión ortostática asociada. Se puede incrementar la dosis en 1 mg cada 3-7 días según respuesta. La dosis máxima es de 10 mg diarios[7].	Se informa al prescriptor.
	2. Se recomienda administrar glimepirida antes o durante el desayuno o primera comida. Tomar el comprimido entero, sin masticar y con abundante líquido[7].	Información a enfermería e información al alta al paciente.
	3. Omeprazol: se recomendó su administración en ayunas[7].	Información a enfermería e información al alta al paciente.
	4. Se recomienda separar dos horas la administración de furosemida y teofilina por posibilidad de cambios en la concentración sérica de teofilina[8].	Información a enfermería e información al alta al paciente.
Insuficiencia renal	Dosis de levofloxacino (Clcr =35ml/min): Dosis inicial: 500 mg/24 h y dosis posteriores: 250 mg/24 h.	Informar al prescriptor proponiendo un ajuste de dosis.
Interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento[8].	1. Los fármacos α-bloqueantes potencian el efecto hipotensor si se toman con IECA.	Se recomienda tomar la primera dosis de α-bloqueantes justo antes de acostarse.
	2. Los antagonistas adrenérgicos pueden aumentar el efecto hipotensor del alcohol.	Se informa al paciente al alta de que evite la ingesta de alcohol durante el tratamiento.
	3. Teofilina con alimentos[8]: No tuvo relevancia clínica durante el ingreso porque el paciente tenía restricción alimentaria por su patología de pseudobstrucción intestinal. Además los niveles de teofilina fueron monitorizados y estaban dentro del rango terapéutico (2,3 ng/ml).	Se informa al prescriptor, enfermería y paciente al alta.
	4. Teofilina con furosemida: Se recomienda monitorizar niveles o separar dos horas la administración de ambos fármacos por posibilidad de cambios en la concentración sérica de teofilina. Los niveles de teofilina se situaron en dentro del margen terapéutico.	Se informa al prescriptor, enfermería y paciente al alta.
	5. Omeprazol y alimentos: La absorción de omeprazol se ve retrasada.	Se recomienda su administración en ayunas y se informa a enfermería durante el ingreso y al paciente al alta.
Reacciones adversas reales o potenciales	1. Monitorizar enzimas hepáticas y controlar la posible aparición de leucopenia tras la administración de glimepirida[7].	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.
	2. Terazosina: hipotensión ortostática, taquicardia, lipotimia, síncope, astenia, cefaleas, mareos, alteración en la eyaculación[7].	Informar al prescriptor y al paciente al alta. Comunicación de la RAM.
	2. Finasterida: disminución de la líbido, impotencia, trastornos de la eyaculación, ginecomastia leve o moderada o tensión mamaria, disminución del PSA[7].	Informar al prescriptor y al paciente al alta. Comunicación de la RAM.
	3. Fármacos que deben evitarse ya que pueden empeorar la HBP: antihistamínicos y adrenérgicos como descongestionantes así como diuréticos como la cafeína.	Informar al prescriptor y al paciente al alta.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Recomendaciones sobre hábitos higiénico-dietéticos	1. Se debe advertir al paciente del riesgo del hábito tabáquico dadas sus patologías (HTA)[1].	Información al alta del paciente y estimular al abandono del mismo mediante el uso de sustitutos de nicotina (chicles, parches…), bupropión o ambos (en caso de utilizar bupropión, controlar la presión arterial). Información al paciente al alta.
	2. La dieta (10) más adecuada para el control de su diabetes e HTA es una hipocalórica para bajar de peso: con bajo porcentaje en grasas (fundamentalmente saturados), rica en potasio y calcio.	Recomendar: consumo elevado de frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales y lácteos descremados. Restringir el uso de sal (menos de 6 g de sal común al día), disminuir la ingesta de alcohol (menos de 30 g al día en hombres). Se ha sugerido que puede ser efectiva la combinación de carnitina, ubiquinona y taurina en el corazón crónicamente enfermo. Una dieta baja en proteínas y fosfatos puede enlentecer la evolución de la enfermedad renal. Se recomienda al paciente caminar precozmente después del alta. El objetivo es caminar al menos 30 min al día por un terreno llano. Se debe aumentar progresivamente[1].
	3. El ejercicio físico beneficiaría las patologías cardiaca, prostática y diabética del paciente.	Se informa al paciente al alta.
	4. El paciente debe tomar medidas anticonceptivas por el riesgo de teratogénico de los inhibidores de la 5-α-reductasa[7].	
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento.	Información del paciente al alta.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Guías de práctica clínica Fisterra: Tratamiento hipertensión arterial, 2004; 4(34). Diabetes mellitus tipo 2, 2005; 5(15). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 2004; 4(8). Hiperplasia benigna de próstata.

2. Egocheaga MI. Actitud terapéutica ante el paciente hipertenso con hiperplasia benigna de próstata. SEMG. 2003; 51:121-27.

3. Cunningham GR, Kadmon D. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. Up to date 2006.

4. Azzourzi AR, Formarier M, Desgrandchamps F *et al*. Other therapies for BPH patients: desmopresin, anti-cholinergic, anti-inflammatory drugs, and botulinum toxin. World J Urol. 2006; 24(4):383-8.

5. Logan YT, Belgeri MT. Monotherapy *vs* combination drug therapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Am J Geriatr Pharmacother. 2005; 3(2):103-14.

6. EAU BPH guidelines Madersbacher S *et al*. Eur Urol. 2004; 46:547-54.

7. Ficha técnica de los medicamentos. *http//www.msc.es.*

8. Guía de interacciones de fármacos 2005. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

9. Gómez P, Valero F, Guzmán C *et al.* Guía de práctica clínica hiperplasia prostatica benigna. Diagnóstico y tratamiento. Sociedad colombiana de urología. Guías de práctica clínica (GPC).

10. Álvarez J, García A, Montejo J *et al.* Tratado de Nutrición. Tomo IV. 2005.

Hipertensión pulmonar

Mª Victoria Gil Navarro y Miriam Nieto Guindo.
Coordinador: Bernardo Santos Ramos.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer, 27 años. Fumadora. Deportista. Sin patologías a destacar. Embarazo a término sin complicaciones dos años atrás. Madre diagnosticada de artritis reumatoide. Hermana diagnosticada de comunicación interauricular.

Acude a urgencias por disnea progresiva que comenzó hace 10 meses, la cual ha ido incrementándose llegando a producirse con mínimos esfuerzos (escala de Borg de 6), se encuentra cianótica, refiere episodios presincopales y ha tenido en los últimos días cuadro de dispepsia y deposiciones diarreicas. En el momento de la consulta se encuentra embarazada de 20 semanas.

Se le realiza una radiografía de tórax en la que se aprecia un cono de la arteria pulmonar muy prominente e índice cardiotorácico aumentado. Se realiza un estudio ecocardiográfico transtorácico en el que se aprecia una considerable dilatación de cavidades derechas con protusión del septo interauricular hacia la aurícula izquierda, estimándose por doppler una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) de 90 mmHg. Se remite a UCI para estudio y valoración del tratamiento.

Al ingresar en la UCI se encuentra taquipneica, taquicárdica y con hipoxemia que se corrige tras la administración de oxígeno al 40%. Se realiza estudio bioquímico y hematológico sin hallazgos patológicos. Tras ecocardiografía transtorácica se confirma el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Se realiza cateterismo cardiaco derecho para evaluar la severidad de la patología y realizar el test de vasodilatación pulmonar para poder decidir el tratamiento farmacológico. La PAPs obtenida es de 62 mmHg, con signos de mal pronóstico por presión capilar pulmonar de 14 mmHg, resistencia vascular pulmonar total (RVPT) = 828 dianasxsg/cm^5 y gasto cardiaco de 4,6 l/min.

El test de vasodilatación pulmonar se realiza con óxido nítrico inhalado a 5, 10, 20 y 40 ppm. La respuesta fue parcial, clasificándose como respondedor de resistencias.

En planta se completa el estudio de HAP para conocer su posible origen. Se realiza hemograma, en el que se diagnostica anemia normocítica, resto normal. Estudio de coagulación no alterado. Glucosa, función renal, iones, calcio,

fósforo, enzimas hepáticas, lípidos, proteínas totales y elemental de orina sin alteraciones. Hormona tiroidea estimulante y tiroxina normales, con discreta elevación de la concentración de anticuerpos antitiroideos.

Velocidad de sedimentación globular y anticuerpos antinucleares y anticitoplasma de neutrófilo normales o negativos. Estudio de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas negativo. VIH negativo.

Tras la realización de todas las pruebas anteriores, se confirma que se trata de HAP idiopática.

En UCI se inicia tratamiento con Epoprostenol a 2 ng/kg/min aumentando cada 15 min hasta 8 ng/kg/min en perfusión contínua intravenosa (iv.) mediante catéter central.

Al considerar el embarazo un factor de riesgo grave en la evolución de la enfermedad, que podría empeorar el pronóstico a corto plazo, se decidió finalizarlo, realizándose histerectomía subtotal simple.

Tras una semana de tratamiento con epoprostenol la PAPs se redujo.

Tras la ecografía, cateterismo y test de vasoreactividad, el diagnóstico principal es HAP idiopática severa, clase IV según la clasificación de la OMS de HAP, muy similar a la de *New York Heart Association* (NYHA). La paciente no posee otras comorbilidades asociadas, ya que no sufre ninguna patología de base.

Se traslada a planta 15 días después del ingreso en UCI con el siguiente tratamiento: dieta normal, fisiológico 500 ml cada 24 h, oxígeno gafas nasales a 3-4 l/min, epoprostenol 8 ng/kg/min en perfusión contínua, fraxiparina 5.000 UI cada 12 h, espirinolactona 100 mg cada 24 h.

En planta se sustituyó progresivamente epoprostenol por treprostinil en infusión continua subcutánea (sc.) mediante bomba portátil, con buena evolución y tolerancia general. Tras un mes se decide el alta con el siguiente tratamiento:

Dieta con poca sal, treprostinil en infusión contínua sc., acenocumarol (INR: 2-3), amitriptilina 25 mg cada 8 h, paracetamol-codeína 1 comprimido cada 6 h y gel PLO tópico.

FECHA (alta como fecha de referencia)	TEST 6 MINUTOS (distancia= metros)	ECOCARDIO (PAPs mmHg)	TRATAMIENTO (se especifica el/los fármaco/s que se añaden o se suspenden)
Alta	–	UCI =55 Planta =90	Se ha comenta anteriormente.
1 semana	400	65	Sildenafilo 50 mg cada 8 h.
5 meses	540	60	Treprostinil 17 µcg/kg/min.
7 meses	575	70	Aumento de treprostinil a 20 y 22 µcg/kg/min a los 7 y 8 meses resp.
12 meses	520	85	Treprostinil 23,5 µcg/kg/min.
16 meses			Treprostinil 22 µcg/kg/min + bosentan 62,5 mg cada 12 h. Se aumenta treprostinil a 30 µcg/kg/min a los 20 meses.
21 meses (ingreso)	600	73	Aumento de sildenafilo 100-100-50-50 mg + digoxina 0,25 mg cada 24 h + furosemida 40 mg cada 24 h. Suspensión de acenocumarol.
33 meses			Retirada de bosentan por toxicidad hepática.
34 meses	450	100	Sildenafilo 100 mg cada 8 h. A la semana se añade bosentan 32,25 mg cada 12 h y a los 2 meses se aumenta a 62,5 mg cada 12 h.
40 meses	530	83	Cambio de treprostinil a iloprost inhalado (inh).
44 meses	500	80	Igual tratamiento.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y pruebas de seguimiento.

El resto de la historia farmacológica se puede observar en la tabla 1.

El seguimiento como se puede observar en la tabla 1, consiste en realizar un test de 6 min cada 3 meses y una ecocardiografía cada 6 meses, en función de los resultados de ambas pruebas, y de la sintomatología clínica y tolerancia a los fármacos se evalúa el cambio de tratamiento.

El test de los 6 min mejoró durante el tratamiento, aumentando la distancia recorrida progresivamente; sin embargo, ésta fue menor cuando se suspendió bosentan, volviendo a aumentar cuando se añadió de nuevo, pero sólo hasta 500 metros.

La variación de la PAPs ha sido variable, en el primer año de tratamiento se consiguió el mayor descenso de la misma, a los 34 meses aumento en más de 20 mmHg por suspensión de bosentan, la cual volvió a disminuir tras el inicio de nuevo.

Desde el inicio de tratamiento con treprostinil la paciente tuvo dolor en el área de administración, se añadió tratamiento analgésico que fue efectivo durante un tiempo, pero a los 16 meses se tuvo que disminuir la velocidad de administración por dolor insoportable y añadir bosentan.

Posteriormente, se fue aumentando la dosis de treprostinil progresivamente con mejor tolerancia; sin embargo, a los 40 meses acude por el mismo cuadro de dolor y aparición de adenopatías, por lo que se decide ingreso programado para cambio de terapia con prostaglandinas, de treprostinil a iloprost inhalado. Comenzó con dosis de iloprost de 15 µcg/24 h, repartidas en 6 inhalaciones diarias con muy buena tolerancia.

Estuvo en tratamiento con bosentan durante 17 meses, pero se suspendió por un aumento de transaminasas de más de 3 veces los valores normales. Un mes después las transaminasas se encontraban en concentraciones normales, por lo que se vuelve a añadir bosentan a dosis más bajas.

Durante estos 44 meses la paciente ingresó a los 21 meses por angina de probable origen en sobrecarga de ventrículo derecho. Recibió una transfusión por una anemia severa secundaria a quistes ováricos hemorrágicos, por lo que se le suspendió el tratamiento con acenocumarol. Se añadió al tratamiento digoxina y furosemida para mejorar la sintomatología de la insuficiencia cardiaca derecha.

Actualmente continúa con el mismo tratamiento que se instauró en el último ingreso, pero con la retirada progresiva de treprostinil finalizada.

Digoxina 0,125 mg cada 24 h, furosemida 40 mg cada 24 h, omeprazol 20 mg cada 24 h, sildenafilo 100 mg cada 8 h, bosentan 125 mg cada 12 h e iloprost 5 µcg 6 inhalaciones al día.

Se encuentra asintomática, aunque no puede realizar tareas domésticas que requieran un esfuerzo ni subir escaleras. La clase funcional no ha cambiado a pesar del tratamiento.

2. DISCUSIÓN

Nos encontramos ante un caso de HAP idiopática, ya que la paciente no posee ningún antecedente que pudiera estar relacionado con el origen de la enfermedad. Los síntomas clínicos que padecía al ingreso y los resultados de algunas pruebas diagnósticas eran los característicos de HAP, disnea de esfuerzo de aparición gradual, síncope o presíncope, particularmente con el ejercicio, así como aumento progresivo de la PAP y de resistencias vasculares pulmonares (RVPT)[1].

Durante el test de vasorreactividad, se obtuvo una respuesta parcial, ya que la PAPs descendió sólo un 14,5% y las RVPT un 22%. El gasto cardiaco aumentó un 8,7%. Para considerar un sujeto respondedor, la PAPs tiene que reducirse al menos un 20%. En este caso se considera respondedor de resistencias, en el que las RVPT se reducen en más de un 20% mientras que la va-

riación de PAPs no es significativa, a expensas de un aumento del gasto cardiaco.

La terapéutica utilizada en este caso fue la correcta según la evidencia científica actual y las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica en HAP, como la de la Sociedad Europea de Cardiología, en la que recomiendan tratamiento multimodal de prostaciclinas asociado a bosentan o sildenafilo en clase funcional III-IV[2].

Como se recomienda en los no respondedores al test de vasorreactividad, se inició tratamiento con epoprostenol, una prostaglandina iv., y no con antagonistas del calcio.

Se ha comprobado que el epoprostenol en perfusión iv. continua mejora la hemodinámica y aumenta la tolerancia al ejercicio alargando la supervivencia en la HAP grave (clase funcional III-IV de la NYHA) de los pacientes que no han respondido al test de vasoreactividad[3].

Tras comprobar mejoría clínica y disminución de la PAPs con epoprostenol, éste se sustituyó por treprostinil sc., con el objetivo de mejorar la calidad de vida de la paciente, ya que se trata de una persona de 27 años. Además existen estudios farmacoeconómicos que concluyen que treprostinil es más coste-efectivo que epoprostenol[4].

El paso de una prostaglandina iv. a la otra sc. se realizó tal y como se recomienda, se fue incrementando la dosis de treprostinil progresivamente, a la vez que se iba reduciendo la de epoprostenol. Se comienza con treprostinil a una dosis equivalente del 10% de la dosis de epoprostenol junto con el 80% de la dosis de éste.

Posteriormente se añadió sildenafilo, tal y como se recomienda en pacientes con HAP Grado III-IV asociado a prostaglandinas, en los que se puede iniciar sildenafilo o bosentan idependientemente[2]. Se fue aumentando las dosis progresivamente durante un año, hasta alcanzar dosis altas y con buena tolerancia. Fue necesario añadir bosentan debido a la reducción de la dosis de treprostinil por dolor intenso en la administración. Tuvo que suspenderse bosentan por toxicidad hepática, sin embargo la paciente empeoró, con un grado de disnea mayor, por lo que se volvió a introducir al tratamiento cuando se normalizó la función hepática pero con dosis más bajas, ya que esta reacción adversa es dosis dependiente. Se realizó un seguimiento más estrecho de las enzimas hepáticas[5].

Treprostinil se sustituyó por iloprost inh. por intolerancia del mismo. La decisión de iniciar este tratamiento y no epoprostenol o iloprost iv. fue de la paciente, tras explicarle las tres posibilidades que existían, y teniendo en cuenta los riesgos que conlleva la presencia de una vía central para la administración de las prostaglandinas iv., como infecciones o trombosis.

La instauración de iloprost inh, se realizó progresivamente y conjuntamente con una pauta reductora de treprostinil.Desde el diagnóstico de HAP la paciente estuvo anticoagulada, con heparina de bajo peso molecular durante el ingreso y con anticoagulantes orales cuando se fue de alta. Se tuvo que suspender el tratamiento por la aparición de quistes ováricos hemorrágicos que le produjo una anemia severa.

La anticoagulación está indicada en todos los pacientes con HAP clase III-IV, ya que existe evidencia suficiente de que produce un aumento de la supervivencia en todos los grupos de pacientes, siendo mayor el beneficio en aquellos que no responden al test de vasoreactividad. El INR se debe mantener en torno a 2-3. Existe controversia sobre su utilización en pacientes que estén en tratamiento con epoprostenol, ya que éste posee actividad antiagregante. Sin embargo no hay datos concluyentes sobre la eficacia de su uso o no en estos casos[6].

En esta paciente, actualmente no está indicado realizar trasplante pulmonar, ya que debe reservarse para aquellos pacientes con HAP en clase funcional III-IV que no responden al tratamiento médico óptimo, que incluye prostaciclinas.

Las acciones que se llevarán a cabo para este caso se detallan en la tabla 2.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación para la hipertensión pulmonar de treprostinil, sildenafilo, bosentan e iloprost inh.	Sildenafilo sólo está autorizado en el tratamiento de la disfunción eréctil por lo que será necesaria su tramitación como uso compasivo.
Contraindicaciones	– Treprostinil: insuficiencia hepática. – Sildenafilo: úlcera péptica, insuficiencia renal, hepática o neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. – Bosentan: insuficiencia hepática, embarazo. – Iloprost: riesgo hemorrágico (ulcus activo, traumatismo)	– Comprobar que la paciente no padece ninguna de esas patologías. – Informar de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos barrera, ya que los hormonales interaccionan con Bosentan disminuyendo su eficacia.
Efectividad terapia	Seguimiento del test de los 6 min y PAPs. Monitorización farmacocinética: digoxina.	Recomendación de aumento de dosis del tratamiento instaurado o asociación de otros fármacos. Recomendar al prescriptor la monitorización de digoxina.
Síntoma no tratado	Asegurarnos de que el paciente no tiene dolor en el lugar de administración de treprostinil.	Recomendación de tratamiento analgésico tópico y/o sistémico.
Dosis	Las dosis iniciales de todos estos fármacos deben de ser graduales para evitar hipotensión. – Treprostinil: 1,25 ng/kg/min. No incrementar más de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas y después no más de 2,5 ng/kg/min por semana. No se han estudiado dosis mayores de 40 ng/kg/min. – Sildenafilo: 20-25 mg cada 8 h. – Bosentan: 62,5 mg cada12 h durante 4 semanas Incremento gradual hasta 125 mg cada12 h (dosis máxima 250 mg cada12 h). – Iloprost: 2,5-5 µcg 6-9 veces al día, según eficacia y tolerancia. La sustitución de treprostinil por iloprost debe ser gradual. Reduciendo la dosis de treprostinil poco a poco e incrementando al mismo tiempo la de iloprost.	Informar al prescriptor y comprobar dosis prescrita.
Función renal	Ninguno de estos fármacos necesita ajuste en insuficiencia renal.	Informar al prescriptor.
Función hepática	– Seguimiento de los valores de enzimas hepáticas. Si aumento de las mismas más de 3 veces su valor normal se recomienda ajuste de dosis de aquellos fármacos que se metabolizan vía hepática: – Treprostinil: la dosis inicial debe reducirse a 0,625 ng/kg/min. – Sildenafilo: No necesita ajuste de dosis, pero se debe vigilar posible potenciación de efectos adversos. – Bosentan: Suspender tratamiento. Monitorizar enzimas cada 2 semanas hasta que alcancen concentraciones normales y reintroducir tratamiento comenzando con dosis iniciales. No se recomienda reintroducir bosentan si la concentración de aminotransferasas alcanzada supera 8 veces el nivel normal. – Iloprost: iniciar con 2,5 µcg máx 6 veces/24 h; ir aumentando dosis según tolerancia.	Informar al prescriptor proponiendo un ajuste de dosis.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Interacciones fármacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas: – Treprostinil: interacciona con acenocumarol, aumentando INR. – Sildenafilo: interacciona con Bosentan, pudiendo reducirse las concentraciones plasmáticas de sildenafilo y aumentar las de bosentan. – Bosentan: la asociación con inhibidores del Citocromo P– 450 puede aumentar la concentración de bosentan aumentando su toxicidad (evitar su uso conjunto). La administración junto con anticonceptivos hormonales puede disminuir la eficacia de estos, por lo que se deben utilizar otros métodos anticonceptivos alternativos. Contraindicada la administración conjunta de bosentan con ciclosporina (aumentan la concentración de bosentan hasta 30 veces). – Iloprost: interacciona con acenocumarol, aumentando INR.	– Informar al prescriptor de la necesidad de realizar la determinación de INR con más frecuencia. – Informar al prescriptor para vigilar posible toxicidad de bosentan y reducción de la eficacia de sildenafilo.
Reacciones adversas reales o potenciales	– Prevenir la aparición de dolor al administrar treprostinil. – Bosentan: reducción de la presión arterial, toxicidad hepática, anemia. – Sildenafilo: trastornos visuales. – Iloprost: hemorragias.	– Elaboración de gel PLO (lidocaína, ketoprofeno y gabapentina). Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM. – Recomendar al prescriptor la determinación de la presión arterial durante las primeras semanas de tratamiento, analítica de enzimas hepáticas cada mes y a las dos semanas tras cada aumento de dosis y vigilancia de posibles efectos secundarios relacionados con la toxicidad hepática (náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia y fatiga). Determinación de la concentración de hemoglobina mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y trimestralmente posteriormente. – Recomendar al prescriptor realizar pruebas visuales. – Recomendar al prescriptor determinaciones más frecuentes de INR.
Administración	Informar sobre la correcta administración: – Treprostinil: rotar las zonas de administración, mantener asepsia (desinfección de la zona y utilización de jeringas desechables), no detener la infusión en ninguna circunstancia y si es necesario comunicárselo al médico inmediatamente. – Sildenafilo: con o sin comida. – Bosentan: 2 veces al día con o sin comidas. – Iloprost inhalado: al iniciar éste fármaco y suspender treprostinil hay que realizarlo gradualmente, dosis creciente y decreciente .	Información a enfermería. Información al alta del paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento.	Información al alta del paciente.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

Recomendaciones a la prescripción

Cuando se prescribe cualquier fármaco a pacientes hospitalizados o de consultas externas, desde le servicio de farmacia se valida su indicación y dosis prescrita.

Cuando inició en planta tratamiento con treprostinil, debido a la alta frecuencia de aparición de dolor en el lugar de administración, se informó al médico de que en el servicio de farmacia se elabora un gel de fórmula magistral denominado PLO, que contiene lidocaína, ketoprofeno y gabapentina y es muy eficaz en disminuir dicho dolor. Tras el conocimiento de dicho gel se lo prescribieron. Comprobamos que no estaba tomando AINEs orales ni gabapentina, ya que estos deben retirarse si inicia tratamiento con este gel.

Se evalúan las posibles interacciones con treprostinil, encontrándose una interacción con acenocumarol que consiste en el incremento de la potencia anticoagulante, por lo que se recomendó realizar determinación de INR de forma más frecuente al inicio del tratamiento.

Cuando se le dispensó sildenafilo por primera vez se comprobó que no existía ninguna contraindicación o especial precaución como úlcera péptica, insuficiencia renal, hepática o neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

Con respecto al bosentan se comprobó que no existía insuficiencia hepática, que los valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) no eran superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad. En este caso, al estar histerectomizada la paciente no fue necesario explicar la teratogenicidad de éste fármaco. No se encontró ninguna interacción con el resto del tratamiento.

Se le comunica al clínico que debe vigilar la presión arterial, ya que ésta puede disminuir bruscamente, realizar analítica de enzimas hepáticas cada mes y a las dos semanas tras cada aumento de dosis, así como vigilancia de posibles efectos secundarios relacionados con la toxicidad hepática, como son náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual y síndrome gripal. También se recomendó determinar la concentración de hemoglobina mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de entonces, ya que bosentan puede producir un descenso de la misma durante el tratamiento.

Se recomendó precaución al asociar bosentan con sildenafilo, según algunos estudios, la administración conjunta de ambos fármacos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sildenafilo y aumentar las de bosentan.

En el cambio de treprostinil a iloprost inh. se hizo un seguimiento de las dosis creciente y decreciente, respectivamente.

Programas de educación sanitaria

Teniendo en cuenta que el tratamiento de la HAP lleva asociado habitualmente una gran cantidad de fármacos diferentes y algunos de gran complejidad en la administración, en nuestro servicio de farmacia se realiza información activa a los pacientes sobre su tratamiento, además se suministran las dosis exactas de bosentan y sildenafilo mediante formulación magistral. De esta forma se consigue un aumento en la adherencia, comodidad para el paciente, reducción de errores de medicación y del coste.

Información al alta sobre medicamentos

Cuando se le dispensó la primera vez treprostinil, la paciente ya llevaba un mes en tratamiento con el mismo y conocía la forma de administración mediante la bomba de infusión. Se le explicó la necesidad de rotación en la administración y la probable aparición de dolor, y por esa razón se le dispensó también el gel PLO, el cual se debe aplicar inmediatamente después de la retirada de la cánula. A partir de entonces, cada 4-6 h.

Se informa de las distintas presentaciones del fármaco, las cuales tienen distintas concentraciones, por lo que es muy importante saber sobre qué concentración se realiza la prescripción, ya que un error en la dosificación puede tener graves consecuencias.

Con respecto al sildenafilo, se le explica la pauta de administración y que se puede tomar con o sin alimentos. Se evalúa el resto del tratamiento para ver si existen interacciones, sin encontrarse ninguna. Nos aseguramos que la paciente no tiene antecedentes de haber perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, en cuyo caso estaría contraindicada su utilización.

Se le informa que si durante el tratamiento nota algo de pérdida de visión o alteraciones visuales debe informar a su médico lo más rápido posible.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor de cabeza, insomnio, ansiedad, sinusitis, visión borrosa, vértigo, rubefación, diarrea, alopecia y dolor en extremidades.

Con respecto al bosentan se le explica la posología que tiene y que se debe administrar por la mañana y por la noche, con o sin alimentos.

Las reacciones adversas más frecuentes son mareos, debe tener precaución en la conducción de vehículos o manejo de máquinas, dolor de cabeza, rubor facial, edema de extremidades inferiores, náuseas[7].

Al iniciar iloprost inh. se le informa que pueden aparecer reacciones adversas como tos, dolor de cabeza, rubor facial, hipotensión.

Aspectos farmacoeconómicos

Un estudio farmacoeconómico de minimización de costes de treprostinil *versus* epoprostenol realizado en base a un ensayo clínico de 60 pacientes durante tres años, concluye que el tratamiento durante al menos tres años con treprostinil es más coste-efectivo que con epoprostenol[4].

Si se hace el cálculo para esta paciente, teniendo en cuenta una eficacia igual entre ambas terapias y sólo con la diferencia de coste del tratamiento, el ahorro ha sido de 62.000 euros en el período de 3 años.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004; 351: 1425-36.

2. Galie N, Torbicki A, Barst R *et al*. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hy-pertension. Rev Esp Cardiol. 2005; 58:523-66.

3. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU *et al*. Prostaciclina para la hipertensión pulmonar en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

4. Einarson TR, Granton JT, Vicente C *et al*. Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: a Canadian analysis. Can Respir J. 2005; 12:419-25.

5. Liu C, Chen J. Antagonistas de los receptores de endotelina para la hipertensión arterial pulmonar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

6. Sociedad Española de Cardiología. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2001; 54:194-210.

7. Wlodarczyk JH, Cleland LG, Keogh AM *et al*. Public funding of bosentan for the treatment of pulmonary artery hypertension in Australia: cost effectiveness and risk sharing. Pharmacoeconomics. 2006; 24:903-15.

Hipertensión pulmonar y cardiopatía congénita en pediatría

Almudena García García y José Manuel Izquierdo Palomares
Coordinadora: Mercedes Campo Angora.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes

Recién nacido a término con diagnóstico de cardiopatía congénita (Síndrome de Corazón Izquierdo Hipoplásico), sin diagnóstico prenatal, con debut clínico en situación de bajo gasto cardiaco y shock a las 36 h de vida. A los 3 días, se realiza cirugía reparadora (primera fase). La cirugía de este tipo de cardiopatía congénita se lleva a cabo en tres fases.

Motivo de ingreso

El paciente ingresa, a los 5 meses, para realizar la segunda fase de la cirugía reparadora.

Evolución clínica

El paciente recibe tratamiento domiciliario con furosemida 8 mg/12 h, digoxina 0,8 cc /12 h y captoprilo 3 mg/8 h, debido a la insuficiencia cardiaca congestiva que presenta por su cardiopatía congénita y que le es retirado por la cirugía.

Después de la realización de la cirugía, el paciente presenta hipoxemias importantes y de forma mantenida (Sat O_2 65-82%) por lo que se decide hacer un cateterismo para conocer la causa de esta hipoxemia. Al realizar el cateterismo, se objetiva que la presión media de la arteria pulmonar es de 25 mmHg, por lo que se diagnostica una Hipertensión Pulmonar (HTP).

En este momento se inicia tratamiento con óxido nítrico (NO) a 20 ppm. En los días posteriores sigue presentando hipoxemia a pesar de la administración de NO, por lo que se añade al tratamiento epoprostenol a 2 ng/kg/min. Las dosis de los vasodilatadores se modifican en función de la respuesta obtenida, en nuestro caso, de las saturaciones de oxígeno. Con dosis de epoprostenol de 5 ng/kg/min y de 23 ppm de NO, el paciente se mantiene estable y con saturaciones de oxígeno aceptables para este caso concreto (82%).

Alcanzado este punto, se plantea retirar el respirador y el NO.

Para evitar que la retirada del NO provoque un efecto rebote, se añade al tratamiento sildenafilo, cuya dosis se irá aumentando (de 0,5 a

2 mg/kg/6 h) a la vez que se va disminuyendo paulatinamente la dosis de NO. Durante el tratamiento con NO se realizan controles diarios de metahemoglobinemia; que fueron <2%, es decir, dentro de los valores deseados.

El paciente permanece estable con tratamiento de epoprostenol y sildenafilo, pero aparece una complicación importante, una crisis tonico-clónica generalizada que cede con un bolo de midazolam. Se prescribe valproato sódico en perfusión, para evitar que se repita.

Estabilizado el paciente, el plan es retirar paulatinamente la sedoanalgesia para que el niño comience a respirar espontáneamente y se pueda retirar el respirador. Pero aparece en el paciente un estado de inquietud característico de un síndrome de abstinencia provocado por la suspensión, tras un tiempo prolongado, de fentanilo y midazolam. Para tratarlo se administra metadona (0,12 mg/kg/8 h).

Se realiza la extubación con éxito. El paciente permanece con 2 fuentes de oxígeno (gafas nasales y mascarilla) y Sat O_2 del 80%. Se prueba a suspender el epoprostenol paulatinamente y dejar sildenafilo en monoterapia. Con este tratamiento el niño consigue mantener una buena saturación, pero pasadas 24 h aparece oligoanuria que no responde a la administración de fluidos intravenosos (iv.) ni de diuréticos. Se decide reiniciar tratamiento con epoprostenol, pero las diferentes medidas aplicadas encaminadas a mejorar el estado hemodinámico no obtienen respuesta y el paciente fallece.

Edad: 5 meses
Diagnóstico: HTP
Peso: 8 Kg

MEDICACIÓN INGRESO
– furosemida 8 mg/12 h
– digoxina 0,8 cc /12 h
– captoprilo 3 mg/8 h

FÁRMACO	VÍA ADMINISTRACIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	DOSIS INICIAL	PLAN
Dopamina	Perfusión intravenosa	Día 1		8 µcg/kg/min	Descender paulatinamente la dosis y sustituir por tratamiento oral (captoprilo).
Milrinona	Perfusión intravenosa	Día 1	Día 27	0,6 µcg/Kg/min	Descender paulatinamente la dosis y sustituir por tratamiento oral (captoprilo).
Furosemida	Perfusión intravenosa	Día 1		0,6 mg/kg/h	Con diuresis mantenida pasar la administración de perfusión a bolo.
Hidroclorotiazida	Bolo intravenoso	Día 1	Día 28	8 mg/12 h	Suspender para control de diuresis con monoterapia.
Fentanilo	Perfusión intravenosa	Día 1		1 µcg/kg/h	Descender paulatinamente la dosis para realizar retirada del respirador.
Midazolam	Perfusión intravenosa	Día 1		0,06 mg/kg/h	Descender paulatinamente la dosis para realizar retirada del respirador.
Óxido Nítrico	Inhalatoria	Día 3	Día 27	20 ppm	Tras alcanzar Sat O_2 adecuadas y mantenidas, disminuir dosis hasta suspensión y sustituir por tratamiento oral (sildenafilo).
Epoprostenol	Perfusión intravenosa	Día 20	Día 30	2 ng/kg/min	Tras alcanzar Sat O_2 adecuadas y mantenidas, disminuir dosis hasta suspensión y sustituir por tratamiento oral (sildenafilo).
Sildenafilo	Sonda nasogástrica	Día 24		0,5 mg/kg/6 h	Aumentar la dosis según disminuya la de NO para evitar el efecto rebote por suspensión del NO.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACO	VÍA ADMINISTRACIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	DOSIS INICIAL	PLAN
Captoprilo	Sonda nasogástrica	Día 24		0,5 mg/kg/24 h	Aumentar dosis hasta la adecuada para controlar la tensión arterial.
Dexametasona	Bolo intravenoso	Día 27	Día 28	0,5 mg/kg/6 h	La administración de dexametasona cuando se procede a la extubación puede ayudar en la prevención de complicaciones en lactantes de alto riesgo.
Valproato sódico	Perfusión intravenosa	Día 26		1 mg/kg/h	Mantener tratamiento para evitar repetición de crisis tónico-clónica generalizada.
Metadona	Sonda nasogástrica	Día 27		0,12 mg/kg/8 h	Por inquietud del paciente y para prevenir síndrome de abstinencia por exposición a sedoanalgesia prolongada.
Oxigenoterapia (Intubación endotraqueal)		Día 1	Día 29		Tras suspensión se mantendrá con 2 fuentes de O_2.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

El tratamiento farmacológico completo de la HTP consiste en la administración de vasodilatadores, terapia anticoagulante, diuréticos, digoxina (controvertido) y oxígeno[2].

En el caso de la cardiopatía congénita, la HTP puede presentarse de forma progresiva. Los niños con una enfermedad muy sintomática y progresiva, a pesar del tratamiento, son considerados para trasplante de pulmón o de corazón y pulmón[2].

También puede presentarse, la HTP, de forma aguda, en el postoperatorio de la cirugía cardiaca paliativa de una cardiopatía congénita. La mortalidad en estos casos es muy elevada[4]. Este último caso es el que nos ocupa.

El tratamiento más adecuado[5] para cada paciente va a depender del grado funcional de la enfermedad y del resultado del Test de Vasodilatación Aguda.

Si el test de vasorreactividad aguda es positiva: el paciente será tratado con dosis altas de antagonistas de los canales de calcio (nifedipino y diltiazem).

Este tratamiento ha demostrado eficacia en niños (el 40% de ellos son respondedores frente a un 20% de los adultos).

Los pacientes que no respondan al Test:

- Si se encuentra en clase funcional I y II deben continuar con la terapia de mantenimiento bajo vigilancia médica.

- Si se encuentran en clase funcional III, son considerados candidatos para tratamiento con bosentán, sildenafilo, treprostinil o iloprost.

- Los pacientes con HTP de clase funcional IV, deben ser tratados con epoprostenol intravenoso en primera línea, ya que es el único fármaco que ha demostrado aumento de la supervivencia en este grupo de pacientes.

Los pacientes pediátricos tienen la peculiaridad de que requieren unas dosis por kg de peso superiores a las de los adultos, tanto de antagonistas del calcio como de bosentan,sildenafilo y epoprostenol.

El paciente es diagnosticado de HTP y se puede clasificar dentro de la clase funcional IV.

Los pacientes pertenecientes a esta clase funcional se caracterizan por ser incapaces de desarrollar cualquier actividad física y presentar signos de insuficiencia ventricular derecha en reposo. También la disnea y el cansancio pueden estar presentes en reposo y los síntomas aumentan con la mínima actividad física.

Pasamos a discutir los distintos tratamientos que recibe.

En pacientes con hipoxemias importantes (Sat O_2 <60%) el primer objetivo es mantener el intercambio gaseoso pulmonar, por ello se le administra oxigenoterapia de forma continuada mediante ventilación mecánica.

El paciente, a pesar de la ventilación mecánica, mantiene unas hipoxemias importantes por lo que se añade al tratamiento NO. La Sociedad Española de Neonatología recomienda el uso de NO, junto con la ventilación asistida, para mejorar la oxigenación en los casos de HTP tras cirugía correctora de cardiopatía congénita y que tengan una saturación de hemoglobina inferior al 90%[6], como es nuestro caso. Además considera que en casos graves, se deben evitar complicaciones como el desajustes del respirador, por lo que recomienda administrar analgesia/sedación al niño con fentanilo y midazolam.

Los diuréticos también forman parte del tratamiento de la HTP. Están indicados para el control de la retención de líquidos secundaria a la insuficiencia cardiaca derecha. El paciente se encuentra en situación grave y en estado edematoso generalizado, por lo que se debe administrar un diurético de alto techo (furosemida). En este caso parece no ser suficiente y se asocia con una tiazida. La combinación va a proporcionar unas diuresis adecuadas a lo largo de todo el ingreso.

El tratamiento de la HTP también requiere de anticoagulación y digitalización, pero ambos tratamiento están en la actualidad en controversia[7] principalmente en niños, por lo que en el caso clínico que nos ocupa no se va a emplear ninguno de ellos. Para mantener un gasto cardiaco adecuado y unas presiones arteriales adecuadas se emplea, en un principio, dopamina y milrinona, que tras la buena evolución del paciente pasarán a ser sustituidas por captoprilo vía oral (vo.).

El paciente, a pesar, de las medidas tomadas para mejorar la oxigenación (ventilación mecánica y NO) no consigue mantener buenas saturaciones de oxígeno por lo que se decide añadir un segundo vasodilatador. Dado que el paciente está clasificado dentro de la clase funcional IV el tratamiento de elección es el epoprostenol, ya que es el único fármaco que ha demostrado aumento de la supervivencia en este grupo de pacientes[5].

Con este tratamiento el paciente mantiene Sat O_2 aceptables y presenta una notable mejoría clínica, por lo que se plantea la retirada del NO y del respirador. La suspensión de NO puede provocar un efecto rebote por lo que se ha de sustituir por otro vasodilatador de más fácil administración. Pueden ser considerados candidatos bosentán, sildenafilo, treprostinil o iloprost[5]. En adultos y niños se prefiere el tratamiento vo. (sildenafilo y bosentan), particularmente en los niños, porque la administración de la dosis efectiva de iloprost inhalado (inh.) (aún cuando el niño coopere) es más difícil y la infusión subcutánea (sc.) de treprostinil puede ser demasiado dolorosa.

Entre bosentan y sildenafilo, se elige sildenafilo ya que es con el único que se han realizado estudios en los que parece evitar el efecto rebote tras suspensión del NO[6].

Todos estos fármacos han sido evaluados fundamentalmente en adultos. Las guías de práctica clínica recomiendan cautela en el caso de pacientes pediátricos debido a la escasez de ensayos clínicos en este grupo de pacientes, aunque existen publicaciones de estos tratamientos en niños con resultados positivos.

La aparición de crisis convulsivas se debe a que este niño está en el contexto de una hipoxia mantenida, por lo que puede presentar una encefalopatia hipóxico-isquémica y tener crisis secundarias.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	– NO – Epoprostenol – Sildenafilo	– Indicado para el tratamiento de neonatos ≥34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar. – Flolan está indicado para el tratamiento iv. de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) en pacientes pertenecientes a las Clases funcionales III y IV según la *New York Heart Association* (NYHA).→ Tramitar uso compasivo para administrar en pediatría. – Tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional III de la OMS→ Tramitar uso compasivo para administrar en pediatría y para la indicación: evitar efecto rebote tras suspensión de NO.
Efectividad terapia	– Vasodilatadores – Captoprilo, furosemida, hctz	– Medir FiO_2 y Sat O_2. La Sat O_2 oscila entre 65-82% – Mantiene un buen gasto cardiaco y adecuadas tensiones arteriales.
Duración de tratamiento	– Vasodilatadores	– Con Sat O_2 adecuadas y mantenidas en el tiempo, intentar suspender vasodilatador parenteral e inhalado y sutituir por sildenafilo vo. La suspensión brusca de estos fármaco provoca efecto rebote. Suspender el tratamiento, siempre, paulatinamente.
Dosis	– NO – Sildenafilo – Epoprostenol	– Dosis máxima 20 ppm. En pacientes no respondedores a 20 ppm de NO, el incremento de dosis generalmente no produce respuesta (en el caso clínico se alcanzan 23 ppm). Disminuir dosis a 1 ppm de 30 min a 1 hora. – Las más empleadas en pediatría: 0,5-2 mg/kg/dosis. – Dosis inicial: 2 ng/kg/min. Dosis de mantenimiento hasta 50-80 ng/kg/min.
Insuficiencia orgánica	– Puntual: Creatinina 1,5 Urea:105,3	– Se suspender furosemida e inicia diálisis peritoneal. A los 2 días se recupera diuresis y se reintroduce furosemida.
Reacciones adversas reales o potenciales	– NO – Epoprostenol – Sildenafilo	– Metahemoglobina: Valores <1,5%. Si supera 2,5%, disminuir dosis de NO y estudiar la administración de agentes reductores (azul de metileno). – Potenciales: hipotensión, bradicardia, nauseas, vómitos, diarrea. – Potenciales: rubefacción, temblor.
Administración	– Sildenafilo – Furosemida – Captopril – Metadona	– Posibilidad de fórmula magistral: suspensión oral de citrato de sildenafilo 2,5 mg/ml. – Furosemida 2mg/ml solución oral. – Captopril 1mg/ml solución oral. – Metadona 1mg/ml solución oral.
Interacciones	– Sildenafilo	– Reducir dosis de sildenafilo con inhibidores de CYP3A4.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

Informar sobre el uso	Es necesario educar a los pacientes para que cumplan estrictamente las pautas de administración de los vasodilatadores, sobre todo de los prostanoides parenterales, ya que su suspensión brusca provoca un efecto rebote que puede poner en riesgo la vida del paciente.
Informar sobre la dieta	Recomendar una dieta adecuada para evitar el estreñimiento, ya que la maniobra de Valsalva (fuerza al defecar) disminuye momentáneamente el retorno venoso y puede provocar un síncope.
Informar del modo de actuación ante la sospecha de una infección respiratoria	Se debe acudir al médico sin demora, ya que los niños al tener mayor reactividad del lecho vascular pulmonar que los adultos, cualquier infección respiratoria provoca un desajuste de la ventilación-perfusión con resultados catastróficos. Las neumonías son las responsables del 7% de los fallecimientos en estos pacientes. Actualmente se recomienda que se hospitalice a los niños con neumonía.
Informar sobre la importancia de las vacunas	– Debido a las graves consecuencias que tiene una infección respiratoria en estos niños, se debe recomendar la vacunación frente al neumococo y frente a la gripe. Ésta última debe ser anual. En nuestro caso estaría también recomendada la vacunación frente al Virus Respiratorio Sincitial, con Palivizumab, por tener cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa y ser menor de 2 años.
Informar sobre el uso de los dispositivos para la administración de prostanoides	Puntos a informar sobre el uso de los inhaladores de iloprost. – Qué es un ciclo de inhalación. Un ciclo de inhalación suele durar 8-10 min (en función del dispositivo) y durante ese tiempo se debe realizar la inhalación del fármaco. Si es en niños, sería conveniente taparle la nariz mientras hace las inhalaciones, para que respire sólo por la boca. – Cuántos ciclos hay que realizar al día: en niños suelen ser 5 y deben ir repartidos de la siguiente forma: uno al levantarse, otro al acostarse y el resto de ciclos se distribuirán a lo largo del día, según convenga, pero deben mantenerse las mismas horas a lo largo del tratamiento. Nunca se debe hacer más de un ciclos con un intervalo inferior a 2 h. – Qué dosis de fármaco hay que administrar. Explicar qué volumen de la ampolla del fármaco hay que depositar en el inhalador. Los restos sobrantes tanto del inhalador como de la ampolla hay que desecharlos. – Limpieza. Es muy importante que tras cada ciclo se limpie el dispositivo.

Tabla 3. Información sobre el uso de vasodilatadores.

Coste de tratamientos

Los vasodilatadores empleados en esta enfermedad tienen un coste elevado.

Utilizamos como ejemplo el tratamiento del paciente del caso clínico:

– Sildenafilo 20 mg comp. La pauta fue de 0,5 mg/kg/6 h por lo que se utilizó un comprimido cada 6 h. El coste mensual sería de 648 €.

– Epoprostenol sódico viales 0,5 mg. La pauta fue de 2 ng/kg/min por lo que se utilizaron 2 viales al día (cada vial disuelto tiene una estabilidad de 12 h). El coste mensual sería de 7.080 €.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Dexametasona intravenosa para la extubación en recién nacido. *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 4, 2006. Oxford, Update Software Ltd.

2. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G *et al*. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004; 351:1425-36.

3. Tulloh R. Congenital heart disease in relation to pulmonary hipertensión in paediatric practise. Paediatr Respir Rev. 2005; 6(3):174-80.

4. Gutiérrez-Larraya F, Mendoza A. Síndrome de Eisemenguer y tratamiento médico de la HTP en pediatría. Protocolo de La Sociedad Española de Pediatría. Disponible en: *http://www.secardioped.org/protocolos/protocolos/Capitulo_35.pdf*.

5. Grupo de Trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de la HAP de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Rev Esp Cardio.2005; 58(5): 523-66.

6. Figueras J, Castillo F, Eloiza D *et al*. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal Noviembre 2005. Sociedad Española de Neonatología. Comité de Estándares. Disponible en: *http://www.se-neonatal.es/default_principal.asp?idx=&cidioma=2*.

7. Widlitz A, Barst RJ *et al*. Pulmonary hypertension in children. Eur Respir J. 2003; 21:155-176.

8. Ficha técnica INOmax Fichas técnica *www.agemed.es*

9. Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ *et al*. Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007; 21:203-7.

10. Milap C, Nahata MS, Pharm D *et al*.Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensión for the treatment of pulmonary hipertensión in children. Am J Health Syst Pharm. 2006; 63:254-257.

Embolia pulmonar en paciente no quirúrgico

Carlos Vidal López y Miguel Ángel Pérez Cruz.
Coordinadora: Aranzazu Vélez Suárez.

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

1. DESCRIPCIÓN

Se trata de un varón de 70 años, fumador de 20 cigarillos diarios desde su juventud, diabético tipo 2 e hipertenso, diagnosticadode arteriopatía periférica, al que hace dos años se le realizó amputación de miembro inferior derecho. No es alérgico a ningún medicamento.

Acude al hospital por un dolor pleurítico derecho, acompañado de disnea tras moderados esfuerzos. El paciente está consciente y orientado pero inestable hemodinámicamente (hipotensión grave).

Entre las pruebas realizadas en relación con la farmacoterapia destacan:

a) INR (rango óptimo =2-3) determinados los días 9 y 10 de ingreso (al inciarse tratamiento con acenocumarol) obteniéndose valores de 1,31 y 1,12 respectivamente.

b) Ratio TTPa o ratio del tiempo de tromboplastina parcial activada (rango 1,5-2,5) obtenidos los días 1,2 y 3 de ingreso con valores de 3,04, 1,7 y 1,3 respectivamente. Al encontrarse éste último dentro del intervalo recomendado, al tercer día se pasó de heparina sódica a enoxaparina.

c) La gasometría realizada el día 1 revelaba una hipoxemia con hipocapnia (pO_2= 68 mmHg, pCO_2 =30 mmHg). Los valores determinados el día 3 fueron pO_2 = 88 mmHg y pCO_2 =39 mmHg,continuando el resto del ingreso con monitorización saturométrica obteniéndose cifras promedio de saturación de la hemoglobina del 98%.

d) Al ingreso los valores de presión arterial eran de 96/63 mmHg y a partir del segundo día evolucionaron a valores comprendidos en el intervalo 140/60-120/70 mmHg.

Durante toda la estancia del paciente, los valores de creatinina se mantuvieron dentro del rango de normalidad.

De igual modo, aunque la glucemias eran elevadas al ingreso (352 mg/dl) se controlaron adecuadamente durante toda la hospitalización (valores entre 103-200 mg/dl).

Se diagnosticó como tromboembolismo pulmonar. A este diagnóstico se llega por la sospecha clínica ante la presencia de disnea, dolor pleurítico, hipotensión y un electrocardiograma que evidenciaba un bloqueo de rama derecha y la prueba confirmatoria de esta entidad clínica fue una angiografía por tomografía computerizada helicoidal.

Como comorbilidades se presentaban: diabetes tipo 2, hipertensión arterial, arteriopatía periférica y amputación de miembro inferior.

En la siguiente tabla se muestra la historia farmacoterapéutica (tabla 1).

El paciente es dado de alta a los 10 días desde su ingreso dada su buena evolución hemodinámica y respiratoria, con indicación de seguimiento ambulatorio por parte del Servicio de Hematología.

A los cuatro días del alta se evalúa su coagulación determinándose un valor INR= 2,52, suspendiéndose la enoxaparina por hallarse este parámetro dentro del rango óptimo (2-3) y continuando el tratamiento con acenocumarol.

En sucesivas visitas se van haciendo ajustes en función de los valores obtenidos y citando al paciente con una frecuencia mayor o menor según los resultados se encontrasen o no dentro del rango deseado.

FARMACO-TERAPIA	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍAS 5 - 8	DÍA 9	DÍA 10
Tratamiento domiciliario – pantoprazol. – clopidogrel 75 mg/dia. – metformina y glibenclamida. – Asociación de enalaprilo 20 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg. No constan las dosis de los antidiabéticos ni del pantoprazol, ni el número de comprimidos diarios de antihipertensivos.	**Servicio de Urgencias** Expansores plasmáticos y suero salino 0,9%. Noradrenalina 0,8 µcg/kg/min. Heparina sódica iv. bolus 5.000 UI + perfusión 1.000 UI/h. Dosis únicas de AAS y clopidogrel ambas de 300 mg. Alteplasa 100 mg via intravenosa (iv.) perfusion de 120 min, durante ésta se detuvo la administración de heparina. **Servicio de Medicina Intensiva** Se añaden : Insulina regular subcutánea según glucemias medidas cada 4 h. Pantoprazol 40 mg/24 h iv. Clopidogrel 75 mg/24 h. Paracetamol 1g/6 h iv. con rescate analgésico con metamizol 2 g/6 h iv. A las 6 h de ingreso se reajusta la heparina a 800 UI/h debido a un Ratio TTPa de 3,04.	**Servicio de Neumología** Se suspenden noradrenalina y expansores de plasma..	**Servicio de Neumología** Se determinó un Ratio TTPA de 1,3 por lo que se reajustó la heparina : bolus de 3.000 UI+ perfusión de 24.000 UI/24 h.	**Servicio de Neumología** Se suspende la heparina sódica y el clopidogrel. Se inicia enoxaparina 1 mg/kg/12 h subcutáneo (sc.). Se retira sueroterapia y se pasa el pantoprazol a vía oral (vo.). El paracetamol y el metamizol se pautan vo., pero ambos como rescate analgésico. Se añade glimepirida 2 mg en el desayuno, con pauta de insulina regular si se precisa según los controles de glucemia.	**Servicio de Neumología** No se realizaron cambios en prescripción.	**Servicio de Neumología** Se inicia acenocumarol 2 mg diarios.	**Servicio de Neumología** Alta hospitalaria. Tratamiento: Acenocumarol 2 mg diarios y enoxaparina 1 mg/kg/12 h sc., con seguimiento ambulatorio por el Servicio de Hematología. Metformina y glibenclamida "según pauta previa al ingreso", y asociación de enalaprilo 20 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg con igual recomendación.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSION

Valoración crítica del tratamiento

Para facilitar el análisis de la farmacoterapia seguiremos el orden cronológico desde el ingreso del paciente.

En el Servicio de Urgencias se emplea noradrenalina a dosis de 0,8 µcg/kg/min, debido al estado de hipotensión grave del paciente, de acuerdo a las recomendaciones establecidas[2].

Es adecuado instaurar tratamiento anticoagulante con heparina ante la sospecha de embolismo pulmonar[1], tal como se llevó a cabo en el paciente descrito.

Aunque los derivados de bajo peso molecular son tan eficaces como la heparina no fraccionada y presentan menores efectos adversos,en pacientes inestables hemodinámicamente se aconseja emplear heparina no fraccionada[2] debido a que su cinética facilita la monitorización de la anticoagulación. En el caso de pacientes que además presentan insuficiencia renal grave se establece la misma recomendación.

En este caso la pauta utilizada (bolus 5.000 UI, seguido de infusión iv. contínua de 1.000 UI/h), así como el control del ratio TTPa cada 6 h hasta alcanzar un rango (1,5-2,5) y posteriormente cada 24 h, se ajusta a las recomendaciones actuales[3].

Se debe tratar un mínimo de 5 días con cualquiera de las heparinas y la eficacia del tratamiento depende de que se alcancen concentraciones terapéuticas dentro de las primeras 24 h. Como veremos no deben retirarse hasta que con la anticoagulación oral consiga un valor INR =2-3[1].

En cuanto a las heparinas de bajo peso molecular las dosis terapéuticas para el embolismo pulmonar son las siguientes :

- Enoxaparina 1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg /24 h.
- Dalteparina 100 UI/kg/12 h o 200 UI/kg /24 h.
- Tinzaparina 175 UI/kg/24 h.
- Bemiparina 115 UI/kg/24 h.
- Nadroparina 225 UI/kg/12 h.

Los derivados fraccionados no requieren habitualmente monitorización, dado que la dosificación en función del peso proporciona una anticoagulación predecible. Excepcionalmente, como en la insuficiencia renal y la obesidad mórbida, el ajuste de dosis puede realizarse midiendo la actividad anti-X_a cuatro horas después de la administración[3].

Los principales efectos adversos de las heparinas son la hemorragia, la trombocitopenia y en tratamientos prolongados (más de tres meses) con dosis altas, osteoporosis. Como hemos mencionado son menos frecuentes con los derivados de bajo peso molecular.

La trombocitopenia inducida por heparina, con una incidencia del 3 %, se puede presentar de dos maneras: una benigna no inmune y rápidamente reversible incluso sin retirar la heparina, y otra más tardía (a partir del quinto día) y grave mediada por IgG que obliga a suspender el tratamiento y a emplear lepirudina.

Se considera que se debe suspender la heparina cuando el recuento plaquetario es menor de 100.000/µl o el decenso es mayor del 30 % respecto a la cifra basal.

En cuanto a la administración de una dosis de carga de AAS y clopidogrel no hay recomendaciones específicas al respecto para el embolismo pulmonar en fase aguda[1].

En el caso de nuestro paciente esta indicado realizar fibrinolisis[1], ya que presenta un embolismo masivo con inestabilidad hemodinámica y no existe contraindicación alguna para el uso de fibrinolíticos.

Como tratamiento se empleó alteplasa según está establecido en el protocolo de nuestro centro.

Las opciones terapéuticas para la trombolisis con indicación en embolismo pulmonar actualmente son:

- Alteplasa en dosis de 100 mg iv. durante 2 h.

– Estreptoquinasa 250.00 UI en 30 min, siguiendo con 100.000 UI/h en 24-72 h.
– Uroquinasa 4400 UI/kg en 10 min, continuando con 4400 UI/kg/h en 12-24 h.

La alteplasa, tiene como ventaja su menor tiempo de infusión y no se asocia a reacciones alérgica e hipotensión.

En comparación, la estreptoquinasa es un trombolítico de menor coste pero más frecuentemente asociado a efectos adversos (hipersensibilidad e hipotensión), y la urokinasa tiene mayor actividad fibrinolítica en el compartimento extravascular.

Un hipotético **análisis farmacoeconómico** podría consistir en un estudio de minimización de costes, dado que hasta la fecha no se ha establecido la superioridad de un trombolítico sobre los demás[5].

A modo de ejemplo, realizamos una estimación a partir del coste del tratamiento fibrinolítico individual del paciente (peso 60 kg) y de los precios de los diferentes fármacos* a partir de PVL (precio de venta al laboratorio) (tabla 2).

No se valoraron otro tipo de costes como pruebas diagnósticas o analíticas así como otros tratamientos concomitantes (heparinas y anticoagulantes orales), por ser similares independientemente del fármaco utilizado.

FIBRINOLÍTICO	COSTE (€)
Alteplasa 100 mg en 2 h	953,6
Urocinasa 4.400 UI/kg en 10 min, seguidas de perfusión de 4.400 UI/Kg/h durante 12 h	1712,708
Estreptocinasa 250.000 en 30 min, seguidas de perfusión de 100.000 UI/h durante 24 h	232,52
*Alteplasa 50 mg (PVL) 476,8 €, Uroquinasa 250.000 UI (PVL) 118,387 €, Uroquinasa 100.000 UI (PVL) 55,293 €, Streptoquinasa 250.000 (PVL) 28 € , Streptoquinasa 750.000 (PVL) 58,84 €. Se consideran precios unitarios.	

Tabla 2. Coste del tratamiento fibrinolítico.

Actualmente se establecen como indicaciones de fibrinolisis las siguientes: embolismo masivo con PA sistólica <90 mmHg, hipoxemia severa, fallos importantes en perfusión y disfunción ventricular derecha.

La primera es aceptada universalmente y las anteriores requieren una valoración exhaustiva de las contraindicaciones relativas de la terapia trombolítica[4].

Las contraindicaciones[5] de esta terapia son :
– Absolutas : hemorragia activa, hemorragia interna en seis meses previos, cirugía o traumatismo craneal en los dos meses anteriores, historia de ictus hemorrágico.

– Relativas : embarazo, HTA grave no controlada (sistólica >180 mmHg o diástólica >110 mmHg), cirugía en los diez días previos, ACV isquémico en los dos últimos meses, coagulopatías o trombopenia, maniobras de resucitación recientes.

Durante la fibrinolisis no es preciso evaluar la coagulación dado que los fármacos son administrados en dosis fijas, salvo en el caso de la estreptoquinasa en que se recomienda medir el tiempo de trombina a las cuatro horas de la infusión, debido a que la presencia de anticuerpos puede reducir su efecto terapéutico.

Se deben evitar procedimientos invasivos, especialmente punciones arteriales.

El tratamiento con heparina debe detenerse y reanudarse después de haber realizado un control del TTPa[5].

Cuando el paciente ingresa en la **Unidad de Cuidados Intensivos** se indica control glucémico cada cuatro horas y administración de insulina sc. en caso necesario.

En un paciente crítico es adecuado un control intensivo de la glucemia con insulina dado que ha demostrado reducir la mortalidad[6]. En esta situación se prefiere el empleo de insulina iv. en lugar de la administración sc. empleada en el caso descrito, por permitir un mayor ajuste de la glucemia[7].

Al cuarto día, el facultativo reajusta el tratamiento, sustituyendo la heparina sódica iv. por heparina de bajo peso molecular sc. Como mencionamos, ambos tipos de heparinas tienen idéntica eficacia.

Una vez superado el estado crítico y con glucemias bien controladas la reintroducción de los antidiabéticos orales en monoterapia debe hacerse lo antes posible[7,8], tal como se llevó a cabo en este caso.

En un paciente con una acidosis láctica reciente (debido a hipoxia tisular) es más aconsejable iniciar la terapia con sulfonilureas, aunque en lugar de escoger un fármaco de vida media larga (glimepirida en nuestro caso), en un paciente geriátrico es preferible un derivado con semivida intermedia como la glipizida[9] (con una administración cómoda, pero sin riesgo de hipoglucemias prolongadas) y sin metabolitos activos.

Al noveno día se inicia el tratamiento con 2 mg de acenocumarol diarios según pauta de Hematología.

Se recomienda comenzar el tratamiento anticoagulante oral el mismo día en que se inicia la administración de heparina, y mantener ésta última hasta alcanzar un valor INR de 2-3[1].

La dosis de inicio establecida en la ficha técnica es de 8-12 mg el primer día, 4-8 mg el segundo día, y la de mantenimiento es de 1-8 mg, según los valores de INR observados. En este documento se pone de manifiesto que en ancianos se suelen observar concentraciones plasmáticas mayores en comparación a pacientes jóvenes, a igualdad de dosis administrada. Esto avalaría el hecho de comenzar en nuestro paciente con dosis iniciales (2 mg) menores a las reflejadas en la ficha técnica.

El otro anticoagulante oral comercializado en España es la warfarina. Con este fármaco se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 2–5 mg diarios, ajustando la dosis de mantenimiento (2-10 mg/24 h) según los valores INR. Se debe estudiar la coagulación antes de iniciar el tratamiento y cada 24 h hasta establecer la dosis de mantenimiento. Después se recomienda un control semanal durante el primer mes, continuando con controles mensuales durante la duración del tratamiento.

Las principales diferencias entre ellos son farmacocinéticas, con una semivida y duración de acción del acenocumarol menor (5-9 h y 2-3 días respectivamente) frente a la warfarina (36-48 h y 2-5 días, respectivamente).

En un paciente anciano como el nuestro es más aconsejable escoger un anticoagulante oral de vida media corta, lo que permitiría reajustes más rápidos.

La administración de heparina y anticoagulantes orales debe solaparse durante 4-5 días, tiempo necesario para que desciendan las concentraciones de los factores con mayor semivida (II y X) y se manifieste el efecto antitrombótico[1].

El farmacéutico como parte de un equipo multidisciplinar que atiende al paciente ingresado debe colaborar elaborando un **plan de atención farmacéutica** (tabla 3) de manera que contribuya a optimizar el tratamiento proporcionado al paciente.

Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología (tabla 4, riesgos de tromboembolismo venoso), el riesgo de embolismo pulmonar letal en un paciente como el nuestro es de 1-10 % por lo que la profilaxis se considera obligada. Por tanto, el farmacéutico debería recomendar el tratamiento preventivo, especialmente en este caso en que los factores

predisponentes (edad, tromboembolismo previo, inmovilización) son permanentes.

La prevención puede llevarse a cabo con anticoagulantes orales o con heparinas de bajo peso molecular, siendo éstas últimas de elección en aquellos pacientes en los que no sea esperable un buen control del INR.

ASPECTO A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Se prescribe noradrenalina.	Se presenta como ampolla de 10 mg de bitartrato ,que equivalen a 5 mg de fármaco en forma básica. Este dato no figura en el rotulado de la ampolla.	Advertir al personal de enfermería de esta equivalencia e informar que la dosificación se refiere a la forma básica.
Se inicia tratamiento con heparina.	Al igual que se solicitan pruebas de coagulación, sería adecuado realizar hemogramas seriados para evaluar posibles hemorragias o trombocitopenia inducida. En nuestro caso sólo se solicitó un hemograma el 2º día.	Recomendar al prescriptor estas pruebas como herramienta para detectar una posible hemorragia que pudiese tener consecuencias fatales (ej. retroperitoneal).
Tensión arterial.	Control de valores determinados por enfermería.	Recordar al facultativo e informar al paciente que en un diabético el objetivo es mantener cifras <130/85 mmHg, mediante IECAs o ARA II[10].
Perfil lipídico.	Evaluar LDL, triglicéridos y HDL.	Incidir en la importancia de éste factor de riesgo cardiovascular y de obtener unos niveles LDL <100 mg/dl, triglicéridos <150 mg/dl y HDL >40 mg/dl, recomendando el empleo de estatinas si se precisase[10].
Control glucémico.	Valorar el control previo (Hb glicosilada). Antidiabéticos orales.	Informar al paciente de la importancia de un buen control (Hb glicosilada <7%) como clave en la disminución del riesgo cardiovascular y en la prevención de complicaciones metadiabéticas[10]. Evaluar y ajustar el tratamiento durante el ingreso y no efectuar cambios al alta, sin evaluar previamente la respuesta.
Interacciones.	Revisar las interacciones clínicamente significativas.	Advertir de la interacción entre acenocumarol y los antidiabéticos orales por desplazamiento de la unión a proteínas plasmaticas, con probable aumento de efecto hipoglucemiante.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTO A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Terapia anticoagulante.		Informar al paciente : Cuál es la indicación del tratamiento y su duración. Necesidad de seguir un horario estricto en la administración. Importancia de adherencia y de los controles de INR Qué factores pueden alterar la respuesta : dieta, cambios en medicación. Importancia de no someterse a intervenciones odontológicas o quirúrgicas sin valoración facultativa.
Grado de conocimiento de su tratamiento. Evaluar el tratamiento previo al ingreso.	Entrevista con el paciente o familiares. Revisión de la historia farmacoterapéutica de atención primaria y especializada.	Proporcionar información escrita del tratamiento al alta. Acordar con el facultativo responsable la conciliación del tratamiento previo con el hospitalario y el pautado al alta.
Dosis, indicación, duración del tratamiento.	Validación farmaceútica de la prescripción.	Notificar al médico responsable posibles cambios en la prescripción a realizar.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

Recomendaciones SEPAR

CLASIFICIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV) SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO

Bajo riesgo
- Cirugía menor (<30 min) sin más factor de riesgo que la edad
- Cirugía mayor (>30 min) en <40 años sin factores de riesgo adicionales

Moderado riesgo
- Cirugía mayor en >40 años y/o con factores de riesgo
- Pacientes médicos en general, encamados >4 días por cáncer, cardiopatía o enfermedad crónica
- Traumatismos importantes
- Quemaduras graves
- Cirugía y ortopedia menor o cualquier enfermedad en pacientes con ETV previa o trombofilia

Alto riesgo
- Cirugía general u ortopédica en >4 años con ETV previa
- Cirugía abdominal o pélvica por cáncer
- Cirugía ortopédica mayor
- Fractura de cadera y/o miembros inferiores
- Parálisis de miembros inferiores
- Amputación de miembro inferior

Tabla 4. Clasificación de la ETV. Tamado de Manzano, J. Alberich, P. Guía de Profilaxis de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

3. BIBLIOGRAFÍA

1 Uresandi F, Blanquer J, Conget F *et al*. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol. 2004; 40(12):580-94.

2. Uptodate. Tapson V. Treatment of acute pulmonary embolism. April 24, 2006. Uptodate Waltham, Massachusetts. *http://www.uptodate.com*.

3 Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126(3 Suppl):188S-203S.

4. Harris T, Meeks S. When should we thrombolyse patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature. Emerg Med J. 2005; 22(11):766-71.

5. Uptodate. Tapson V. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism July 31, 2006. Uptodate Waltham, Massachusetts. *http://www.uptodate.com*.

6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2007. Diabetes Care. 2007; 30(Suppl 1):S4-S41.

7. Uptodate. McCulloch D. Management of diabetes mellitus in the acute care setting. November 27, 2006. Uptodate Waltham, Massachusetts. *http://www.uptodate.com*.

8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB *et al*. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2006; 29(8):1963-72.

9. Adrover M, de Juan MJ. Guía Farmacoterapéutica de Residencias de Mayores 2005. Comisión de Farmacia y Terapéutica de Centros Sociosanitarios. Consejería de Salud. Gobierno de Baleares.

10. Sociedad Española de Medicina Interna. Artola S, Suárez C. Protocolos de Riesgo Cardiovascular. *http://www.fesemi.org*.

Edema agudo de pulmón no cardiogénico de origen farmacológico

Ana María Martín de Rosales Cabrera y María Luisa de Carlos Soler.
Coordinadora: Montserrat Pérez Encinas.

Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 59 años de edad, ama de casa, sin alergias conocidas, diagnosticada de hipertensión arterial (HTA) de larga evolución en tratamiento, hipercolesterolemia sin tratamiento, cólicos nefríticos de repetición por litiasis renal bilateral, accidente isquémico transitorio (AIT) con disartria y hemiparesia tratada hace 6 años, vida activa, clase I de la NYHA.

La paciente presentó cuatro episodios de causa no aclarada, sin cardiopatía estructural, relacionados con la toma de antihipertensivos.

En el primer episodio la paciente, mientras caminaba por la calle, comenzó con sensación de disnea, seguido de mareo con presíncope, sudoración fría y síntomas de malestar en región retroesternal baja de 15 min de duración. Fue atendida por el servicio de emergencias sanitarias 061 que la encontró consciente, con mala perfusión periférica con saturación de oxígeno periférica (Sat O_2) de 72%, tensión arterial (TA) 110/60 mmHg y frecuencia cardiaca (FC) 80 latidos por minuto (lpm). A su llegada al servicio de urgencias del hospital la paciente presentaba un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda con una Sat O_2 88% y TA 110/70 mmHg persistiendo cianótica con disnea a pesar de oxigenoterapia. En el electrocardiograma se observó el patrón S1Q3T3 indicativo de hipertensión pulmonar con la consiguiente dilatación del ventrículo derecho.

El tratamiento domiciliario de la paciente se refleja en la tabla 1.

Previo al episodio, la paciente comenta haber ingerido un comprimido de la asociación amilorida/hidrocloritiazida (HCT) 5/50 mg por elevación de sus cifras tensionales acompañadas de cefalea.

Fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico incierto. TA 120/70 mmHg, FC 89 lpm, Sat O_2 92%, consciente y orientada, mal estado general, cianosis periférica, taquipneica a 35 respiraciones por minuto, sudoración fría profusa y frialdad cutánea. En la auscultación cardiaca se apreciaron tonos apagados rítmicos sin soplos. En la auscultación pulmonar: crepitantes en bases y sibilancias espiratorias en ambos campos pulmonares. Abdomen blando, extremidades sin

edemas y pulsos positivos. No signos de trombosis venosa profunda (TVP).

Ante la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP) se inició anticoagulación con heparina y tratamiento diurético.

Los resultados de los estudios clínicos realizados durante su ingreso, gasometría arterial sugestiva de acidosis (pH 7,38, pCO_2 34 mmHg, pO_2 61 mmHg), D-Dímero elevado 1,603 g/l y la radiografía (Rx) de tórax con un infiltrado bilateral fueron sugestivos de edema agudo de pulmón (EAP) descartándose el TEP por los resultados del TC de tórax en el que se observó permeabilidad del árbol vascular espirometría dentro de límites normales y gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (VP) sin alteraciones.

Durante su estancia en UCI la paciente mejoró rápidamente su situación clínica y fue trasladada a planta asintomática sin disnea, Rx tórax sin infiltrados, espirometría y gasometría normales.

Valorada y seguida por Cardiología durante su ingreso, se realizó la seriación de enzimas indicativas de lesión miocárdica (CPK, LDH, Troponina T 1) sin ninguna elevación, se repitió el ecocardiograma, Holter de TA y Holter ECG todos normales, finalmente el cateterismo mostró coronarias normales, buena función ventricular izquierda y presiones pulmonares normales. La hipertensión se controló perfectamente con cifras bajas en el Holter (la paciente presentaba un importante efecto bata blanca), Ecodoppler renal con angioTC de arterias renales y glándulas suprarrenales sin hallazgos de importancia hemodinámica. En cuanto a otras causas de edema agudo de pulmón no cardiogénico, se midieron los niveles de catecolaminas (niveles normales descartándose feocromocitoma), triptasa y resto del estudio inmunológico normal sin datos clínicos sugestivos de ningún síndrome.

La paciente estuvo asintomática durante su hospitalización, presentó buena tolerancia a la medicación recibida (atenolol, captopril y clortalidona) y fue dada de alta con el tratamiento domiciliario que se describe en la tabla 1.

Dado que el diagnóstico no quedó aclarado, se advirtió a la paciente que debería acudir inmediatamente a urgencias cuando presentase de nuevo sintomatología para descartar la existencia de arritmias de corta duración y poder realizar otras exploraciones que aporten más datos.

A los pocos días la paciente comenzó con malestar general, frío intenso y disminución del nivel de conciencia 30 min después de la primera toma de la asociación enalapril + hidroclorotiazida 20/12,5 mg. Fue atendida en el servicio de urgencias en el hospital de Ávila, siendo posteriormente trasladada al servicio de urgencias de nuestro hospital donde se diagnosticó de episodio de hipotensión-síncope en probable relación con la toma de dosis plenas de IECAs (antihipertensivos). Las pruebas realizadas mostraron Sat O_2 90%. Rx tórax sin claros datos de insuficiencia cardiaca. Se consiguió control clínico con la infusión de 1.500 ml de suero fisiológico, una dosis de A.A.S y paracetamol intravenoso (iv.).

Tras recuperación del cuadro fue dada de alta con tratamiento antihipertensivo pautado (tabla 1). Se indicó a la paciente que se citara posteriormente en la consulta de Medicina Interna para el seguimiento de su caso y ajuste de tratamiento antihipertensivo según cifras tensionales.

Dos semanas después, por mal control tensional se reintrodujo la asociación enalapril + hidroclorotiazida 20/12,5 mg en su tratamiento antihipertensivo. Tras la toma de la primera dosis, la paciente presentó dolor en ambas fosas renales, sudoración, mareo intenso, frío y malestar general por lo que acudió a Urgencias. No presentó dolor torácico ni disnea. Durante su estancia en Urgencias, presentó además un episodio de hipotensión muy severa con cifras tensionales de 75/40 mmHg con sudoración profusa, intensa sensación de mareo, náuseas

y vómitos, frío y malestar general, hipoxemia con hipocapnia (Sat O_2 86%) e hipopotasemia (3,1 mmol/l). No presentó disnea ni dolor torácico. Tras perfusión de 1.500 ml de suero fisiológico 0,9% y 500 ml de expansor plasmático, se consiguieron remontar las cifras tensionales. La Sat O_2 fue de 94%. En la Rx de tórax no se observaron signos de insuficiencia cardiaca franca. La paciente quedó en observación donde se estabilizaron cifras tensionales y desapareció el resto de la sintomatología. Tras la mejoría clínica, la paciente refiere cefalea, objetivándose cifras tensionales de 150/90 mmHg por lo que se le administró metamizol 2 g iv. y captopril. La paciente relaciona claramente el cuadro con la toma de la asociación enalapril + hidroclorotiazida 20/12,5 mg. El juicio diagnóstico final se describió como hipotensión en relación con la toma de enalapril + hidroclorotiazida 20/12,5 mg. La paciente fue dada de alta con cambio en el tratamiento antihipertensivo indicándose la suspensión absoluta de enalapril + hidroclorotiazida 20/12,5 mg y cita en la consulta de Medicina Interna para completar el estudio del episodio y control estricto de la TA por su MAP (médico de atencióm primaria).

Ocho meses después, ante la persistencia de tensiones diastólicas elevadas, se sugirió a la paciente un cambio de tratamiento anti HTA, sustituir captopril 50 mg por la asociación losartán + hidroclorotiazida 100/25 mg. La paciente temiendo los cambios de tratamiento decidió tomar solamente medio comprimido del nuevo medicamento. A los 15-20 min comenzó con malestar general, náuseas con un vómito alimentario, mareo sin pérdida de conocimiento, sin dolor torácico ni reconocimiento de sensación disneica. Acudió a Urgencias objetivándose hipotensión de 82/50 mmHg que remonta en decúbito y suero salino a 180/90 mmHg, temperat ura 36 °C, hipoxemia y normocapnia. Buen estado general, eupneica sin requerir O_2, deambulando. La auscultación pulmonar resultó limpia y la auscultación cardiaca rítmica y sin soplos. Abdomen sin hallazgos. No presentó edemas en extremidades ni signos de TVP. Tras tratamiento diurético mostró una mejoría clínica y gasométrica muy importante, llegando a planta eupneica y asintomática. Los resultados clínicos y resto de exploración mostraron gasometría arterial basal normal, enzimas miocárdicas dentro del rango, resultados bioquímicos sin interés. Rx tórax: edema intersticial y discreta cardiomegalia. Redistribución vascular y signos de edema intersticial, compatible con insuficiencia cardiaca. TAC helicoidal: pequeño derrame pleural bilateral, sin signos de TEP. Finalmente fue diagnosticada de episodio de hipotensión asociado a insuficiencia cardiaca aguda e insuficiencia respiratoria secundaria que, por su relación temporal con toma de nuevo medicamento y ante la ausencia de otros datos y rápida resolución, podría corresponder a reacción alérgica medicamentosa atípica. Fue dada de alta a domicilio con modificación de tratamiento (tabla1). A su vez se solicitó una consulta con el Servicio de Alergología en donde se realizaron pruebas cutáneas en prick y provocación oral controlada con los fármacos enalapril, losartán, y amlodipino hasta dosis máximas de 20, 50 y 10 mg, respectivamente. Los resultados fueron negativos para los tres fármacos. A su vez se realizó prick para hidroclorotiazida (50 mg/ml) que también resultó negativo.

El diagnóstico final emitido por la consulta de Alergología fue episodio de edema agudo de pulmón por hidroclorotiazida (diuréticos tiazídicos), y confirmación de tolerancia a losartán, amlodipino y enalapril. No fue indicado ningún tratamiento. Como recomendación se prohibe la administración por cualquier vía de fármacos que lleven en su composición diuréticos tiazídicos (altizida, bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, mebutizida, clopamida, clortalidona, indapamida, xipamida).

FÁRMACOS	1ER EPISODIO		2º EPISODIO		3º EPISODIO		4º EPISODIO		OBSERVACIONES
	INICIO	FIN	INICIO	FIN	INICIO	FIN	INICIO	FIN	
A.A.S. (100 mg/24 h) Tto domiciliario previo 1er episodio.	Aumento de dosis a 300 mg/24 h.								
Amilorida/ hidroclorotiazida (5/50 mg SP) Tto. domiciliario previo 1er episodio.		X	stop						Si precisa por HTA o edema en las piernas. Causa 1er episodio.
Amlodipino 5 mg/24 h.	X			X	stop				Tratamiento al alta 1er episodio.
Atenolol (50 mg/24 h) Tto. domiciliario previo 1er episodio.	Reducción dosis a 25 mg/24 h durante 3 semanas.		Aumento de dosis a 50 mg/24 h.		Aumento de dosis a 100 mg/24 h.		50 mg/24 h.		
Clortalidona (50 mg/24 h).	X		stop						Solo durante el ingreso.
Captopril (50 mg/8 h).			X		Reducción de dosis a 50 mg/24 .		50-25-50 mg/8 h.		Tratamiento al alta desde 2º episodio.
Enalapril + HCT (20/12,5 mg 1 comp/24 h).	X			X	X	X	stop		Tratamiento al alta del 1er episodio. Causa 2º y 3º episodio por reintroducción por mal control tensional.
Losartan + HCT (100/25 mg 1 comp/24 h).							X	stop	Inicio 1 semana antes 4º episodio por mal control tensional. Causa 4º episodio.

AAS ácido acetilsalicílico
HCT hidroclorotiazida
HTA hipertensión arterial

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

El EAP no cardiogénico es un efecto secundario serio poco frecuente que se ha descrito en relación a la utilización de diversos fármacos como opiáceos, protamina, ciclofosfamida y salicilatos[1]. En 1968 Steinberg describió por primera vez un episodio inducido por hidroclorotiazida y desde entonces se han publicado varios casos, 34 hasta 1996 según Biron[2] y 13 más hasta 2005 según Gamboa[3]. Los pacientes que desarrollan este síndrome presentan varias características comunes que aparecen también en nuestro caso. Es más frecuente en mujeres que en hombres, con un riesgo relativo de 9:1, la edad media de presentación está entre 45-60 años. Puede aparecer tras la primera toma del fármaco, o en pacientes que reinician tratamiento sin haber presentado anteriormente incidencias, o que presentaron síntomas leves no atribuidos a éste[4]. La mayoría de las reacciones aparecen bruscamente en los primeros 10-60 min desde la toma de hidroclorotiazida y las manifestaciones más frecuentes son disnea, cianosis, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los pacientes muestran hipoxemia aguda y Rx de tórax con infiltrados sugestivos de EAP. La mayoría de los casos presentan resultados de funcionalidad cardiaca y hemodinámica normales después del estudio cardiológico completo, como ocurre en nuestra paciente. Sin embargo, dos de los casos publicados mostraron depresión reversible de la función cardiaca, lo que podría sugerir que el corazón puede ser una de las dianas de la reacción de hipersensibilidad a la HCT[8]. La gravedad de los cuadros presentados incluye desde casos de disnea, shock con fallo respiratorio que precisa ventilación mecánica (aproximadamente un tercio de los pacientes) y casos fatales de muerte (mortalidad 6% calculada por Biron[2]). La mayoría de los casos con tratamiento de soporte respiratorio y hemodinámico consiguen la evolución favorable del cuadro y una resolución de los síntomas en 24-48 h.

Persisten muchas dudas sobre la patogenia de este proceso. Está descrito que la recurrencia del cuadro en un mismo paciente aumenta su gravedad[1,4,5,8], lo que puede sugerir un posible proceso de sensibilización y reacción inmunológica[1]. En nuestra paciente, este punto no se cumpliría ya que el primer episodio es el más grave, requiere ventilación mecánica, y en los demás la paciente se recupera rápidamente con medidas de soporte y sin apenas tratamiento. Se ha postulado la existencia de un mecanismo inmunológico (anafilaxia mediada por una reacción antígeno-anticuerpo) que no ha podido ser demostrado. No hay un aumento de IgE sérica, no se produce activación del complemento y no aparece eosinofilia sérica. Algunos autores relacionan la leucopenia inicial observada en muchos casos y el descenso del nivel de inmunoglobulinas con un posible secuestro pulmonar debido al incremento de la permeabilidad y al edema[3,4,6,7,9]. En muy pocos casos publicados se han llevado a cabo estudios inmunológicos. Según las revisiones publicadas, sólo en un caso se consiguió un resultado positivo al test cutáneo con hidroclorotiazida, pero es un estudio no controlado. En nuestra paciente el resultado del test cutáneo a hidroclorotiazida tampoco fue positivo. Dos de los últimos casos publicados[3,7] han realizado pruebas *in vitro* como test de activación de basófilos, test de activación linfocitaria, test de producción de citoquinas intracelulares (interferon gamma) en cultivos con hidroclorotiazida. Los resultados obtenidos son contradictorios, ya que no resulta positiva la activación. Parece que la reacción es exclusiva de la hidroclorotiazida y no implica a otros diuréticos tiazídicos. De hecho muchos pacientes toleran otros diuréticos tiazídicos, como la clortalidona en nuestra paciente, y también la furosemida que pertenece al mismo grupo de las sulfonamidas, por lo que no hay evidencia de una reacción cruzada. Por lo tanto, probablemente se trate de una reacción idiosincrásica a la hidroclorotiazida y no una respuesta inmunitaria específica

al medicamento, como se ha descrito para otros fármacos (narcóticos, salicilatos)[3,4].

El diagnóstico de EAP no cardiogénico inducido por hidroclorotiazida seguramente se encuentre subestimado, dada la inespeficidad de los síntomas. La mayoría de los casos se diagnostican basándose sólo en la relación temporal ingestión del medicamento-síntomas una vez que se descarta el origen cardiogénico de la congestión pulmonar. En otros casos publicados, el diagnóstico se establece con la readministración controlada del medicamento o la presentación de varios episodios recurrentes, como en nuestra paciente que no se establece la relación causal con hidroclorotiazida hasta el tercer episodio.

Ante la gravedad del cuadro descrito que se puede desarrollar, debemos conocer este efecto adverso inducido por hidroclorotiazida para ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial del EAP. El diagnóstico de asociación con el fármaco en la primera exposición puede evitar recurrencias posteriores con riesgo fatal. La única medida terapéutica eficaz en estos pacientes es la suspensión irreversible del tratamiento con hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida en el mercado español se encuentra como principio activo único en dos especialidades farmacéuticas en dosis de 25 y 50 mg. Además, actualmente existen 119 especialidades farmacéuticas que contienen hidroclorotiazida asociada a otros antihipertensivos (anti HTA) en dosis de 12,5 y 25 mg. Numerosas asociaciones de anti HTA con hidroclorotiazida incluyen, en su nombre comercial denominaciones como "plus" o "co-" que indican la asociación del diurético a un anti HTA pero otros presentan otros nombres comerciales diferentes que no sugieren esta asociación y que podrían inducir a error. En uno de los casos descritos en la bibliografía se relata un error en la prescripción que contenía hidroclorotiazida en un paciente que tenía prohibida la administración de ésta al confundir una especialidad que contiene condesartán/hidroclorotiazida por una que sólo contenía condesartán, ya que el nombre comercial sólo se diferencia por la adición de "plus". En otro caso, teniendo ya la sospecha de reacción a hidroclorotiazida se administra una asociación sin advertir que lleva hidroclorotiazida en su composición[8]. El Plan de atención farmacéutica diseñado para este caso se describe en la tabla 2.

Dado el gran número de especialidades farmacéuticas que contienen hidroclorotiazida presentes en el mercado el conocer esta posible reacción,y asesorar al paciente y al personal sanitario pueden tomar medidas de atención farmacéutica eficaces que puede evitar recurrencias posteriores de esta reacción adversa.

ASPECTOS A EVALUAR	PLAN	
Objetivo específico: Evitar la aparición de la reacción adversa a la HCT en la paciente.		
Reacciones adversas reales o potenciales.	Recomendación farmacoterapéutica.	Suspensión del tratamiento con HCT y contraindicar su prescripción.
	Acciones preventivas.	Registro en la historia clínica electrónica y en la aplicación informática de gestión de unidosis la reacción alérgica a la HCT de forma que se genere una alerta si se prescribe o transcribe algún medicamento que contenga HCT.
	Acciones educativas para los profesionales sanitarios que manejen la TA del paciente.	Elaboración de un informe farmacoterapéutico que enumere todas las EF que contienen HCT que están totalmente contraindicadas en la paciente.
	Acciones educativas para el paciente.	Entrega del informe farmacoterapéutico. Advertencia a la paciente que no haga uso de automedicación. Entrega de teléfono de contacto para poder informar y aconsejar a la paciente en caso de duda ante un tratamiento nuevo.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Solar M, Ceral J, Kvasnicka J. Hydrochlorothiazide induced pulmonary edema-a rare side effect of common diuretic drug. Int J Cardiol. 2006; 112(2):251-2.

2. Biron P. Comment: thiazide-induced pulmonary edema. Ann Pharmacother. 1996; 30(4):415-6.

3. Gamboa PM, Achotegui V, Irigoyen J *et al*. Hydrochlorothiazide-induced acute non-cardiogenic pulmonary edema. J Investig Allergol Clin Immunol. 2005; 15(4):299-301.

4. Jara B, de Miguel J, García JL *et al*. Acute non-cardiogenic pulmonary edema secondary to hydrochlorothiazide therapy. Arch Bronconeumol. 2003; 39(2):91-3.

5. Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. Can Med Assoc J. 1991; 145:28-34.

6. Bernal C, Pataca R. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema and associated immunologic changes. Ann Pharmacother. 1999; 33:172-4.

7. Vereda A, Cardaba B, Quirce S *et al*. Immunological studies in a case of hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. J Investig Allergol Clin Immunol. 2005; 15(4):297-8.

8. Más A, Jordana R, Vallés J *et al*. Recurrent hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. Intensive Care Med. 1998; .

Manejo de la farmacoterapia en la reanimación cardiopulmonar

Maria del Mar Montes Casas.
Coordinadora: Pilar Aznarte Radial.

Hospital Virgen de las Nieves. Granada

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 56 años de edad ingresado por parada cardiorrespiratoria (PCR).

No tiene alergias medicamentosas conocidas, presenta antecedentes de tabaquismo y enolismo y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.

El diagnóstico principal es de paro cardiaco y los secundarios son de infarto agudo de miocardio anterior, angor precoz post infarto y rabdomiólisis.

Inicia clínica con dolor centrotorácico opresivo sin cortejo vegetativo, en reposo, con palpitaciones que tras la administración de 1 comprimido de nitroglicerina sublingual (NTG sl) ceden parcialmente. No obstante acude a urgencias presentando un síncope en el trayecto, siendo recogido por el personal sanitario.

A su llegada a urgencias se encuentra en PCR, con fibrilación ventricular (FV) como primer ritmo valorable por lo que se inician maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada con un total de 5 desfibrilaciones, 4 mg de adrenalina, 300 mg de amiodarona y 500 ml de bicarbonato. La RCP se llevó a cabo durante 20 min hasta la recuperación de pulso.

Respecto al tratamiento, se siguieron las recomendaciones del *European Resuscitation Council*[1].

Mientras se hacían las maniobras de RCP, se cogió un acceso venoso y se intubó y monitorizó al paciente (tabla 1). Una vez que el desfibrilador se conectó y dado que el primer ritmo valorable fue una FV se hizo una primera descarga a 360 J, continuándose con las maniobras RCP durante 2 min. Al no remontar el ritmo cardiaco se aplicó una segunda descarga continuándose con la RCP durante 2 min más. Ésta segunda descarga tampoco revirtió la parada por lo que se administró 1 mg de adrenalina y se realizó un tercer choque. Se continuó con RCP 2 min y dado que seguía en FV se administró un bolo de 300 mg de amiodarona vía intravenosa (iv.) y se aplicó una cuarta descarga. Se siguió con RCP durante 2 min y se realizó una quinta descarga, consiguiéndose esta vez la recuperación de pulso.

Se administró 1 mg de adrenalina cada 3-5 min hasta un total de 4 dosis.

Se administro una perfusión de 900 mg de amiodarona en 500 ml de glucosado al 5% (SG 5%).

A los 20 - 30 min se administró 500 ml de bicarbonato 1/6M ya que se detectó en la gasometría un pH <7,1.

Dado los resultados del ECG se realizó una fibrinolisis con tenecteplasa y al no conseguirse reperfusión se le realizó al paciente una angioplastia transluminal percutánea (ACTP) con colocación de un stent recubierto.

Durante su estancia en urgencias se le realizaron diferentes pruebas relacionadas con la farmacoterapia posterior: cateterismo arterial y venoso, angiografía coronaria, electrocardiografía, monitorización de constantes, analítica general y enzimas cardiacas, gasometría arterial y venosa, radiografía de tórax y ACTP.

		INICIO	1er CHOQUE	2º CHOQUE	3er CHOQUE	4º CHOQUE	5º CHOQUE	OBSERVACIONES
FÁRMACOS	S. fisiológico (500 ml)	X						
	S. glucosado 5% (500 ml)	X						
	Adrenalina iv. (1 mg)				X			X4 dosis a partir del 3er choque cada 3-5 min.
	Amiodarona iv. (300 mg bolo+ 900 mg en infusión continua)					X		Dado que ECG indica Fibrilación Ventricular.
	Bicarbonato 1/6M (500 ml)						X	Por pH <7,1.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

El consenso internacional sobre paro cardiaco define éste como el cese de la actividad mecánica cardiaca, confirmado por la ausencia de consciencia, pulso detectable y respiración. Aunque las causas del paro respiratorio y cardiaco son diversas, desde el punto de vista asistencial se tiende a considerar como una entidad única denominada PCR[2].

Los ritmos cardiacos asociados a una parada cardiaca se dividen en dos grupos: susceptibles de cardioversión (fibrilación ventricular/taquicardia ventricular sin pulso (FV/TV)) y ritmos que no precisan cardioversión (asistolia y disociación electromecánica (DEM))[1].

El objetivo de la RCP es retornar la ventilación y la circulación lo más rápido posible para minimizar el daño por hipoxia de los órganos vitales.

La RCP se divide en tres fases: soporte vital básico (SVB), soporte vital cardiaco avanzado (SVCA) y cuidados posresucitación[2]:

SVB

Incluye una serie de maniobras:

– Apertura de las vías aéreas para que se mantengan permeables.

– Respiración asistida (ventilación).

– Circulación o masaje cardiaco sin el empleo de ningún utensilio especial. Según las últimas recomendaciones del *European Resuscitation Council* la relación de compresión/ventilación sería de 30:2[1].

– Desfibrilación, siempre que se compruebe que haya FV o TV.

Después de conectar el desfibrilador se realizará un único choque y se reanudará la RCP con ritmo 30:2 durante 2 min.

SVCA

Es el siguiente paso al SVB y trata de mejorar los procedimientos. Incluye técnicas avanzadas de manejo de la vía aérea, ventilación, interpretación y manejo de arritmias, accesos venosos y uso de fármacos. Es necesario plantear posibles causas desencadenantes de la PCR y evaluar las que pudieran ocasionar falta de respuesta al tratamiento[2].

Para el manejo se deben considerar dos situaciones[2]:

a.- FV o TV: Ritmo desfibrilable.

b.- Otra actividad eléctrica como ausencia de actividad eléctrica (asistolia) o actividad eléctrica que no genera pulso (DEM o disociación electromecánica): Ritmo no desfibrilable.

En el primer caso, después de realizar la RCP 30:2 se usarán desfibriladores hasta la recuperación del paciente de la TV/FV.

En el segundo caso o si el paciente progresa desde el primer ritmo al segundo no se ha de desfibrilar, debe mantenerse la RCP 30:2 y administrar adrenalina, el uso de atropina no tiene suficiente apoyo bibliográfico pero dado que puede revertir el ritmo vagal excesivo administrar 3 mg[2].

A la vez que se realicen estas maniobras, tanto si el ritmo es desfibrilable como si no, el manejo de la vía aérea y la ventilación, el acceso venoso, la administración de adrenalina (administrar 1 mg de adrenalina cada 3-5 min hasta la recuperación de la circulación espontánea) y la corrección de factores reversibles son comunes.

Los factores reversibles son aquellos en los que existe tratamiento específico durante la parada: hipoxia, hipovolemia, hipercaliemia, hipocaliemia, hipocalcemia, acidosis, hipotermia, neumotórax de tensión, taponamiento cardiaco, sustancias tóxicas y embolia pulmonar masiva[2].

Cuidados posresucitación[2]

Debe identificarse la causa de la PCR y se corregirán los desequilibrios hidroelectrolíticos, para ello se determinarán y tratarán las alteraciones en las concentraciones de potasio, magnesio, calcio y sodio. Se debe valorar la conveniencia de revascularización en caso de cardiopatía isquémica y la indicación de profilaxis antiarrítmica. Debe evitarse la hipotensión, hiperglucemia e hipertermia y garantizar la normoxia.

Si el paciente lo requiere y la situación lo permite se administrará analgesia y sedación (preferentemente propofol ya que se elimina rápidamente).

Comentarios del tratamiento farmacológico

Adrenalina

Pese al uso extendido no hay ningún estudio controlado con placebo que indique que su uso aumente la supervivencia[3], pero se sigue recomendando su uso en base a estudios realizados con animales.

Sus acciones α-adrenérgicas provocan una vasoconstricción que aumenta la presión de perfusión miocárdica y cerebral.

La dosis usada fue de 1 mg en bolo cada 3-5 min hasta un total de 4 dosis.

Dosis excesivas pueden provocar taquicardia, isquemia, TV y FV[8].

Precaución en parada asociada a cocaína u otros fármacos simpaticomiméticos[1].

En algunos textos se incluye la vasopresina (medicamento no comercializado en España) para el tratamiento de PCR en lugar o acompañando a adrenalina[3,4], dado que le atribuyen una serie de ventajas: la primera es que la acidosis metabólica que acompaña a la PCR puede disminuir los efectos de los agentes adrenérgicos como la adrenalina y la segunda es que la estimulación de los receptores ß causada por adrenalina causa un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio, esto no ocurre con vasopresina. En un amplio estudio sobre parada respiratoria cardiohospitalaria que incluía todos los ritmos se observó en el análisis post hoc que los pacientes con asistolia que recibieron vasopresina tenían más posibilidades de sobrevivir, así como los pacientes que habían recibido vasopresina más adrenalina[5,6]. Un meta-análisis[7] reciente de 5 ensayos aleatorizados no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre vasopresina y adrenalina en el índice de retorno de la circulación espontánea, muerte a las 24 h o muerte antes del alta hospitalaria.

Así pues existe cierta controversia con el uso de vasopresina, no quedando claras sus posibles ventajas. Esto, más el hecho de que el paciente no presentó asistolia (que sería uno de los casos en que el uso de vasopresina podría estar más indicado) motivó la decisión hacia evitar su administración.

Amiodarona

Los antiarrítmicos no han demostrado aumentar la supervivencia al alta pero amiodarona ha mostrado aumentar la supervivencia hasta el ingreso hospitalario en pacientes en FV refractaria a los choques en comparación con placebo o lidocaína, por tanto se desaconseja el uso de esta última excepto cuando no se dispone de amiodarona.[1,8].

Estudios adicionales demuestran que amiodarona mejora también la respuesta a la desfibrilación cuando se administra en pacientes con FV o TV.[3]

Efectos adversos: Puede producir hipotensión o bradicardia, evitables si se ralentiza el ritmo de infusión o se administran líquidos y/o fármacos inotrópicos, y tromboflebitis[1].

Pauta aconsejada por *European Resuscitation Council:* 300 mg en bolo tras el tercer choque e iniciar perfusión de 900 mg/24 h, se puede administrar otra dosis de 150 mg en caso de FV/TV recurrente o refractaria[1]. En este caso se siguió la pauta aconsejada pero no se administró ninguna dosis extra.

Es compatible con SG5%, se recomienda diluir los 300 mg en 10-20 ml de SG5% (es útil el uso de jeringas precargadas)[1,8]. Respecto a la perfusión de mantenimiento según la ficha técnica se recomienda diluir la dosis a una concentración nunca superior a 0,6 mg/ml, en este caso la concentración total fue de 1,8 mg/ml.

Bicarbonato

No se recomienda su administración rutinaria, ni tras la recuperación espontánea de la circulación, sólo se recomienda si la parada está asociada a una hipercaliemia que amenace la vida o a una sobredosis de antidepresivos tricíclicos; la dosis se repetirá según la situación clínica y el estado de la gasometría. Algunos expertos lo suministran si el pH arterial es inferior a 7,1 pero ésta es una medida controvertida[1].

Hace unos años se administraba rutinariamente, pero actualmente se ha visto que puede aumentar la concentración de CO_2 en los tejidos, lo que disminuiría aún más el pH intracelular. Además puede producir un efecto inotrópico negativo, una alcalosis extracelular y disminuir

la afinidad de la hemoglobina por el O_2[1,4].

La gasometría venosa da más información del estado ácido/base de los tejidos que la arterial[1].

A este paciente se le administró una perfusión de 500 ml 1/6 M a 100 ml/h al tener un pH en gasometría venosa de 7.012, pero no presentaba hipercalemia ni intoxicación por antidepresivos tricíclicos. Así mismo las guías de práctica clínica recomiendan una dosis inicial sólo de 50 ml y repetir la dosis sólo si es necesario[1]. A las 5 h del inicio de la perfusión el pH subió a 7,39.

Las guías de *European Resuscitation Council* proponen el uso de otros medicamentos dependiendo de la clínica y de los datos analíticos. A este paciente en concreto no se le administraron ya que no cumplía los requisitos.

Sulfato magnésico

Está indicado en FV refractaria a choques o taquiarritmia ventricular en presencia de una posible hipomagnesemia (por ejemplo en pacientes con diuréticos que provocan la pérdida de potasio), torsade de pointes o toxicidad digitálica[1,4].

Se administraría una dosis inicial de 2 g en bolo por una vía periférica durante 1-2 min, pudiéndose repetir tras 10-15 min[1].

Atropina

No tiene suficiente apoyo en la bibliografía existente[2]. Bloquea el efecto del nervio vago en el nodo sinusal (NS) y en el auriculoventricular (AV) aumentado el automatismo del NS y facilitando la conducción del AV. Sólo está indicado en una única dosis de 3 mg en asistolia, DEM y bradicardia[1].

Presenta efectos aditivos con los antidepresivos tricíclicos[8].

Calcio, cloruro

Sólo se administrará en presencia de DEM causada por hiperpotasemia, hipocalcemia o sobredosis de calcioantagonistas.

La dosis inicial sería de 2-5 ml de cloruro cálcico al 10% en inyección rápida repitiéndose en caso necesario[8]. En presencia de circulación espontánea se administrará lentamente. No se debe administrar por la misma vía que el bicarbonato sódico[1].

Efectos secundarios: FV en pacientes con intoxicación digitálica, bradicardia y arritmias[8].

Respecto a la fluidoterapia, se recomienda el uso de solución salina en las fases iniciales de la resucitación y se evitará la glucosa ya que puede empeorar el resultado neurológico. En éste caso al paciente se le administraron 500 ml de glucosa al 5% y 500 ml de suero fisiológico.

Los casos de PCR requieren la intervención rápida de todos los miembros del equipo sanitario por lo que la actuación del farmacéutico puede estar un tanto limitada. El Servicio de Farmacia puede colaborar en este proceso consensuando y poniendo a disposición del personal sanitario botiquines de parada y controlando su adecuada reposición. También puede jugar un papel importante en el tema de preparación y administración de los medicamentos.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Nolan JO, Deakin CD, Soar J *et al*. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation: Adult advanced life support. Resuscitation. 2005; 67(Suppl 1):S39-86. Review (traducción oficial autorizada por el Consejo Español de resucitación cardiopulmonar).

2. Coma-Canella I, García-Castrillo L, Ruano M *et al*. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en resucitación cardiopulmonar. Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 1999; 589-603.

3. American Heart Association. The 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC. Circulation. 2005; 112(IV):1-203.

4. Barletta J. Cardiopulmonary Resuscitation. DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, eds. Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach. Ed Mc Graw-Hill. 2005; 12:171-85.

5. Richardson L, Kwun R, McBurne M *et al*. New approaches to out-of-hospital cardiac arrest. Mt Sinai J Med. 2006; 73(1):440-8.

6. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Setter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med. 2004; 350:105-13.

7. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2005; 165:17-24.

8. Dugdrex Micromedex [consultado: 05 de febrero de 2007].

Ictus isquémico con fibrinolisis

Cristina Calderón Acedos y Esther García Rodríguez.
Coordinadora: María Segura Bedmar.

Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 54 años de edad traída a Urgencias por cuadro de afasia y hemiplejia derecha tras caída al suelo, sin pérdida de conciencia ni traumatismo craneoencefálico (TCE), de menos de 1 hora de evolución.

Sin alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes presenta hipertensión arterial (HTA), *diabetes mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia, valvulopatía mitroaórtica en fibrilación auricular (FA), embolia de la arteria renal, colecistectomía y cirugía mayor abdominal en el mes anterior por adenocarcinoma de sigma.

Exploración física: TA: 125/75, FC: 75 lpm, Tª: 36,5 ºC, FR: 24 rpm, Sat O_2: 100%. Eupneica, bien hidratada y perfundida. Con Glasgow 10, apertura ocular ante la voz, afasia motora completa, ptosis parpebral derecha, pupilas isocóricas y normorreactivas, plejia de MSD con paresia de MID Grado II-III/IV, hemicuerpo izquierdo con fuerza y movilidad conservadas. Sin edemas ni signos de TVP.

Se realiza TAC craneal sin contraste que no muestra signos de hemorragia aguda.

Hemograma y bioquímica: Normal salvo glucosa 117 gr/dl; coagulación: actividad de protrombina: 46%, TP: 21,2", INR: 1,84, APTT: 30,2"; Rx torax: sin signos de insuficiencia cardiaca ni infiltrados pulmonares; ECG: Fibrilación auricular a 70 lpm.

Diagnóstico: Ictus isquémico de territorio de la arteria cerebral media izquierda y fibrilación auricular crónica.

Evolución: Se ingresa a la paciente en UCI. Ante los hallazgos del TAC, la situación clínica, y la rapidez del diagnóstico se decide fibrinolisis con rt-PA que cursa sin incidencias. A las 24 h se realiza TAC craneal de control que evidencia lesión isquémica sin signos de hemorragia. La paciente permanece en UCI durante 1 semana sin desarrollar complicaciones. Se comienza tratamiento rehabilitador. Es dada de alta a Medicina Interna, donde permanece 1 mes.

Medicación domiciliaria: candesartán 4 mg en desayuno, torasemida 2,5 mg en desayuno, metformina 850 mg en desayuno y cena, repa-

glinida 0,5 mg en desayuno, comida y cena, atorvastatina 20 mg en cena, digoxina 0,25 mg en desayuno, acenocumarol según pauta hemátológica (INR 2-3) a las 18:00 h y bromazepam 1,5 mg antes de acostarse. El tratamiento farmacológico durante la estancia en UCI se refleja en la tabla 1.

FÁRMACOS	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA
	INGRESO	DÍA +1	DÍA +2	DÍA +3
Vitamina K 20 mg bolo intravenos (iv.)	Antes de rt-PA			
Alteplasa (rt-PA) 5 mg bolo iv.	X			
Alteplasa (rt-PA) 50 mg perfusion 60 min	X			
Plasma fresco congelado 600 ml perfusión 60 min	X Tras rt-PA			
Pantoprazol 40 mg iv.	X	X	X	X
Salicilato de lisina (AAS) 225 mg iv./24 h		X	X	X
Dalteparina 5.000 UI/12 h		X	5.000 UI/24 h	5.000 UI/24 h
Digoxina 0,25 mg iv.				0,25 mg/8 h (24 h y 8 h)
Nutrición parenteral periférica 2.000 ml perfusión 24 h				X
Insulina regular según glucemia capilar <150: No ; 150-200: 4UI ; 200-250: 6 UI 250-300: 8UI ; >300: AVISAR				
Suero fisiológico 0,9%	2.500 cc a 105 ml/h	1.000 cc a 42 ml/h	1.500 cc a 64 m/h	1.000 cc a 42 ml/h
Cloruro potásico		30 Meq en GS 1/3 M	X	20 Meq en SSF
Glucosalino 1/3M a 64 ml/h		1.500 cc	1.500 cc	
Sulfato magnesio 1,5 g		1 amp en SSF		
Acenocumarol vo. según pauta de hematología				
Atorvastatina 10 mg				
MONITORIZACION. Concentraciones plasmáticas: Digoxina	0,8 ng/ml			0,6 ng/ml
ANALÍTICA	Hemoglobina: 13-11,8 g/dl, Glu:117 mg/dl, Cr: 0,5 mg/dl, K: 3,9 mEq/dl, Mg: 1,6 mg/dl.	Hb:11,2 g/dl, Mg:1,6 mg/dl, K: 3,6 mEq/dl, Glu: 116.	Hb:11,1 g/dl, Glu: 113, K: 3,7 mEq/dl, Mg: 1,8 mg/dl.	Hb:10,9g/dl, Glu:128, K: 3,6 mEq/dl.
INR/TP	PREVIO rt-PA y vit K: 1,84/21,2 seg POSTERIOR rt-PA: 1,36/16,7 seg	1,26/15,8 seg	1,21/15,3 seg	1,3/16,9 seg
TENSIÓN ARTERIAL	140/75 mmHg	135/70 mmHg	125/60 mmHg	120/60 mmHg
FRECUENCIA CARDIACA	70 lpm	70 lpm	75 lpm	120 lpm 70 lpm tras digoxina
TEMPERATURA	37 °C	36,5 °C	36,5 °C	36 °C

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y parámetros clínicos durante la estancia en UCI *(continúa en la página siguiente).*

FARMACOS	FECHA	FECHA	FECHA
	DÍA +4	DÍA +5	DÍA +6 *
Vitamina K 20 mg bolo iv.			
Alteplasa (rt-PA) 5 mg bolo iv.			
Alteplasa (rt-PA) 50 mg perfusion 60 min			
Plasma fresco congelado 600 ml perfusión 60 min			
Pantoprazol 40 mg iv.	X	X	Omeprazol 20 mg ayunas vía oral (vo.)
Salicilato de lisina (AAS) 225 mg iv./24 h	X	X	AAS 150 mg/comida vo.
Dalteparina 5.000 UI/12 h	5.000 UI/24 h	5.000 UI/24 h	5.000 UI/24 h
Digoxina 0,25 mg iv.	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h vo.
Nutrición parenteral periférica 2.000 ml perfusión 24 h	X	X Prueba tolerancia	X Dieta Turmix diabéticos
Insulina regular según glucemia capilar <150: No ; 150-200: 4UI ; 200-250: 6 UI 250-300: 8UI ; >300: AVISAR	X	X	X
Suero fisiológico 0,9%	1.000 cc a 42 ml/h	1.000 cc a 42 ml/h	
Cloruro potásico CLK	20 Meq en SSF	20 Meq en SSF	
Glucosalino 1/3M a 64 ml/h			
Sulfato magnesio 1,5 g			
Acenocumarol vo. según pauta de hematología			X
Atorvastatina 10 mg			X
MONITORIZACION. Concentraciones plasmáticas: Digoxina	1,1 ng/ml	1,2 ng/ml	
ANALÍTICA	Glu:170 K: 4,2 mEq/dl	Hb:11,2g/dl Glu: 188 K: 5,4 mEq/dl	Hb: 11,9 g/dl Glu: 192 K: 4,3 mEq/ml
INR/TP	1,15/14,7 seg	1,2/15,3 seg	1,72/20,1 seg
TENSIÓN ARTERIAL	120/50 mmHg	120/60 mmHg	125/65 mmHg
FRECUENCIA CARDIACA	70 lpm	75 lpm	Hg 70 lpm
TEMPERATURA	37 °C	36,5 °C	36 °C

* Alta UCI e ingreso en Medicina Interna. X: tratamiento igual

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y parámetros clínicos durante la estancia en UCI *(continuación)*.

Tratamiento al alta hospitalaria: AAS 150 mg en la comida, acenocumarol según pauta hematológica (INR 2-3) a las 18:00 h, digoxina 0,25 mg en el desayuno, metformina 850 mg en desayuno y cena, repaglinida 0,5 mg en desayuno, comida y cena, atorvastatina 10 mg en cena. Se retiran los antihipertensivos por tendencia a la hipotensión.

Resolución final: Al alta hospitalaria la paciente está clínicamente estable desde el punto de vista hemodinámico y con buen control ten-

sional y glucémico. Desde el punto de vista neurológico persiste la hemiparesia derecha y la disfasia motora habiéndose iniciado tratamiento rehabilitador. A los 6 meses del comienzo de la rehabilitación la paciente presenta hemiparesia residual y disfasia motora.

2. DISCUSIÓN

Los objetivos terapéuticos en el ictus isquémico son prevenir y tratar las complicaciones, prevenir las recurrencias tempranas y reducir la discapacidad posterior[1]. Antes de abordar el tratamiento específico deben ponerse en práctica medidas generales eficaces: mantener la permeabilidad de las vías aéreas y controlar tanto la presión arterial como la glucemia. La hipoxia puede aumentar el área lesionada; la HTA, la hiperglucemia inicial y una Tª >37,5 °C pueden empeorar el pronóstico.

Durante la fase aguda existe riesgo de complicaciones tromboembólicas (extensión de la isquemia o repetición, embolia pulmonar) y de transformación hemorrágica, que pueden aumentar el deterioro neurológico o incluso causar la muerte. Otras posibles complicaciones son: agitación, delirio, coma, edema cerebral, aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neumonía, edema pulmonar y arritmias cardiacas. El edema cerebral es la primera causa de muerte durante la primera semana de evolución y las guías especializadas recomiendan para su tratamiento medidas generales, furosemida, infusión de manitol, ventilación mecánica e incluso neurocirugía[1].

Se han evaluado varias posibilidades de tratamiento específico en la fase aguda:

– El tratamiento fibrinolítico.

– El tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes.

Fibrinolíticos

La administración de tratamiento fibrinolítico se basa en que la restitución precoz de la circulación en el territorio afectado preserva la perfusión sanguínea del tejido neuronal dañado de forma reversible (área de penumbra). La recuperación de la función neuronal reduce la discapacidad neurológica. Los agentes fibrinolíticos se han utilizado con el fin de reducir la discapacidad, pero tienen el inconveniente de aumentar el riesgo inmediato de transformación hemorrágica.

El balance beneficio-riesgo varía de unos agentes a otros y depende de los tiempos de tratamiento y de la gravedad de la isquemia. En un metaanálisis reciente, realizado por *The Cochrane Stroke Review Group,* se analizan los resultados de 17 estudios aleatorizados con diferentes fibrinolíticos: alteplasa (rt-PA), estreptoquinasa, urokinasa y pro-urokinasa[2].

Los resultados generales de la revisión asociaron la terapia fibrinolítica con un aumento de la mortalidad en el plazo de 7 a 10 días (*Odds Ratio* 1,81; IC del 95%: 1,46 a 2,24) y de las hemorragias intracraneales sintomáticas y fatales *(Odds Ratio* 3,37; IC del 95%: 2,68 a 4,22), lo que representa un aumento de 59 muertes y 58 hemorragias adicionales por cada 1.000 pacientes tratados. No obstante, para los pacientes tratados dentro de las 3 h posteriores al accidente cerebrovascular, la fibrinolisis pareció ser más efectiva en la reducción del número de muertes y/o pacientes dependientes al final del período de seguimiento de tres meses *(Odds Ratio* 0,66, IC del 95%: 0,53 a 0,83). Es decir, por cada 1.000 pacientes tratados, se evitó la muerte y/o la dependencia en 43 pacientes. El metaanálisis concluye que el balance beneficio-riesgo es discretamente positivo ya que por una parte incrementa la probabilidad de quedar en una situación funcional de independencia a los tres meses, pero por otra aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal y no reduce la mortalidad.

Tres de los estudios analizados por el meta-análisis, valoraron la eficacia de estreptoquinasa por vía intravenosa (estudios MAST-1, MAST-E y ASK) y demostraron un aumento de la mortalidad y del riesgo de transformación hemorrágica sintomática, sin producir una mejoría neurológica significativa; por lo que el uso de este fármaco en el ictus isquémico no está aprobado[2].

Los estudios realizados con pro-urokinasa recombinante (PROACT y PROACT-2) y urokinasa por vía intraarterial local también fallaron, no estando tampoco indicados en el ictus isquémico ninguno de los dos[2].

Alrededor de un 50% de los datos del meta-análisis[2] provienen de los estudios realizados con rt-PA administrado por vía intravenosa (activador tisular del plasminógeno recombinante). Éstos son cinco ensayos clínicos randomizados doble ciego en fase III que comparan rt-PA iv. con placebo: Los norteamericanos Estudio NINDS[4], ATLANTIS A y ATLANTIS B; y los europeos ECASS y ECASS II; ninguno de ellos con un número elevado de pacientes (tabla 2).

	Nº DE PACIENTES	VENTANA	DOSIS	MORTALIDAD*		HEMORRAGIA*		BUENA EVOLUCIÓN*	
				rt-PA	placebo	rt-PA	placebo	rt-PA	placebo
NINDS	624	3 h	0,9 mg/kg	17%	21%	6,4%	0,6%	39%	26%
ECASS	620	6 h	1,1 mg/kg	18%	13%	43%	37%	36%	29%
ECASS II	800	6 h	0,9 mg/kg	10%	10%	9%	3%	40%	37%
ATLANTIS A	142	6 h	0,9 mg/kg	23%	7%	11%	0%	60%	75%
ATLANTIS B	613	3-5 h	0,9 mg/kg	11%	7%	7%	1%	34%	32%

* Resultados a los 3 meses.

Tabla 2. Ensayos con rt-PA iv.[3].

El único de estos ensayos que arrojó resultados positivos para rt-PA fue el estudio Estudio NINDS, que incluyó 624 pacientes que recibieron 0,9 mg/kg de rt-PA o placebo. La eficacia se valoró como el número de pacientes que a los 3 meses presentaran un resultado favorable predefinido por las escalas de invalidez y actividades de la vida diaria (Escala Rankin e Índice de Barthel). En cuanto a la eficacia se detectó una diferencia significativa favorable a rt-PA y en cuanto a la seguridad, el riesgo de hemorragia intracraneal fue mayor que para placebo, siendo las diferencias de mortalidad no significativas entre ambos grupos.

Los estudios ECASS y ATLANTIS arrojaron resultados negativos. Su diseño era similar pero se utilizaron dosis más altas de rt-PA y periodos de evolución de los síntomas de más de 3 h[2].

La FDA aprobó el uso de rt-PA en 1996 a la luz de los resultados del Estudio NINDS. Según estos resultados el rt-PA puede ser un tratamiento eficaz siempre que se utilice bajo unos estrictos criterios de selección de pacientes candidatos. Dichos criterios están recogidos en la tabla 3 y son los que se utilizaron en el Estudio NINDS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
– Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 3 h de evolución en los que no concurra alguno de los siguientes criterios de exclusión. – Pacientes >18 y <80 años.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
– Ictus o TCE en los 3 meses previos. – Cirugía mayor en los últimos 14 días. – Historia de hemorragia intracraneal y/o neoplasia. – Presión arterial sistólica >185 mmHg. – Presión arterial diastólica >110 mmHg. – Síntomas menores o en mejoría: Ictus leve, AIT. – Hemorragia intracraneal demostrada en TAC o signos precoces de isquemia en >1/3 territorio arteria cerebral media (ACM). – Hemorragia digestiva o gastrointestinal en los últimos 21 días. – Punción arterial en lugar no accesible a la compresión en los 7 días previos. – Crisis comiciales al inicio del ictus. – Tratamiento con anticoagulantes orales con INR (<1,7). – Tratamiento con heparina en las 48 h previas y APTT elevado. – El tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en las horas previas. – Plaquetas <100.000 /mm^3. – Glucemia <50 mg/dl o >400 mg/dl. – Necesidad de medidas agresivas para bajar la presión arterial.

Tabla 3. Criterios para la selección de pacientes candidatos a fibrinolisis con rt-PA[3].

La EMEA aprobó rt-PA en 2002, con la exigencia de que todos los pacientes fueran incluidos en el estudio observacional de monitorización (estudio SIST-MOST) con el que se pretendía valorar la eficacia y seguridad de rt-PA en la práctica clínica habitual, fuera de los ensayos randomizados y controlados. Este estudio se ha publicado recientemente en la revista *Lancet* y los resultados obtenidos de 6483 pacientes de 285 hospitales europeos demuestran que rt-PA es seguro y efectivo si se utiliza dentro de las 3 h desde el comienzo de los síntomas de ictus, incluso en los centros con poca experiencia en el tratamiento[4]. Actualmente la *American Stroke Association y la European Stroke Initiative* recomiendan el tratamiento fibrinolítico con rt-PA con un nivel de evidencia 1A, en sus guías de práctica clínica[1].

Además, la fibrinolisis es considerada un tratamiento coste-efectivo ya que no incrementa los costes del proceso y es eficiente. El factor principal para ello es la disminución de la discapacidad, lo que resulta en una mejor calidad de vida del paciente y en una reducción de los costes sanitarios a largo plazo[5].

Antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes

La utilidad de la anticoagulación y la antiagregación en el tratamiento de la fase aguda del ictus isquémico ha sido evaluada por varios estudios y metaanálisis posteriores publicados por la *Cochrane*[6,7,8].

– El tratamiento antiagregante plaquetario, con 150-300 mg de AAS diarios, administrado por vo., e iniciado dentro de las 48 h posteriores al ictus isquémico, reduce el riesgo de ictus recurrente temprano, mejora la discapacidad a largo plazo y no aumenta el riesgo de transformación hemorrágica. En términos absolutos, el AAS evitaría cinco muertes y siete recurrencias tempranas, por cada 1.000 pacientes tratados, a los seis meses de haberse producido el ictus. La antiagregación con AAS es recomendada por

las guías clínicas con un nivel de evidencia 1 A[1]. Cuando se realiza fibrinolisis, no se debe utilizar AAS hasta pasadas 24 h de ésta, ya que se aumenta el riesgo de hemorragia[6]. Otros antiagregantes como clopidogrel y ticlopidina no han demostrado ventajas sobre el AAS[6].

– La anticoagulación inmediata para el ictus isquémico agudo no se ha asociado con una reducción significativa de la mortalidad ni con reducción de la dependencia[8,9]. Los ensayos clínicos realizados con heparina intravenosa (HNF) y con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) no han sido concluyentes en cuanto al beneficio funcional a los tres meses del ictus, ya que reducen la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), pero producen un mayor número de complicaciones hemorrágicas. Debido a esto no se recomienda (con un grado de evidencia 2B) anticoagulación inmediata a dosis plena[7,8]. A pesar de la ausencia de evidencia, tanto la HNF como las HBPM a dosis anticoagulante siguen utilizándose frecuentemente[9].

En el caso presentado, la paciente cumplía criterios de inclusión del Estudio NINDS, ya que, hacía 2 h del comienzo de la sintomatología y el TAC craneal realizado descartó un posible origen hemorrágico. Pero, por otra parte, estaba anticoagulada con acenocumarol (INR 1,84) debido a su FA. Teniendo en cuenta estos factores se decidió tratamiento fibrinolítico con rt-PA ajustándose a la pauta recomendada (tabla 4), pero administrando previamente vitamina K para disminuir la hipocoagulabilidad, y con ello el riesgo de una posible hemorragia.

Otro aspecto importante del tratamiento del ictus isquémico es la rehabilitación, que es efectiva en la recuperación funcional a medio plazo y cuya efectividad es mayor cuando el tratamiento se instaura precozmente[1].

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE RT-PA
– Se dosificará a 0,9 mg/kg siendo la dosis máxima 90 mg. – El 10% de la dosis total se administrará en bolo iv. durante 1 minuto. – El resto de la dosis se administrará en perfusión continua durante 60 min. – No se administrará AAS, heparina o anticoagulantes orales hasta pasadas las 24 h.
SEGUIMIENTO
– Control de tensión arterial, Glasgow y NIHSS cada 15 min las primeras 2 h, cada 30 min las siguientes 6 h y cada hora las siguientes 18 h para observar signos de hemorragia y posible edema cerebral. – Mantener estabilidad hemodinámica aplicando medidas de soporte necesarias: fluidoterapia, administración de insulina si glucemia <180 mg/dl, Sat O_2>95%, Tª <37,5 ºC. – Si cefalea severa, elevación de la presión arterial o aparición de náuseas y vómitos se discontinuará la infusión y se realizará un TC de emergencia. – A las 24 h: TC craneal, hemograma y bioquímica general y reevaluación de escalas neurológicas (NIHSS, Glasgow, Rankin).

Tabla 4. Pauta de tratamiento con rt-PA[3].

Plan de atención farmacéutica

Una de las principales herramientas de las que disponemos los farmacéuticos para conseguir mejorar los resultados clínicos de los pacientes es el seguimiento farmacoterapéutico personalizado, con el que nos responsabilizamos de las necesidades de éstos relacionadas con los medicamentos. Para poder llevarlo a cabo hay que desarrollar un plan de atención farmacéutica con el que podamos detectar, prevenir y resolver los problemas relacionados con la medicación. Nuestro plan farmacoterapéutico durante todo el ingreso en UCI de nuestra paciente se refleja en la tabla 5.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Período de evolución del ictus inferior a 3 h, Origen isquémico. Indicado el uso de rt-PA (Alteplasa). Se cumplen todos los criterios de indicación salvo INR (1,84).	AF: Se aconseja ajuste de INR con vitamina K. Se acepta. Se administran 20 mg en bolo previo a la administración de rtPA.
	- Antiagregación: AAS 100-300 mg vo. Indicada en el ictus, excepto si se ha fibrinolisado donde no puede utilizarse hasta 24 h después. También indicada en Prevención Secundaria.	La paciente no tolera la vía oral. AF: Se sugiere colocación de sonda nasogástrica (SNG). No se acepta. Se calcula l a dosificación para efecto antiagregante del salicilato de lisina vía parenteral (1 mg = 0,5 mg AAS): 225 mg (100 mg AAS).
	- Dalteparina: Indicación en profilaxis de TVP/TEP a dosis de 5.000 UI/24 h para pacientes de alto riesgo. Adecuación al protocolo de profilaxis de eventos tromboembólicos del hospital.	AF: Se sugiere dosis de 5.000 UI/24 h para ajustarse a indicación y al protocolo. Se acepta.
	Medicación domiciliaria - Digoxina: indicada en fibrilación auricular.	AF: Ante la gravedad del cuadro clínico se recomienda suspender temporalmente todo su tratamiento, salvo la digoxina. Se sugiere medir niveles. Se acepta ambas intervenciones. Posteriomente, al alta de UCI, se realiza conciliación de tratamiento con Medicina Interna, recomendando reanudar la medicación habitual paulatinamente y suspendiendo la innecesaria: Introducir atorvastatina (disminuir dosis por buen perfil lipídico) y acenocumarol Suspender antihipertensivos (la paciente está normotensa) y bromazepam. Reintroducir antidiabéticos orales paulatinamente. Se acepta.
	- Nutrición parenteral periférica: indicada si está más de 5 días sin poder alimentarse y no hay signos de desnutrición. Si hay desnutrición se debe comenzar lo antes posible. - Nutrición enteral: instauración lo más rápidamente posible para evitar la atrofia intestinal en pacientes sin problema digestivo.	AF: Se valora la posibilidad de SNG para administrar nutrición enteral. No se ecepta. (Pendiente de evolución: rápida mejoría con un buen nivel de consciencia) Finalmente la paciente tolera alimentación oral (Dieta blanda) en pocos días (al alta en UCI tolera) por lo que no es necesario SNG.

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad terapia	DÍA +3 - Digoxina: Control de la fibrilación auricular. La paciente tiene un episodio de fibrilación a 120 lpm.	Vigilar frecuencia cardiaca. La concentración de digoxina es infraterapéutico (0,8 y 0,6 ng/ml dos días antes no se administró tras el ingreso). AF: Retomar la administración de digoxina a dosis de impregnación. Se aconseja dosis de carga 0,25 mg/8 h, pedir niveles y después 0,25 mg/24 h. Se acepta la intervención. Resultado: frecuencia cardiaca de 70 lpm. Concentraciones digoxina: 1,1 ng/ml.
Duración de tratamiento	Tras la fibrinolisis, todos los fármacos prescritos pueden tener duración ilimitada, salvo la dalteparina.	AF: Suspender tratamiento con dalteparina cuando se recomience la anticoagulación oral. Se acepta.
Síntomas no tratados		No se han encontrado síntomas sin tratar.
Insuficiencia orgánica	Función renal: seguimiento de valores de creatinina y filtrado glomerular en analíticas.	
Interacciones: fármaco-fármaco	Antiplaquetarios con anticoagulantes o trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.	AF: Se recomienda tener precaución y realizar un control riguroso de la coagulación. Se recomienda valorar el balance beneficio-riesgo. En este caso sería favorable el beneficio.
Reacciones adversas reales o potenciales	INGRESO Fibrinólisis con Alteplasa: vigilar signos de hemorragia. DÍA +3 Digoxina: vigilar posible intoxicación.	AF: Se informa sobre qué hacer en caso de signos de hemorragia Se sugiere utilizar plasma fresco congelado (PFC) tras alteplasa, para asegurar disminución del valor de INR. Se acepta. Monitorización del paciente: – Neurológica: vigilar signos de empeoramiento. – Tensión arterial. – TAC craneal postfibrinólisis. – Hemograma: Hb – INR postfibrinólisis y PFC (1,36). – Pedir concentraciones plasmáticas.
Adherencia	Valorar necesidad de información: paciente polimedicada. Importante control de factores de riesgo para nuevo episodio de ictus isquémico.	Se informa al alta hospitalaria con mapa horario e información farmacológica oral y escrita (programa Infowin).

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

Comentarios al plan de actuación: Se han realizado varias recomendaciones a la prescripción a cuanto al tratamiento farmacológico, aceptándose la mayor parte. Se ha realizado una selección correcta del tratamiento proponiéndose algunos ajustes para conseguir la adecuación a fichas técnicas y protocolos establecidos, valorando además la situación clínica particular.

Uno de los aspectos valorados ha sido la necesidad de soporte nutricional, ya que una posible desnutrición favorece complicaciones posteriores. El ictus puede provocar graves interferencias en la alimentación debido a disfagia y/o al bajo nivel de conciencia. La capacidad deglutoria debe examinarse diariamente y se debe prevenir el riesgo de aspiración. Las guías clínicas recomiendan instaurar precozmente alimentación enteral, con sondas nasogástricas de pequeño calibre, con un nivel de evidencia III[2]. En nuestro caso, como se puede observar en el plan de actuación, propusimos la colocación de la sonda para comenzar alimentación enteral pre-

coz, pero no se aceptó debido a la buena evolución que permitió iniciar alimentación por vía oral pasada una semana, momento en que la paciente recibió el alta de UCI y pasó a hospitalización.

En el último día de estancia en UCI se valoró la reintroducción del tratamiento habitual de la paciente, recomendando suspensión de fármacos innecesarios y ajustes de dosis pertinentes. Durante el ingreso en Medicina interna no se pudo seguir a la paciente pero se consideró importante informarle de la importancia de su tratamiento al alta hospitalaria.

En los pacientes que han sufrido un ictus isquémico, los factores de riesgo cardiovascular continúan siendo marcadores pronóstico de un nuevo evento, y los beneficios de las intervenciones terapéuticas son más notorios que en prevención primaria. Nuestra paciente tenía diversos factores de riesgo (tabla 6) para los que realizaba prevención primaria: FA, HTA, diabetes y dislipemia.

F.R. NO MODIFICABLES	F.R. MODIFICABLES BIEN ESTABLECIDOS	F.R. MODIFICABLES POTENCIALES
– Edad. – Sexo. – Herencia. – Raza. – Geografía. – Clima.	– Hipertensión arterial. – Cardiopatías de alto riesgo embolígeno (fibrilación auricular, prótesis valvulares, estenosis mitral, IAM reciente, endocarditis infecciosa, aneurisma). – Marcadores de ateromatosis (estenosis carotídea, cardiopatía isquémica, enfermedad arterialperiférica). – *Diabetes mellitus*. – Accidente isquémico transitorio.	– Dislipemia. – Tabaquismo. – Alcoholismo. – Obesidad. – Sedentarismo.Cardiopatías de bajo-medio riesgo embolígeno (FOP, humo auricular, calcificación del anillo mitral, etc.). – Otros: anticonceptivos orales, menopausia, sedentarismo, migraña, diátesis trombótica.

Tabla 6. Factores de riesgo para ictus.

Conseguir una buena adherencia al tratamiento farmacológico para obtener un control adecuado de los factores de riesgo debe ser, en estos casos, el objetivo principal de la atención farmacéutica[10].

3. BIBLIOGRAFÍA

1. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI writing committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. Cerebrovasc Dis. 2003; 16: 311-37.

2. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T *et al*. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, Issue 3. Art. No.: CD000213.

3. The National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995; 333:1581-87.

4. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, *et al*. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet. 2007; 369:275-82.

5. Mar J, Begiristain JM, Arrazola A. Cost-Effectiveness Analysis of Thrombolytic Treatment for Stroke. Cerebrovasc Dis. 2005; 20:193-200.

6. Sandercock P, Gubitz G, Foley P *et al*. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003; Issue 2. Art. No.: CD000029.

7. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; Issue 3. Art. No.: CD000024.

8. Sandercock P, Counsell C, Stobbs SL. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005; Issue 2. Art. No.: CD000119.

9. Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischemic stroke. Lancet. 2007; 369:319-30.

10. Ruiz-Giménez N, González-Ruano P, Suárez C. Abordaje del accidente cerebrovascular. Inf Ter Sist Nac Salud. 2002; 26:93-106.

Hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma cerebral

Gabriel Gil Luján y Marga Gassó Masana.
Coordinadora: Margarita Garau Gomila.

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Hombre de 63 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con antecedente de hipertensión arterial mal controlada sin tratamiento farmacológico, acude al Servicio de Urgencias de un hospital comarcal por un cuadro de cefalea intensa de inicio brusco. Se le realiza un TAC craneal que muestra hemorragia subaracnoidea (HSA) con signos incipientes de hidrocefalia, probablemente por rotura de un aneurisma cerebral, por lo que se deriva a un hospital de tercer nivel.

A su llegada ingresa en la UCI, donde se realiza una valoración clínica de su estado neurológico. La exploración muestra apertura espontánea de los ojos, respuesta verbal confusa y respuesta motora adecuada. La HSA se clasifica de Grado II según los criterios establecidos en la escala WFNS (*World Federation of Neurological Surgeons*), que corresponde a ausencia de déficit motor o focalidad neurológica y una valoración de 13-14 en la escala GCS *(Glasgow Coma Score).*

Día 0: Se realiza un angioTAC, objetivándose un aneurisma a nivel de la arteria comunicante posterior derecha. Se instauran las medidas terapéuticas establecidas en el protocolo de actuación del hospital frente a la HSA elaborado por los servicios de Medicina Intensiva, Neurocirugía y Neuroradiología (tablas 1 y 2).

Hasta el día 7, el paciente se mantiene consciente y orientado, afebril, hemodinámicamente estable, con tensión arterial (TA) ligeramente elevada (TAsistólica: 145-160 mmHg), función renal correcta, buena saturación de oxígeno con gafas nasales y ligera cefalea.

Día 7: Se realiza una angiografía, que confirma el diagnóstico, y muestra las características y la localización anatómica del aneurisma. Se intenta tratamiento endovascular del aneurisma que fracasa, por lo que se decide cerrarlo mediante neurocirugía. Se realiza profilaxis antibiótica quirúrgica (trimetoprim + sulfametoxazol 160 + 800 mg en la inducción anestésica). Durante la intervención se coloca un drenaje ventricular externo (DVE) frontal para evitar la hidrocefalia.

Al retirar la sedación postquirúrgica se observa que el paciente presenta un bajo nivel de conciencia, hemiplejía izquierda y hemianopsia, por lo que se realiza un TAC de control que muestra un extenso infarto del territorio de la arteria cerebral posterior derecha sin hidrocefalia. Se decide intubar al paciente, por lo que se inicia sedación con propofol y cloruro mórfico, administrados mediante bombas volumétricas a dosis 1 mg/kg/h (75 mg/h) y 0,05 mg/kg/h (3,75 mg/h), respectivamente. El paciente se mantiene en dieta absoluta y se decide iniciar nutrición parenteral total (NPT).

Día 8: Se retiran las medias elásticas y se inicia profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) con enoxaparina 40 mg/24 h subcutánea (sc.). Al día siguiente se modifica la sedación iniciando midazolam a 0,05 mg/kg/h (3,75 mg/h) y se suspendre el propofol.

Día 12: Se coloca una sonda nasogástrica y se inicia nutrición enteral (NE).

Día 24: El enfermo empieza a tolerar la dieta oral.

Día 40: El paciente está estable y se traslada a la unidad de hospitalización de Neurocirugía, donde es tratado con sueroterapia de mantenimiento, ranitidina para prevenir la úlcera de estrés y analgesia según dolor. A los 10 días, es dado de alta y se le cita a Consultas Externas para control.

Durante la estancia en la UCI, cuya historia farmacoterapéutica se recoge en la tabla 2, el enfermo sufre diversas complicaciones que se detallan a continuación:

Complicaciones infecciosas

Día 7: En el postoperatorio inmediato, se detecta un pico febril y se inicia tratamiento antibiótico empírico con cefepime 2 g cada 8 h vía intravenosa.

Día 11: Se aísla *Klebsiella oxytoca* en un aspirado traqueal, lo que obliga a mantener el tratamiento iniciado con cefepime.

Día 12: El antibiograma indica que el microorganismo es sensible a ciprofloxacino, por lo que se retira la cefalosporina y se inicia tratamiento con 400 mg cada 12 h vía intravenosa.

Día 14: Se aísla de otro aspirado traqueal *Pseudomonas aeruginosa* y se reinicia el tratamiento con cefepime, hasta que el antibiograma permite cambiar la antibioticoterapia a ceftazidina 2 g cada 8 h iv. y colimicina nebulizada 1.000.000 UI/12 h.

Día 24: Se suspende el tratamiento, pues el paciente se mantiene afebril, llegan los resultados del cultivo de un aspirado traqueal donde sólo se aíslan escasas colonias de *Candida*, y los siguientes hemocultivos realizados son negativos.

Complicaciones hemodinámicas

Día 8: Se observa hipotensión y una presión de perfusión cerebral (PPC) por debajo de 60 mmHg, por lo que se inicia una infusión con noradrenalina (NA) a 0,2 mg/h. La velocidad se aumenta durante los días posteriores hasta 1 mg/h por falta de respuesta. Una vez estabilizados los valores de TA y PPC, la velocidad de perfusión de NA se disminuye progresivamente, hasta que se retira 15 días después de haberse iniciado.

Complicaciones yatrogénicas

Día 15: Se observa un aumento en los enzimas hepáticos, por lo que se retira la fenitoína y se prescribe clonazepam 5 gotas (0,5 mg) cada 8 h por sonda nasogástrica. Se solicitan concentraciones plasmáticas de fenitoína, que muestran valores elevados. Los enzimas hepáticos se normalizan 10 días después de retirar la fenitoína. El paciente no sufre ningún episodio convulsivo durante el ingreso.

Complicaciones neurológicas

Día 30: Tres semanas después de la cirugía se retira el DVE. A los dos días se da un empeoramiento agudo, apareciendo náuseas y vómitos, disminución del estado de alerta, somnolencia y disminución clara del GCS. Se realiza un TAC urgente que muestra hidrocefalia y se programa la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal (DVP). Se inicia tratamiento con metoclopramida para las náuseas y vómitos, y manitol para mejorar la función neurológica. Se vuelve a iniciar profilaxis de la TVP con las medias elásticas. El enfermo se mantiene estable hasta la intervención, que tiene lugar dos días después.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP): medias elásticas en las extremidades inferiores durante 6 h, cada 12 h.
Tratamiento del edema cerebral: cabecera de la cama a 30°, cabeza centrada y dexametasona 4 mg cada 6 h iv.
Profilaxis de la úlcera de estrés: ranitidina 50 mg cada 8 h iv..
Sueroterapia: suero glucosalino 500 ml + 10 mEq KCl cada 6 h iv.
Tratamiento de la cefalea: metamizol 2 g cada 8 h iv.
Profilaxis de las convulsiones: fenitoína 15 mg/kg como dosis de carga, seguida de 125 mg cada 8 h como dosis de mantenimiento iv.
Profilaxis del vasoespasmo cerebral: nimodipino a 1 mg/h durante 2 h en perfusión intravenosa. Si el paciente no presenta hipotensión, se aumenta a 2 mg/h.
Tratamiento hipnótico-sedante: clorazepato dipotásico 5 mg – 5 mg – 10 mg en el desayuno – comida – cena, vía oral (vo.).

Tabla 1. Medidas terapéuticas de soporte en pacientes con HSA.

DÍA	0	7	8	9	11	12	14	15	23	24	32	34	40
TRATAMIENTO SOPORTE HSA													
Medias elásticas 6 h /12 h	x	x	x	Enoxaparina 40 mg /24 h							x	x	x
Dexametasona 4 mg /8 h iv.	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Ranitidina 50 mg /8 h iv.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
SGS 500 ml + KCl 10 mEq /6 h iv.	x	x											
Metamizol 2 g /8 h iv.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Fenitoína 15 mg/kg + 125 mg /8 h iv.	x	x	x	x	x	x	x	x					
Clonazepam 0,5 mg /8 h SNG									x	x			
Nimodipino 1 mg/h iv.	x	x	x	aumento hasta 2 mg/h				x	x				
Clorazepato dipot. 5 mg-5 mg-10 mg vo.	x	x											
SEDACIÓN													
Propofol 1 mg/kg/h iv.		x	x	x									
Morfina 0,05 mg/kg/h iv.		x	x	x	x	x	x	x					
Midazolam 0,05 mg/kg/h iv.			x	x	x	x	x	x					
PROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO													
Cotrimoxazol 160 + 800 mg iv.		x											
Cefepime 2 g /8 h iv.		x	x	x	x		x	x					
Ciprofloxacino 400 mg /12 h iv.						x	x						
Ceftazidima 2 g /8 h iv.								x	x	x			
Colimicina 1M UI /12 h inh.								x	x	x			
SOPORTE HEMODINÁMICO													
Noradrenalina 0,2 mg/h iv.			x	aumento progresivo hasta 1 mg/h					x				
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS													
Metoclopramida 10 mg /8 h iv.											x	x	
Manitol 25 g /6 h iv.											x	x	
SOPORTE NUTRICIONAL													
Nutrición parenteral 83 ml/h iv.		x	x	x	x								
Nutrición enteral 30 ml/h SNG						x	x	x	x				
Dieta oral										x	x	x	x

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

HSA se define como la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y en las cisternas de la base[1]. Algunas de las causas son las alteraciones vasculares congénitas y adquiridas, los tumores y los traumatismos craneoencefálicos. Sin embargo, el 85% de las HSA están originadas por la ruptura de aneurismas intracraneales[2].

La prevalencia de la enfermedad es de 8-10 casos /100.000 personas por año, y la morbimortalidad es elevada, pues el 35% de los pacientes no sobreviven al episodio agudo. El 46% de los pacientes que sobreviven lo hacen con deterioro cognitivo, que afecta a su estado funcional y su calidad de vida[1,3].

El diagnóstico se realiza mediante TAC craneal que muestra HSA, o bien, por punción lumbar cuando el TAC es negativo[1]. La realización de un angioTAC y una angiografía cerebral confirman la presencia y localización del aneurisma, orientando en el cierre mediante técnicas endovasculares o neurocirugía[1,4].

El manejo farmacológico de los pacientes con HSA por rotura de aneurisma cerebral incluye medidas generales de soporte y profilaxis/tratamiento de las complicaciones, que principalmente son la hidrocefalia, el resangrado y el vasoespasmo cerebral[1,2].

Tratamiento de soporte

Sedación y analgesia

El propofol y el midazolam son dos fármacos usados comúnmente en la sedación de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Se utilizan asociados a analgésicos opioides, lo que potencia la sedación por sinergismo farmacológico.

La elección de la combinación de los fármacos utilizados en la sedación se basa en su relación costo-efectividad, en las características del paciente, en su situación clínica y en la duración de la sedación. Aunque *a priori* se desconoce el tiempo durante el cual el enfermo va a permanecer sedado, en el caso del paciente crítico se recomienda la combinación propofol + morfina cuando se prevé una duración de la sedación entre 36-48 h. Se han descrito reacciones adversas dependientes de la dosis como cuadros convulsivos, fallo cardiaco y alteraciones hepáticas, respiratorias y del perfil lipídico, en pacientes tratados con propofol durante más de 36 h. En caso de sedaciones más prolongadas, la mejor opción es midazolam + morfina.

Para intentar proporcionar una valoración objetiva del nivel de conciencia en pacientes sedados, se utilizan distintas escalas. La más utilizada es la escala Ramsay, que se diseñó para medir la sedación inducida por fármacos. En este paciente, la sedación en la escala Ramsay es de nivel 5, que corresponde a una sedación profunda (el enfermo sólo responde a estímulos importantes). Este nivel de sedación es adecuado en pacientes con ventilación totalmente controlada o en los que se pretende controlar la presión intracraneal (PIC).

La administración de propofol se relaciona con un incremento de la PIC, que en este caso no es un problema porque el paciente tiene colocada una DVE, y con una disminución de la TA, existiendo riesgo de hipoperfusión cerebral.

La aparición de síndrome de abstinencia ante la retirada brusca de los fármacos sedantes y analgésicos (opiáceos, benzodiazepinas y propofol) sucede en el 20% de los casos, especialmente en pacientes que han recibido tratamiento más de 7 días. Para minimizar este problema, se recomienda una reducción paulatina de las dosis hasta suspender el tratamiento.

Siguiendo las recomendaciones para el control del dolor agudo postoperatorio establecidas por la Subcomisión del Dolor de nuestro hospital, la pauta analgésica adecuada para los pacientes sometidos a clipaje de un aneurisma cerebral (dolor leve-moderado) corres-

ponde a metamizol 2 g cada 8 h iv., más otro analgésico de rescate (paracetamol 1 g iv. cada 8 h alterno, o diclofenaco 75 mg intramuscular cada 12 h durante dos días como máximo). En este paciente, el dolor se controla con metamizol según la pauta anterior, y además se aprovecha el efecto del mórfico usado en la sedación.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

El protocolo establecido en nuestro hospital[5] recomienda realizar profilaxis de la TVP con métodos mecánicos (medias elásticas de compresión gradual) antes del cierre del aneurisma, evitando la utilización de fármacos anticoagulantes por el riesgo de resangrado y de hemorragia asociada a la embolización y a la neurocirugía del aneurisma. Después, si no hay ninguna situación específica que lo contraindique, se puede iniciar profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM). En este paciente, se instaura profilaxis con enoxaparina 40 mg/24 h sc. Este tratamiento se mantiene hasta que el cuadro de hidrocefalia aguda obliga a realizar una nueva intervención de neurocirugía para colocar un DVP de forma urgente.

Profilaxis del vasoepasmo cerebral

Una de las complicaciones más frecuentes de la HSA es la aparición de vasoespasmo cerebral como reacción inflamatoria a la presencia de sangre en las cisternas basales[1,3]. La administración de nimodipino está indicada de forma profiláctica, por su actividad vasodilatadora de acción preferente sobre los vasos cerebrales, con la finalidad de prevenir el deterioro neurológico consecuencia de la vasoconstricción. Este tratamiento debe mantenerse hasta 2-3 semanas tras el episodio hemorrágico, que es el tiempo de riesgo de vasoespasmo[1,2,3,5]. En este paciente el tratamiento con nimodipino se prolonga durante 24 días desde el cuadro agudo, debido a la aparición de complicaciones.

Profilaxis de las convulsiones

La prevención de las convulsiones después de un episodio de HSA no está bien establecida, pero las consecuencias devastadoras que supone la aparición de cuadros comiciales en estos pacientes, hace recomendable la profilaxis[1]. En este caso se opta por la administración de fenitoína desde el ingreso hospitalario. Ante la sospecha de una reacción adversa asociada al fármaco, se suspende la profilaxis con este anticomicial y se inicia la administración de clonazepam.

Tratamiento del edema cerebral

La dexametasona es un corticoide sin actividad mineralcorticoide, útil en terapia antiinflamatoria de procesos que necesitan una nula retención hidrosalina, como es el edema cerebral. La dosificación de este fármaco en caso de edema cerebral es de 4 mg de dexametasona cada 6 h iv. El corticoide se debe retirar del tratamiento de forma paulatina, siguiendo una pauta decreciente. Las dosis son equivalentes por iv. y vo., y se debe realizar terapia secuencial tan pronto como sea posible.

Evolución del estado nutricional

Los pacientes ingresados en la UCI, tienen un riesgo elevado de desnutrición por presentar un estado metabólico eminentemente catabólico[6]. La desnutrición se asocia a un aumento de las complicaciones y de la estancia hospitalaria.

Los enfermos que cursan con íleo paralítico como consecuencia de la sedación, son candidatos a NPT. En los pacientes ingresados en cuidados intensivos y con sedación, la NPT debe aportar unos 25 kcal/kg/24 h. El aporte proteico depende del grado de estrés metabólico (estrés medio-alto, necesidades: 1,2-1,5 g/kg/24 h), y el aporte lipídico y glucídico de las necesidades energéticas no proteicas. Cabe destacar que cubrir adecuadamente las necesidades calóricas evita el consumo de las proteí-

nas por la vía oxidativa, perdiéndose su función estructural. Por este motivo, la relación entre kcal no proteicas/g nitrógeno debe ser cercana a 100. En cuanto a los micronutrientes, es preferible mantener un aporte estándar y ajustar las necesidades según el ionograma, siempre teniendo en cuenta la estabilidad de la NPT. Cuando ésta se puede ver amenazada por exceso de electrolitos, es preferible administrarlos por una vía diferente.

La administración durante muchos días de la NPT se asocia a traslocación bacteriana, infecciones de catéter y sepsis, etc. Por este motivo se debe iniciar lo antes posible la NE. En el caso de los pacientes críticos, se recomienda una dieta enteral completa hiperproteica administrada en infusión continua o intermitente. La administración continua requiere bombas de infusión y se asocia a menos diarrea y retención gástrica, pero aumenta el riesgo de regurgitación, de broncoaspiración y de obstrucción de la sonda, a diferencia de la administración intermitente.

En este caso, el paciente inicia una NPT compuesta por 16 g de nitrógeno, 60 g de lípidos y 250 g de glúcidos. La formulación del propofol incluye 0,1 g de grasa por ml, pero no se modifica la NPT, pues el aporte extra de lípidos por el propofol se mantiene sólo 48 h y es de 18 g por día. Cuatro días después se inicia la NE con una dieta completa normocalórica e hiperproteica administrada mediante infusión continua a 30 ml/h, aumentando gradualmente la velocidad durante 3 días hasta 80 ml/h (2.000 ml/24 h), que se mantiene hasta que el paciente tolera la vo.

Tratamiento de las complicaciones

Complicaciones infecciosas

El primer tratamiento antibiótico que se inicia tras la intervención quirúrgica es cefepime 2 g cada 8 h iv. de forma empírica debido a la aparición de fiebre. Este pico febril, que se presenta varios días después del ingreso hospitalario, hace pensar en una infección nosocomial, por lo que está indicada la antibioticoterapia con antiinfecciosos de amplio espectro[7]. Sin embargo, hubiera sido adecuado añadir vancomicina al tratamiento, para cubrir la infección por *Staphylococus aureus* meticilin resistente, de incidencia nada despreciable en la unidad de cuidado intensivos del hospital.

Durante el seguimiento del paciente en la UCI, se llevan a cabo varios cultivos de control, aislándose *Klebsiella oxytoca* y *Pseudomonas aeruginosa* de dos aspirados traqueales. En los dos casos, a la espera de los respectivos antibiogranas, se inicia tratamiento empírico con cefepime, cuyo espectro cubre ambos microorganismos. El tratamiento etiológico para la infección por *Pseudomonas aeruginosa,* incluye colilimicina nebulizada. El objetivo de la nebulización es la erradicación de la flora colonizadora de las vías respiratorias, asociada a infecciones de repetición.

El aspirado traqueal, además de estar asociado a la aparición de reacciones adversas, tiene un escaso valor clínico por el riesgo de contaminación de la muestra por microflora respiratoria. Es más adecuado realizar un lavado broncoalveolar, pues la muestra se protege de la posible contaminación durante su extracción de las vías respiratorias. Sin embargo, es habitual que el lavado broncoalveolar no se realice a menos que la infección sea grave, se mantenga la sintomatología o se objetive un fracaso terapéutico.

La duración de la terapia antibiótica debe ser de 7-10 días. Los criterios para retirar el tratamiento son la ausencia de síntomas de infección y la negativización de los cultivos posteriores de control. En caso contrario, se debe sospechar un fracaso en el tratamiento y reiniciar antibioticoterapia alternativa.

Complicaciones hemodinámicas

El control de la PPC, que depende de la tensión arterial media y de la PIC, sólo puede

realizarse mediante fármacos vasoactivos[5]. Cuando la PPC tiene valores menores de lo normal, se puede iniciar la administración de noradrenalina (NA) iv. La NA actúa preferentemente sobre los receptores α de los vasos sanguíneos estimulando la contracción de la musculatura lisa vascular y aumentando la tensión arterial (TA).

Se recomienda la administración a 0,5-0,75 mg de NA base (0,5 mg NA base =1 mg tartrato de NA)/h como dosis inicial y después a 0,15-0,25 mg/h como dosis de mantenimiento. La infusión se debe dar a través de una vía central o periférica de gran calibre para evitar el riesgo de extravasación.

Debido a la disminución de la PPC en este paciente (probablemente por la infusión de propofol), se inicia una perfusión de NA por vía central a 0,2 mg/h, siendo necesario aumentar la dosis por falta de respuesta hasta 1 mg/h. Posteriormente, el fármaco es retirado manteniéndose la PPC y la TA dentro de los valores fisiológicos.

Complicaciones yatrogénicas

La fenitoína es un potente inductor enzimático y está implicada en un gran número de interacciones medicamentosas al metabolizarse a través del citocromo P450. En el caso descrito, se observa un aumento de los enzimas hepáticos paralelo a un incremento en las concentraciones plasmáticas de la fenitoína, que podría ser atribuible a una interacción medicamentosa entre el anticonvulsivante y el nimodipino. Efectivamente, los antagonistas de los receptores de calcio pueden aumentar los concentraciones plasmáticas de la fenitoína al inhibir su metabolismo (mediado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450), pudiendo aparecer toxicidad. Sin embargo, niveles elevados en sangre del anticomicial no se han relacionado con reacciones adversas hepáticas, por lo que no hubiera sido necesario retirar la fenitoína. Lo que sí está descrito en la literatura es un aumento de las transaminasas, la fosfatasa alcalina y la g-glutamiltransferasa debido a la fenitoína, al ejercer un potente efecto inductor del metabolismo hepático.

Complicaciones neurológicas

Las tensiones craneales deben controlarse estrictamente en los pacientes con HSA. La PIC debe estar por debajo de 15 mmHg y la PPC por encima de 60 mmHg, sin sobrepasar los 80-90 mmHg[5]. Los valores aumentados de la PIC son indicativos de hidrocefalia, y valores bajos de la PPC representan una perfusión cerebral deficiente, pudiendo aparecer hipoxia y muerte del tejido nervioso.

El tratamiento de elección de la hipertensión intracraneal es la derivación ventricular[2], que permite eliminar de los ventrículos cerebrales el exceso de líquido cefaloraquídeo (LCR) y evitar el daño tisular. La derivación ventricular se puede realizar a través de un DVE, que permite drenar el LCR hacia el exterior y tiene carácter temporal, hasta que los valores de la PIC se normalizan. Cuando el valor de PIC no se corrige, se puede colocar una DVP como estrategia terapéutica definitiva. Esta derivación permite el drenaje de LCR desde el sistema nervioso central hasta la cavidad peritoneal, donde se reabsorbe. Todos los componentes de la DVP se colocan a nivel subcutáneo.

Uno de los síntomas característicos de hidrocefalia aguda es la aparición de náuseas y vómitos, que se pueden controlar con antieméticos. Además, como tratamiento de choque frente a la hipertensión intracraneal es posible administrar manitol para mejorar la función neurológica[5]. El manitol es un monosacárido no reabsorbible que ejerce su acción diurética mediante la inhibición de la reabsorción de agua y sodio a nivel del túbulo renal proximal y el asa de Henle por su efecto osmótico. El objetivo es mantener la osmolaridad plasmática entre 310-320 mOsm/kg. Se recomienda administrar una perfusión inicial de 0,25-1 g/kg (2,5-10 ml/kg de manitol al 10%) en 30 min, y seguir con

0,25-0,5 g/kg (2,5-5 ml/kg de manitol al 10%) administrados en 30 min cada 4-6 h hasta normalización de la PIC. El manitol no se debe administrar mediante una perfusión continua, pues aumenta la probabilidad de que el fármaco atraviese la barrera hematoencefálica y se produzca deshidratación neuronal. En este caso, aún controlando la sintomatología con metoclopramida y el diurético, se optó por evitar la recurrencia de más casos de hipertensión intracraneal mediante la colocación de un DVE. El plan de atención farmacéutica se recoge en la tabla 3.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección de los medicamentos	Todos los fármacos que recibe el paciente se utilizan para las indicaciones autorizadas en su ficha técnica.	En este paciente, no deber tramitarse la solicitud de autorización de uso compasivo para ninguno de los fármacos que recibe.
Efectividad de la terapia	**Control de la infección:** monitorización de los signos y síntomas de la infección, y realización de cultivos. Cabe destacar que el paciente recibe cefepima de forma empírica por la aparición de un pico febril de probable etiología nosocomial. **Control hemodinámico:** monitorización de tensión arterial, diuresis, función cardiaca y renal, y presión de perfusión cerebral (PPC). **Control de la sedación y analgesia:** monitorización del nivel de conciencia (escala de Ramsay), la agitación y el insomnio. **Control neurológico (vasoespasmo y edema cerebral, convulsiones):** monitorización de la PIC, PPC y electroencefalograma.	**Control de la infección:** el farmacéutico debería recomendar añadir vancomicina al tratamiento, para cubrir la infección por Staphylococus aureus meticilin resistente, de incidencia no despreciable en la unidad de cuidados intensivos del hospital.
Duración del tratamiento	**Sedación y analgesia:** la duración de la sedación con propofol es de 36 h (según protocolo a fin de evitar reacciones adversas). **Nutrición parenteral:** el paciente recibe nutrición parenteral hasta que puede iniciarse la administración por sonda nasogástrica.	**Sedación y analgesia:** el farmacéutico debe controlar la duración de la sedación con propofol a fin de evitar una duración excesiva por las potenciales reacciones adversas. **Nutrición parenteral:** la administración prolongada de nutrición parenteral se asocia a complicaciones infecciosas, por lo que el farmacéutico debe velar para que se inicie la nutrición enteral tan pronto como sea posible.
Síntomas no tratados	En este paciente no se detecta ningún síntoma no tratado.	
Duplicidades terapéuticas	**Sedación y analgesia:** se aprovecha correctamente el sinergismo entre propofol y midazolam asociados a analgésicos opiáceos, así como, entre analgésicos con diferente mecanismo de acción.	
Dosis	**Complicaciones hemodinámicas:** el control de la presión de perfusión cerebral se realiza con noradrenalina, entre otras medidas.	**Complicaciones hemodinámicas:** el farmacéutico debe revisar dilución que se prepara para administrar la noradrenalina, debido a la confusión posible entre la dosis expresada en forma de sal o de base. La estandarización de las perfusiones de medicamentos es una buena herramienta para evitar errores.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Insuficiencias orgánicas: renal y hepática	La función renal y hepática de este paciente son normales durante todo el período de hospitalización, por lo que no se requieren ajustes de dosis.	El farmacéutico debe monitorizar la función hepática y renal del paciente, a fin de ajustar las dosis de los fármacos que se administran, cuando sea necesario.
Interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento	Complicaciones yatrogénicas: se presenta una posible interacción entre fenitoína y nimodipino, que provoca un aumento de los enzimas hepáticos y un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se decide retirar fenitoina e iniciar clonazepam.	Complicaciones yatrogénicas: el farmacéutico puede recomendar valorar continuar con fenitoína, porque concentraciones elevadas de este fármaco en sangre no se han relacionado con reacciones adversas hepáticas.
Reacciones adversas reales o potenciales	Profilaxis de la trombosis venosa profunda: se realiza correctamente con métodos mecánicos hasta el cierre del aneurisma (Reacción adversa potencial). Sedación: se retira lentamente para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia (Reacción adversa potencial).	Profilaxis de la trombosis venosa profunda: el farmacéutico debe recomendar la no utilización de fármacos anticoagulantes hasta el cierre del aneurisma para evitar el resangrado. Sedación: el farmacéutico debe revisar las dosis de los fármacos sedantes y analgésicos durante la retirada, para asegurar que ésta se realiza lentamente.
Administración de los medicamentos	El paciente recibe nutrición y tratamiento endovenoso hasta el día 12, cuando se inicia nutrición y tratamiento vía enteral. El día 24 inicia tolerancia oral.	El farmacéutico debe recomendar que se realice terapia secuencial tan pronto como sea posible. En este paciente se realiza correctamente, primero por vía enteral y posteriormente por vo. En este paciente no es necesario realizar ninguna fórmula magistral para administrar el tratamiento por sonda nasogástrica: los medicamentos que recibe pueden triturarse, o bien, están comercializados en forma de solución oral.
Adherencia al tratamiento		El farmacéutico debe informar al paciente, en el momento de alta, del tratamiento que debe seguir de forma ambulatoria.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez JI, Tarr RW, Selman WR. Current Concepts: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. N Engl J Med. 2006; 354:387-96.

2. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007; 369:306-18.

3. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ *et al.* Subarachnoid haemorrhage. Br Med J. 2006; 333:235-40.

4. Van der Schaaf IC, Algra A, Wermer MJH *et al.* Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 4:CD003085.

5. Servei de Medicina Intensiva, de Neurocirurgia i de Neuroradiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Hemorragia subaracnoidal espontània. Protocol d'actuació. Barcelona 2006.

6. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. Section IX: Neurologic Impairment. JPEN. 2002; 26(1):80SA-81SA.

7. Subcomissió d'Antibiòtics i Altres Antiinfecciosos. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Política d'antibiòtics: ús dels antibiòtics de reserva. Barcelona 2005.

Hipertiroidismo y fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes

Elena Chumillas Chevalier y Carmen Cañete Ramírez.
Coordinadora: María Jesús Gallart Mora.

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes del paciente

Mujer de 51 años alérgica a la codeína, exfumadora desde hace un año de 10 cigarrillos/24 h. Sin factores de riesgo conocidos. Diagnosticada de ulcus duodenal por fibrogastroscopia. A los 26 años se le trata por una posible tuberculosis. Acude a urgencias por cuadro de 2-3 semanas de evolución de disnea de esfuerzo, palpitaciones y edemas. Se detecta fibrilación auricular (FA) y se inicia tratamiento con digoxina y anticoagulantes orales (acenocumarol).

Motivo de consulta

Acude a consultas de cardiología 3 meses después por persistencia de la clínica: palpitaciones.

Pruebas de valoración objetiva y subjetiva en relación a la farmacoterapia.

Exploración física

General: peso 56 kg.

Signos vitales: TA 124/89 mmHg, frecuencia cardiaca 158 puls/min.

Consciente y orientada, normocoloreada y normohidratada.

Auscultación cardiológica: tonos arrítmicos, taquicardia, sin soplos.

Auscultación neumológica: murmullo vesicular conservado.

Abdomen: normal.

Extremidades inferiores: no edemas. Pulsos periféricos presentes y simétricos.

Pruebas complementarias

Analíticas:

- Hemostasia: Tiempo de protombina (Quick)= N. Ratio T. protombina (Quick)= 2.23 seg (0,9-1,1 seg). INR= 2.42 (2-3). Fibrinógeno= 528.1 mg/dl (220-520 mg/dl).
- Bioquímica.
- Perfil tiroidal: T4 libre (Tiroxina no ligada a proteína): 30,37 pmol/l(11,5-22,7 pmol/l). TSH (Tirotropina):<0.01 mUl/l (0,4 -5,5 mul/l).

Electrocardiograma:

Arritmia cardiaca por fibrilación auricular.

- Ecocardiograma transtorácico: función ventricular conservada, dilatación biauricular, insuficiencia tricuspídea ligera e insuficiencia mitral ligera.

Diagnóstico principal y secundarios:
Hipertiroidismo primario.
Fibrilación auricular.

Evolución clínica

La historia farmacoterapéutica puede verse en la tabla 1. Paciente con FA en tratamiento con digoxina y acenocumarol, que en el transcurso de una revisión cardiológica se le detecta niveles elevados de hormonas tiroideas (T4libre =30,37 pmol/l (11,5-22,7 pmol/l) y TSH <0,01 mul/l (0,4-5,5 mul/l)). En la visita se le ajusta el tratamiento para la arritmia cardiaca por FA añadiéndole atenolol 25 mg/24 h. Se

		CARDIO	CARDIO (2 meses)	ENDOCRINO (2 meses y 1 semana)	ENDOCRINO (3 meses)	ENDOCRINO (4 meses)	ENDOCRINO (5 meses y 1 semana)	ENDOCRINO (6 meses y 1 semana)	ENDOCRINO (7 meses y 1 semana)	CARDIO (7 meses y 2 semanas)
FÁRMACOS	Acenocumarol	16 mg/ semana	16 mg/ semana	16 mg/ semana	18 mg/ semana	18 mg/ semana	18 mg/ semana	18 mg/ semana	18 mg/ semana	16 mg/ semana
	Digoxina	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h
	Atenolol	—	25 mg/ 24 h	25 mg/ 24 h	25 mg/ 24 h	25 mg/ 24 h	25 mg/ 24 h	25 mg/ 24 h	25 mg/ 24 h	25 mg/ 24 h
	Metimazol	—	—	5-5-5 mg	5-5-5 mg	5-0-5 mg	5-0-0 mg	2,5-0-0 mg	STOP	—
MONITORIZACIÓN	INR		INR =2,42	INR =2,42	INR =1,7	INR =2,51				INR =6,2
	TSH/$T4_{LIBRE}$		TSH <0,01 $T4_{LIBRE}$ =30,37 pmol/l	TSH <0,01 $T4_{LIBRE}$ =30,37 pmol/L		TSH <0,01 $T4_{LIBRE}$ =11,83 pmol/l	TSH =8,52 $T4_{LIBRE}$ =7,34 pmol/l		TSH= 15,06 $T4_{LIBRE}$ =7,44 pmol/l	—

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

le deriva al servicio de endocrinología. La paciente refiere encontrarse bien y no presenta disminución ponderal. Se le instaura tratamiento con metimazol 5 mg/8h. Al recibir tratamiento con fármacos antitiroideos requirió dosis más altas de acenocumarol para mantener un INR adecuado. Se le solicita nuevo perfil tiroideo para descartar un hipertiroidismo primario, como la enfermedad de Graves- Basedow, solicitando los anticuerpos anti-receptor TSH (TSI) que son positivos en este tipo de patología. Se aprecia: (T3 =1,79 nmol/l (0,92-2,79 nmol/l), $T4_{libre}$= 11,83 pmol/l (11,5-22,7 pmol/l), TSH <0,01 mul/l (0,4-5,5 mul/l), anticuerpo antiperoxidasa tiroidea =15 UI/ml (<35 UI/ml), anticuerpo antitiroglobulina >3000 UI/ml (<40 UI/ml) y TSI =25,1 UI/l (<15UI/l). Además se le solicita una gammagrafía tiroidal con tecnecio y en ella se halla una hipercaptación difusa de toda la glándula compatible con bocio difuso. Por tanto al ser TSI positiva y ver captación tiroidea se diagnostica la enfermedad de Graves-Basedow. Al disminuir la $T4_{libre}$ se ajusta el tratamiento de metimazol a 5 mg/12 h.

En un nuevo control un mes después, se le reduce la dosis del antitiroideo a 5 mg/24 h por haber disminuido la $T4_{libre}$ a 7,34 pmol/l. A consecuencia de la suspensión del tratamiento con metimazol aumentó el INR (6,2), el tiempo de protombina Quick (82,85 seg) y el ratio T. protombina Quick (2,23 seg), por tanto se tuvo que disminuir la dosis de acenocumarol. Actualmente la paciente se encuentra en estado eutiroideo, le persiste la fibrilación auricular y está pendiente de cardioversión eléctrica.

2. DISCUSIÓN

La FA es la arritmia cardiaca más frecuente en la práctica clínica que se caracteriza por la presencia de un ritmo cardiaco totalmente irregular, asociado a un amplio espectro de síntomas que van desde la situación totalmente asintomática hasta las situaciones de insuficiencia cardiaca. Los síntomas más frecuentes son palpitaciones de reposo y/o esfuerzo, disnea, dolor torácico o mareo-síncope. Nuestra paciente acude a urgencias con la clínica típica de la fibrilación auricular. Según la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología[1] en arritmias cardiacas la estrategia de tratamiento en la FA va a depender de la frecuencia de los paroxismos de taquicardia, de los desencadenantes de la arritmia, de los síntomas acompañantes y de la enfermedad subyacente. Los fármacos más comúnmente usados para prevenir el deterioro de la función cardiaca son digoxina, calcioantagonistas y ß-bloqueantes. La digoxina se utiliza como primera opción, fundamentalmente en la FA asociada a insuficiencia cardiaca. Al evaluar a nuestra paciente además de los signos de edema, se observan signos de insuficiencia tricuspídea y mitral en el ecocardiograma transtorácico. Por tanto para el control de la frecuencia ventricular durante la FA asociada a insuficiencia cardiaca se utilizará la digoxina, que es lo que recomiendan las guías[2]. La digoxina disminuirá la frecuencia cardiaca y la velocidad de conducción a nivel del nodo A-V, que es lo que nos interesa para el control de la FA y además ejercerá una acción inotropo positiva (aumentando la fuerza de contracción sin aumentar la demanda de miocárdica de oxígeno) efecto beneficioso para la insuficiencia cardiaca. Este fármaco suele producir un buen control de la frecuencia cardiaca en reposo pero no durante la actividad diaria, por ello se asocia a ß-bloqueantes o antagonistas del calcio. En este caso no se le pautó desde un inicio, pero a los tres meses de iniciar el tratamiento con digoxina y no mejorar la clínica (frecuencia cardiaca de 158 latidos/minuto) se decidió asociar un ß-bloqueante (atenolol).

Otro de los objetivos terapéuticos es la prevención de las complicaciones tromboembóli-

cas. Se sabe que entre un 15-20% de los pacientes con FA no reumática pueden sufrir un accidente cerebro-vascular agudo (ACVA). El elevado riesgo de ACVA asociado a la FA y el riesgo de hemorragias que conlleva la anticoagulación han generado controversias acerca de cuando está indicada la anticoagulación. El riesgo-beneficio de la anticoagulación crónica debe ser evaluado en cada paciente. Se recomienda un nivel de anticoagulación de un INR entre 2-3 en la FA no reumática y en pacientes sin un alto riesgo de hemorragia cerebral o que no sean ancianos. Según las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología[1], se consideran factores de riesgo tromboembólico en presencia de fibrilación auricular: edad superior a 75 años, insuficiencia cardiaca, depresión de la función ventricular (fracción de eyección <30%), hipertensión arterial no controlada médicamente, *diabetes mellitus,* trombo intracavitario, embolia previa (accidente cerebrovascular o embolia periférica), cardiopatía isquémica, tirotoxicosis, dilatación de la aurícula izquierda, valvulopatía reumática y prótesis valvulares mecánicas. Nuestra paciente tiene una FA no reumática con insuficiencia cardiaca, uno de los factores predisponentes de riesgo tromboembólico, por ello sopesando el beneficio-riesgo se le instaura anticoagulación crónica con acenocumarol[3].

El hipertiroidismo se define como una hiperproducción mantenida de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. Se sabe que la FA se produce con frecuencia, entre un 5-15%, en pacientes con hipertiroidismo y ésta puede ser el síntoma presente[4], por ello se recomienda realizar una determinación de la TSH en todos los pacientes que se les detecta FA. A nuestra paciente se le solicita una analítica rutinaria y se le detecta un incremento de las hormonas tiroideas: T4 y la TSH. Según las guías clínicas de la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE)[5] existen tres opciones de tratamiento reconocidas para el hipertiroidismo: cirugía, fármacos antitiroideos y yodo radioactivo. Los fármacos antitiroideos bloquean la síntesis de hormona tiroidea por la glándula tiroides, además pueden contribuir al control de la enfermedad de manera indirecta al actuar sobre el sistema inmunológico. Los pacientes candidatos al tratamiento con estos fármacos son pacientes con hipertiroidismo moderado o bocio pequeño, mujeres embarazadas con hipertiroidismo y pacientes de edad avanzada o con patología cardiaca en los que se recomienda alcanzar el estado eutiroideo con fármacos antes de realizar el tratamiento con yodo radioactivo. Por tanto nuestra paciente, que es cardiópata, cumple el perfil para comenzar el tratamiento con fármacos antitiroideos. En su caso se le prescribe el metimazol, que es el más utilizado en la práctica clínica. Es el metabolito activo del carbimazol y, dado que la conversión carbimazol a metimazol es virtualmente completa, se cree que sus efectos y dosis equivalentes son comparables. Tiene una mayor rapidez de acción y una vida media más larga que el propiltiouracilo, por lo que puede ser usado en una sola dosis diaria. Las dosis iniciales recomendadas dependen de la severidad del cuadro pudiendo variar entre 15-60 mg/24 h. El tratamiento antitiroideo puede administrarse mediante el régimen de bloqueo y reemplazo (en el que se usa una dosis más alta de fármaco para bloquear la producción hormonal con una dosis de reemplazo de tiroxina) o mediante el régimen de ajuste de dosis (en el que se reduce la dosis de fármaco según las concentraciones de tiroxina). Nuestra paciente siguió un régimen de ajuste de dosis durante 6 meses. Éste, según un meta-análisis[6], causa menos efectos adversos que el régimen de bloqueo y reemplazo (dosis altas) y es igualmente efectivo. Se sugiere una duración óptima del tratamiento para el régimen de ajuste de dosis de 12 a 18 meses, aunque en la práctica suele realizarse de 6 a 12 meses. El plan de atención farmacéutica puede observarse en la tabla 2.

El uso de terapia anticoagulante en pacientes hipertiroideos con fibrilación auricular es controvertido[7]. Hay que valorar el riesgo de hemorragia frente al riesgo de embolia. Debido a que la incidencia de eventos tromboembólicos en estos pacientes es similar a la de otras patologías de FA, la terapia anticoagulante se debe escoger, independientemente del estado hipertiroideo, en base a los factores de riesgo que se consideran en la guía de práctica clínica de cardiología anteriormente mencionada. Los pacientes con hipertiroidismo son particularmente sensibles a los efectos de los anticoagulantes orales, por tanto precisan dosis más bajas. En los pacientes hipertiroideos el catabolismo (destrucción) de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X) está incrementado[8,9], lo que tiende a aumentar los efectos de los anticoagulantes (éstos reducen la síntesis de los factores de coagulación). No disponemos de los controles del INR previos a la visita a la consulta externa de cardiología, por tanto no podemos ver si hubo que hacer un ajuste de la dosis por el hipertiroidismo. En cambio podemos observar que al introducir el tratamiento con antitiroideos, hubo que aumentar la dosis del anticoagulante. Los antitiroideos, al reducir el hipertiroidismo, disminuyen el metabolismo de los factores de coagulación y ello reduce los efectos de los anticoagulantes. Por otra parte, los pacientes anticoagulados y eutiroideos debido al tratamiento con antitiroideos pueden desarrollar hipoprotrombinemia si se suspenden éstos.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación para el hipertiroidismo del metimazol y para la FA de digoxina, acenocumarol y atenolol.	El **metimazol** está indicado en el tratamiento del hipertiroidismo incluyendo el tratamiento previo a la tiroidectomía o la radioterapia, recidivas después de la tiroidectomía y crisis tirotóxicas. Entre las indicaciones aprobadas de la **digoxina** figura el tratamiento de ciertas arritmias supraventriculares, especialmente aleteo y fibrilación auricular. El uso del **acenocumarol** figura dentro de las indicaciones aprobadas en ficha técnica: profilaxis del tromboembolismo asociado a fibrilación auricular crónica. El **atenolol** se utiliza en nuestro caso por respuesta inadecuada a glucósidos cardiacos en fibrilación auricular o aleteo auricular, tal y como figura entre una de las indicaciones en su ficha técnica.
Efectividad terapia	**Control de los síntomas clínicos y de la función tiroidea:** TSH (0,4-5,5 mul/l) y T4 (11,5-22,7 pmol/l). Monitorización farmacológica: digoxina. Monitorización del INR. Monitorización de la frecuencia cardiaca.	La efectividad del metimazol se verá reflejada en la reducción de los niveles de hormonas tiroideas (TSH Y T4) y en la resolución de los síntomas clínicos. La efectividad de la digoxina la podremos evaluar midiendo la frecuencia cardiaca y monitorizando las concentraciones plasmáticas. Se recomienda un INR de 2-3, por ello la efectividad terapéutica del acenocumarol nos la dará la monitorización estrecha del INR. La efectividad del atenolol nos la dará el control de la frecuencia cardiaca.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en pág siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Dosis	Las dosis de **metimazol** son de 10-40 mg/24 h divididos en 3-4 dosis. Al alcanzar el estado eutiroideo se debe reducir la dosis a una de mantenimiento: 5-15 mg/24 h.	Informar al prescriptor , proponiendo ajustes de dosis en función de los niveles de hormonas tiroideas.
	La dosis de inicio de la **digoxina** será de 0,25-0,75 mg/24 h durante una semana, seguidos de la dosis de mantenimiento adecuada en función de los *concentraciones plasmáticas*: 0,8-2 ng/ml.	Informar al prescriptor, proponiendo un ajuste de dosis, cuando las concentraciones plasmáticas se encuentren fuera de los rangos establecidos. Informar que los pacientes hipertiroideos tienen incrementado el volumen de distribución de la digoxina (disminuye la concentración sérica de digoxina), así como la tasa de filtración glomerular (aumenta el aclaramiento renal de digoxina). Por tanto estos pacientes requerirán dosis mayores de digoxina. Al alcanzar el estado eutiroideo debido al tratamiento con fármacos antitiroideos, se requiere una reducción de la dosis de digoxina.
	La dosis del **acenocumarol** debe ajustarse basándose en el valor del INR. El margen terapéutico que ha de alcanzarse se halla entre 2-3. Las dosis del atenolol en arritmias son de 50-100 mg/24 h.	Informar al prescriptor que en los pacientes hipertiroideos puede estar disminuida la fijación proteica del acenocumarol y por tanto aumentar el fármaco libre y su posible toxicidad.
Insuficiencia renal	Deberá modificarse la dosis de digoxina ya que es eliminado mayoritariamente (70-80%) con la orina de forma inalterada.	
Interacciones farmacológicas	**Metimazol:** Interacción con acenocumarol (se produce inhibición del efecto anticoagulante, y hay que tener en cuenta una potenciación del efecto anticoagulante al retirar el metimazol). Disminuye la absorción oral de la **digoxina,** por lo que se recomienda espaciar la toma de ambos fármacos. El **acenocumarol** interacciona con los suplementos vitamínicos de vitaminas A,D y E, y plantas medicinales.	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica.
Reacciones adversas reales o potenciales	**Metimazol:** vigilar síntomas de agranulocitosis tales como: infección, dolor de la garganta, úlceras bucales y fiebre. Aunque es una reacción adversa infrecuente, es muy grave y requiere la suspensión inmediata del fármaco. Suele aparecer durante los 2 primeros meses de tratamiento, y raramente después de l os 4 meses. Mayor riesgo en pacientes >40 años o con dosis >40 mg diarios. **Digoxina:** anorexia, náuseas, vómitos, astenia (cansancio o debilidad inhabitual), visión borrosa o amarillenta, erupciones cutáneas o depresión mental. La hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipercalcemia incrementan la actividad digitálica, por tanto para decidir si la toxicidad es debida a la digoxina se deberá tener en cuenta los niveles de potasio. En estos casos no se debe hacer un ajuste de la dosis de digoxina, sino que se debe asociar suplementos de potasio (40-80 mEq de potasio) o alimentos ricos en potasio (plátanos, cítricos…) para revertir la hipopotasemia. **Acenocumarol:** hematomas sin causa aparente, sangrado de encías, nasal o vaginal o flujo menstrual excesivo. **Atenolol:** mareo, fatiga.	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Administración	**Metimazol:** se puede tomar con o sin alimentos, pero siempre a la misma hora del día. Espaciar la toma respecto a la digoxina. **Digoxina:** tomar por las mañanas y evitar tomarlo con alimentos ricos en fibra ya que puede disminuir la absorción del fármaco. **Acenocumarol:** tomar con alimentos para disminuir la intolerancia gástrica y siempre a la misma hora del día, preferiblemente hacia las 19-20 h. **Atenolol:** tomar por las mañanas preferiblemente en ayunas, ya que los alimentos retrasan y disminuyen la absorción.	Información al paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento.	Información al paciente.
Soporte nutricional	Se ha demostrado en distintos estudios que pequeños incrementos de yodo en la dieta pueden desencadenar un nuevo episodio de hipertiroidismo en pacientes en situación eutiroidea[10]. Los alimentos ricos en vitamina K pueden disminuir el efecto del acenocumarol.	Recomendar evitar los suplementos de yodo (sal yodada). Recomendar evitar cambios dietéticos importantes, especialmente con los alimentos ricos en vitamina K (col, brócoli, vegetales de hoja verde, castañas, hígado, cebollas, aceites vegetales…).

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Almendral J, Marín E, Medina O *et al*. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardiacas. Rev Esp Cardiol. 2001; 54(3):307-67.

2. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. Lancet. 2007; 370(9586):604-18.

3. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. BMJ. 2001; 322(7282):321-6.

4. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001; 344(7):501-9.

5. American Association of Clinical Endocrinologist. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract. 2002; 8(6):457-69.

6. Abraham P, Avenell A, Watson WA *et al*. Fármacos antitiroideos para el tratamiento del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2006. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com.*

7. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP *et al.* Tyroid diseases and cerebrovascular disease. Stroke. 2005; 36:2302-10.

8. Chute JP, Ryan CP, Sladek G *et al.* Exacerbation of warfarin-induced anticoagulation by hyperthyroidism. Endocr Pract. 1997; 3(2):77-9.

9. Ansell J, Hirsh J, Poller L *et al.* The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126(3 Suppl):2042335.

10. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. Thyroid. 2001; 11(5):493-500.

Área II
Enfermedades Respiratorias

Fibrosis quística en pediatría

Aurora Fernández Polo y Eva Hernández Lorente.
Coordinadora: Mª Rosa Gómez Domingo.

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Niño de 7 años de edad afecto de fibrosis quística (FQ) que ingresa por exacerbación pulmonar, a pesar de estar en tratamiento profiláctico antibiótico domiciliario con ceftazidima endovenosa, itraconazol oral y anfotericina B liposomal inhalada.

Antecedentes

Paciente nacido por parto eutócico después de un embarazo normal, con un peso al nacer de 3,2 kg, sin antecedentes familiares de interés. Al mes de vida presenta un cuadro de gastroenteritis de repetición y estancamiento pondoestatural (desviación del percentil habitual). A los 6 meses de edad, tras un ingreso por un nuevo cuadro de diarrea de días de evolución con aumento de las transaminasas, es diagnosticado de FQ mediante el test del sudor. El estudio genético del paciente confirma la mutación DF508/DF508 homocigótica del gen CFTR.

Antecedentes digestivos y nutricionales

Desde el diagnóstico de FQ, al paciente se le objetivó insuficiencia pancreática y elevación de las transaminasas.

Desde los 4 años de edad, tras observarse pérdidas de peso en revisiones sucesivas y alteración del peso/talla, el paciente requiere suplementos nutricionales.

Antecedentes respiratorios

A los tres años de edad presentó bronquitis de repetición con cultivo de esputo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* (sensible a aminoglicósidos, cefalosporinas y quinolonas según antibiograma) que requirió ingreso hospitalario para realizar tratamiento antibiótico endovenoso con ceftazidima y amikacina. Al alta hospitalaria el paciente mantuvo el tratamiento con antibióticos endovenosos hasta completar las tres semanas de tratamiento, y posteriormente siguió con tobramicina inhalada cada 12 h, negativizándose los cultivos de esputo por *Pseudomonas aeruginosa*.

Al cabo de un año, precisó un nuevo ingreso hospitalario por una neumonía con reaparición de cultivos de esputo positivos para *Pseudomonas aeruginosa* (sensible a aminoglicósidos, cefalosporinas y quinolonas según antibiograma) y realizó nuevamente tratamiento antibiótico endovenoso con ceftazidima y amikacina.

A los seis meses del alta hospitalaria, presentó dificultad respiratoria y tos con sibilancias, por lo que se realizó un cultivo de esputo, siendo positivo para *Pseudomonas* y *Aspergillus* sp. Analíticamente se detectaron niveles altos de IgE sérica totales y de IgE específicas para *Aspergillus fumigatus,* por lo que se le diagnosticó una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Se inició tratamiento con corticoides orales, mejorando la clínica respiratoria.

A los 10 meses de tratamiento con corticoides orales se añadió itraconazol oral, debido a que el paciente seguía con clínica respiratoria, cultivos positivos por *Aspergillus fumigatus* y niveles séricos elevados de IgE totales e IgE específicas para *Aspergillus fumigatus*. Transcurridos 5 meses con el tratamiento anterior se prescribió anfotericina B liposomal inhalada (inh.), porque se mantenía la clínica respiratoria, los cultivos positivos para *Aspergillus fumigatus* y las IgE totales e IgE específicas elevadas.

Evolución clínica del caso

Actualmente presenta niveles de α amilasa pancreática de 5 UI/l (valores de referencia en pediatría 8-53 UI/l) con una disminución del tamaño pancreático, observado por TAC, que requiere tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas por vía oral (vo.) y elevación de las transaminasas, que requiere tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

El paciente realiza una deposición diaria muy voluminosa que presenta una composición característica de los pacientes afectos de fibrosis quística (tabla 1), según el método *"Fecal Near Infra-Red Absortion"*.

	Valores del paciente	Valores normales
Grasa	9,53%	<5%
Agua	69,44%	80-85%
Nitrógeno	2,15%	<1,81%
Almidón	0%	0,4%
Azúcar	1,7%	<3,5%

Tabla 1. Análisis de heces.

Además, el paciente requiere suplementos dietéticos orales hiperproteicos, suplementos vitamínicos (10 gotas/24 h) y tratamiento con vitamina E 200 UI/24 h vo., debido a que presenta niveles bajos de tocoferol pero normales de retinol.

A nivel pulmonar, aparece un nuevo deterioro clínico a pesar de estar en tratamiento domiciliario con corticoides orales, antibióticos endovenosos (ceftazidima y amikacina), itraconazol vo. y anfotericina B liposomal inh.

En el TAC se observan engrosamientos peribronquiales bilaterales y bronquiectasias. También se observan imágenes compatibles con mucoviscidosis secundarias a la ABPA. Se mantiene el cultivo de esputo positivo para hongos filamentosos (*Aspergillus* sp.) y niveles séricos elevados de IgE totales e IgE específicas para *Aspergillus fumigatus*.

Debido a este nuevo empeoramiento clínico, se decide cambiar el tratamiento antifúngico sistémico a voriconazol vo. y se mantiene el tratamiento antifúngico inh. (anfotericina B liposomal), broncodilatador (salbutamol nebulizado) y mucolítico (DNAsa inh.).

A los 8 días de tratamiento con voriconazol vo., el paciente queda afebril, mejorando la tos y el estado general y es dado de alta con terapia fisiorespiratoria y tratamiento farmacológico (tabla 2). Se le programa consulta para control de la función respiratoria y tolerancia de la medicación ambulatoria adaptada a su peso actual (tabla 3).

Toda la medicación prescrita es dispensada en el Servicio de Farmacia del hospital.

	ANTECEDENTES						EPISODIO ACTUAL
EDAD PACIENTE APROXIMADA	4 años	5 años		6 años		7 años	
FECHA	Tres semanas	12 meses	Tres semanas	10 meses	5 meses	1 mes	Una semana
FÁRMACO	Ceftazidima 150 mg/kg/24 h iv. Amikacina 30 mg/kg/24 h iv.		Ceftazidima 150 mg/kg/24 h iv. Amikacina 30 mg/kg/24 h iv.			Ceftazidima 150 mg/kg/24 h iv. Amikacina 30 mg/kg/24 h iv.	
		Tobramicina 80 mg/12 h ihn.					
				Prednisona 2 mg/kg/24 h			Metilprednisolona 10 mg/24 h iv.
					Itraconazol 10 mg/kg/24 h vo.		
						Anfotericina B liposomal 24 mg/48 h ihn.	
							Voriconazol 4 mg/kg/12 h vo.
CULTIVOS DE ESPUTO	*Pseudomonas aeruginosa*	negativos	*Pseudomonas aeruginosa*	*Pseudomonas aeruginosa; Aspergillus sp.*	*Pseudomonas aeruginosa; Aspergillus sp.*	*Pseudomonas aeruginosa; Aspergillus sp.*	*Pseudomonas aeruginosa; Aspergillus sp.*
IgE SÉRICA TOTAL				303 U/ml	177 U/ml	80 U/ml	567 U/ml
IgE SÉRICA ESPECÍFICA ASPERGILLUS FUMIGATUSA				8 KU/l	3,64 KU/l	2,71 KU/l	9,81KU/l
a: valores de referencia IgE específicos de aspergillus Clase 0: < 0,35 KU/l; Clase 1: 0,35 – 0,70 KU/l; Clase 2: 0,70 – 3,50 KU/l; Clase 3: 3,50 – 17,5 KU/l; Clase 4: 17,5 - 50 KU/l ; Clase 5: 50 - 100 KU/l; Clase 6: >100 KU/l)							

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica.

TRATAMIENTO AMBULATORIO	POSOLOGÍA	POSOLOGÍA RECOMENDADA EN PEDIATRÍA (edad 7 años)	CONSEJOS DE ADMINISTRACIÓN
Tratamiento inhalado			
Salbutamol nebulizado	3,5 mg/8 h	0,15-0,25 mg/kg cada 4-8 h	Introducir 3,5 ml de salbutamol y 2 ml de API en la cámara de nebulización. Administrar antes de anfotericina B.
Anfotericina B liposomal	24 mg/6 ml a días alternos	24 mg/6 ml cada 48 h	Introducir los 6 ml de anfotericina B liposomal en la cámara de nebulización. Conservar en el frigorífico y protegido de la luz.
DNAsa	2,5 mg/24 h	2,5 mg/24 h	No diluir las ampollas ni mezclarlas con otros medicamentos en la misma cámara de nebulización.
Tratamiento endovenoso			
Amikacina	400 mg/24 h	15-30 mg/kg/24 h	Extraer con la jeringa 1,6 ml de líquido del vial e introducirlos en el frasco de 100 ml de SF. Colocar el equipo de infusión y administrar todo el volumen durante un tiempo aproximado de 30-60 min.
Ceftazidima	1 g/8 h	100-150 mg/kg/24 h	Reconstituir el polvo con los 10 ml de disolvente que lo acompaña. Mover suavemente para que se disuelva el fármaco, y con una jeringa extraer todo el líquido del vial e introducirlos en el frasco de 100 ml de SF. Colocar el equipo de infusión y administrar todo el volumen durante un tiempo aproximado de 1 h.
Tratamiento oral			
Voriconazol suspensión	80 mg/12 h	4 mg/kg cada 12 h	Una vez reconstituida la solución, conservar en el frigorífico. Antes de su utilización, debe agitarse el frasco.
Metilprednisolona	10 mg/12 h	0,5–1,7 mg/kg/24 h	Administrar junto con alimentos para reducir las molestias gastrointestinales.
Enzimas pancreáticos	14 cápsulas/24 h, repartidas en cinco tomas con las comidas	400-500 UI/kg/comida	Las cápsulas deben tomarse enteras, sin masticar ni triturar, con abundante líquido, durante las comidas. Si le resulta difícil tomar la cápsula, puede abrirla y mezclar su contenido con comida blanda.
Carbonato cálcico	800 mg/24 h (calcio elemental)	800 mg/24 h (calcio elemental)	Administrar después de las comidas.
Vitamina E	300 UI/24 h	100-400 UI/24 h	Ingerir enteras, sin masticar, durante o después de las comidas.
Solución polivitamínica	10 gotas/24 h	10-15 gotas/24 h	Se pueden administrar disueltas en un vaso de agua.
Ácido ursodesoxicólico	150 mg/12 h	20-30 mg/kg/24 h	Ingerir las cápsulas enteras, sin masticar, con un poco de líquido.

Tabla 3. Medicación ambulatoria (dosis según peso actual del paciente de 20 kg).

2. DISCUSIÓN

La FQ se manifiesta en la infancia con alteraciones gastrointestinales y nutricionales, enfermedad respiratoria y síndrome por pérdidas de sal (alcalosis metabólica crónica y pérdida aguda de sal).

Patología respiratoria

La alteración en la secreción de moco es la causa de la clínica respiratoria de los pacientes de FQ, produciéndose bronquiectasias, infiltrados pulmonares, atelectasias e hiperinsuflación, con tos, expectoración crónica y obstrucción de las vías aéreas.

El objetivo del tratamiento es minimizar el número de exacerbaciones respiratorias y conservar el máximo tiempo posible la funcionalidad respiratoria. Para ello es necesario controlar la clínica respiratoria y facilitar el drenaje de las secreciones y del moco mediante técnicas de fisioterapia, ayudas mecánicas y farmacológicas[1].

En los primeros episodios en los que el paciente presentó una colonización/infección aguda (primer cultivo positivo) por *Pseudomonas aeruginosa* y exacerbación pulmonar grave, el tratamiento antibiótico administrado al paciente (ceftazidima y amikacina vía endovenosa durante 3 semanas) es el contemplado por las recomendaciones actuales[1,2], por su poder bacteriostático y el efecto sinérgico de las cefalosporina y aminoglicósidos frente a Pseudomonas. La mejora de la función respiratoria del paciente permitió finalizar el tratamiento endovenoso a nivel domiciliario. Un estudio donde se evalúan las ventajas e inconvenientes de la realización del tratamiento antibiótico endovenoso domiciliario han mostrado una mejora de la calidad de vida del paciente, una disminución del riesgo de infección nosocomial y de los costes. Por el contrario, los pacientes que realizan todo el tratamiento en el hospital, presentan una mejoría superior de la función respiratoria[3].

Al finalizar todo el tratamiento antibiótico sistémico y recuperar la función basal, la administración con tobramicina inh. (80 mg cada 12 h, sin ciclos alternos) es el tratamiento de elección para los pacientes menores de 6 años, ya que es el más eficaz en la disminución del recuento de *Pseudomonas* en el esputo y en la mejora de la función pulmonar. Otro tratamiento que también ha demostrado ser eficaz en caso de colonización/infección crónica por *Pseudomonas* es la colistina inh. (1-3 millones de unidades cada 12 h), pudiéndose combinar con ciprofloxacino vo.[1,2]. Cuando el paciente presenta episodios de exacerbación pulmonar el tratamiento antibiótico inh. debe combinarse con tratamiento endovenoso durante 3 semanas[1,2]. La administración de broncodilatadores y fisioterapia respiratoria antes de la administración de los antibióticos inh., mejora la permeabilidad de las vías aéreas a los mismos. Otros tratamientos adyuvantes, como la administración de mucolíticos (N-acetilcisteína) o la desoxirribonucleasa recombinante tipo I rhDNasa/Dornasa a son utilizados para la mejora de la función pulmonar y la disminución de las exacerbaciones, aunque su eficacia terapéutica es algo controvertida[4].

Aparte de la colonización bacteriana del tracto respiratorio, el paciente presentó episodios de exacerbación respiratoria por ABPA. La ABPA es una reacción alérgica a la colonización pulmonar por *Aspergillus fumigatus*. La clínica respiratoria es inespecífica (tos, sibilancias, infiltrados pulmonares y deterioro de la función respiratoria) y no mejora con el tratamiento antibiótico ni broncodilatador. El diagnóstico se realiza mediante el test cutáneo para *Aspergillus fumigatus* y la detección de niveles séricos de IgE totales e IgE específicas para *Aspergillus fumigatus*. El tratamiento de elección inicial de la ABPA es la administración de corticoides orales durante 3-6 meses. Debido a la poca respuesta

del paciente al tratamiento corticoideo se añadió un antifúngico vo. (itraconazol) con el objetivo de reducir o eliminar la colonización fúngica, mejorar el control de la sintomatología respiratoria y disminuir la dosis de corticoides a administrar[4,5]. La eficacia de la utilización de los azoles para el tratamiento de ABPA que no responde a los corticoides orales es aún algo controvertida, pero puede aportar una mejora de la sintomatología respiratoria. En estos estudios también se destaca la posibilidad de añadir al tratamiento anfotericina B inh.[5]

La bibliografía publicada referente a la utilización de anfotericina B inhalada para la profilaxis de infección fúngica invasiva es muy heterogénea, tanto por los que refiere a las pautas posológicas utilizada como a la patología de base de los pacientes (fibrosis quística, trasplante de pulmón y pacientes hematológicos), incluso en algún estudio no se especifica el tipo de anfotericina B utilizada. La mayoría de estudios en el que se ha evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento antifúngico inh. con anfotericiona B en la colonización bronquial por *Aspergillus*, ya sea en pacientes con fibrosis quística como en pacientes con trasplante de pulmón o pacientes hematológicos, se han realizado con anfotericina B desoxicolato. A raíz de problemas en el suministro de la especialidad de anfotericina B desoxicolato en el año 2003 y la heterogenicidad de la bibliografía disponible, se empezó a utilizar anfotericina B liposomal, según los datos publicados en un estudio de farmacocinética, seguridad y eficacia de anfotericina B liosomal en pacientes adultos trasplantados de pulmón[6]. En este estudio se detectaron concentraciones significativas en el lavado broncoalveolar dos semanas después de la administración de anfotericina B liposomal, sin detección de concentraciones plasmáticas y no se diagnosticó ningún episodio de infección fúngica invasiva durante el periodo de estudio.

El cambio de tratamiento inh. de anfotericina B desoxicolato (6 mg/8 h) a liposomal (24 mg/48 h) supone un aumento significativo del coste del tratamiento, siendo en la actualidad de 70 €/mes si se realiza el tratamiento con anfotericina desoxicolato y de 975 €/mes si se realiza con anfotericina B liposomal. Los argumentos para la prescripción de anfotericina B liposomal inh. en la práctica clínica habitual en los pacientes con FQ con ABPA son la buena eficacia y tolerabilidad del tratamiento y la simplificación de la pauta posológica respecto a la anfotericina B desoxicolato, a pesar del aumento tan significativo del coste.

Al inicio del tratamiento con corticoides orales, itraconazol oral y anfotericina liposomal inhalada, el paciente mejoró la clínica respiratoria, pero presentó una nueva exacerbación respiratoria (con niveles altos de IgE específicas para *Aspergillus* y niveles elevados de IgE totales en sangre, con cultivos de esputo positivos para *Aspergillus*) y se valoró cambiar el tratamiento antifúngico vo. a voriconazol. Esta estrategia terapéutica en ningún caso está considerada de primera elección, pero puede ser una alternativa efectiva en pacientes con ABPA refractarios a los tratamientos previos establecidos[7].

Un efecto adverso habitual derivado de la terapia corticoidea prolongada para la ABPA es la disminución de la mineralización ósea pudiendo desarrollar osteoporosis en edades muy tempranas de la infancia. Se recomienda que todos los niños afectos de FQ se sometan a una valoración de la densidad mineral ósea lo más pronto posible con el objetivo de instaurar el tratamiento preventivo si se detecta cualquier alteración[8]. Al paciente se le objetivó hipodensidad ósea calculada en vértebras L2-L4 y por este motivo se le administra suplementos orales de calcio y vitamina D.

Patología digestiva y nutricional

La insuficiencia pancreática exocrina, el grado de afectación hepática, la presencia de

alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes y el estado funcional del intestino son los principales factores a tener en cuenta para el cálculo de las necesidades alimentarias del paciente con FQ.

El paciente presenta insuficiencia pancreática exocrina, complicación frecuente en los pacientes con FQ, que se caracteriza por una disminución de la liberación de enzimas exocrinas del páncreas y del pH alcalino duodenal, provocando malabsorción y aumento de las pérdidas de nutrientes por las heces. El diagnóstico y seguimiento de la malabsorción en el paciente se determinó analíticamente mediante la valoración de la composición de las heces, observándose niveles altos de lípidos (esteatorrea), nitrógeno y almidón (tabla 1). Con el objetivo de disminuir las pérdidas de nutrientes (como consecuencia de la insuficiencia pancreática exocrina) se administran enzimas pancreáticas junto con las comidas. También presenta déficit de vitaminas liposolubles, por lo que es necesario realizar periódicamente una analítica completa. En el caso de que se detecte alteración de algún parámetro, se inicia tratamiento con suplementos específicos vo. (vitamina E, vitamina A, vitamina D, vitamina K o complejos polivitamínicos) y nutrición enteral[9].

Por otra parte, el paciente padece una hepatopatía grave. Los pacientes con FQ inicialmente presentan colestasis, que puede evolucionar a lo largo del tiempo a litiasis y posteriormente a cirrosis hepática. La disminución de la secreción de ácidos biliares también se ha relacionado con el aumento de las pérdidas por malabsorción, principalmente de lípidos y proteínas, debido a que se precisan sales biliares para conseguir una adecuada concentración miscelar crítica para la correcta absorción de éstos. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico en estos enfermos tiene como objetivo principal mejorar el flujo biliar para prevenir la evolución a enfermedad hepática grave y la cirrosis[10].

Dispensación en el Servicio de Farmacia del hospital

El Servicio de Farmacia del hospital, junto con la unidad de Fibrosis Quística, es responsable de la preparación y dispensación de toda la medicación y material sanitario necesario, y de enseñar, tanto al paciente como a sus familiares, la correcta conservación, manipulación y administración de la medicación. En este sentido el Servicio de Farmacia realiza trípticos explicativos para la correcta manipulación de la medicación dispensada a nivel ambulatorio (fig 1). También es fundamental detectar la aparición de efectos adversos o intolerancias al tratamiento, y garantizar el cumplimiento del mismo. Para ello es imprescindible una buena coordinación del equipo multidisciplinar formado por médicos, enfermeras, farmacéuticos, médicos de atención primaria y trabajadores sociales, tal y como se refleja en el plan de atención farmacéutica detallado en la tabla 4.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar el tratamiento de: - Infección aguda por *pseudomonas aeruginosa*. - Colonización por *pseudomonas aeruginosa*. - Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).	- El tratamiento de elección para la infección aguda por *pseudomonas aeruginosa* es ceftazidima + amikacina iv. - El tratamiento de elección para la colonización por *pseudomonas aeruginosa* es la tobramicina inh. o la colistina inh. - El tratamiento para la ABPA son los corticoides, y en caso de que no sean suficientes se añadirán antifúngicos.
Tratamiento coadyuvante	Revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento para tratar la sintomatología digestiva y tratamiento para mejorar la sintomatología respiratoria.	- Para el tratamiento de la sintomatología digestiva, el paciente recibe enzimas pancreáticas, suplementos vitamínicos, ácido ursodesoxicólico y carbonato cálcico. - Para mejorar la sintomatología respiratoria el paciente recibe salbutamol inh. y DNAsa.
Efectividad terapia	El itraconazol oral no mostró efectividad ya que el paciente continuó con niveles altos de IgE y cultivos positivos para *aspergillus sp.*	Cambio de tratamiento antifúngico a voriconazol oral.
Duración del tratamiento	- El tratamiento con los antibióticos iv. finalizará cuando los cultivos frente a *P. aeruginosa* se negativicen. - El tratamiento con corticoides y antifúngicos vo. finalizará cuando disminuyan los niveles de IgE y se negativice el esputo frente a aspergillus sp. - El tratamiento con suplementos vitamínicos, enzimas pancreáticas y broncodilatadores es un tratamiento crónico.	
Dosis	Al tratarse de un paciente pediátrico, hay que ajustar la dosis en función de peso (tabla 2).	Tener en cuenta que hay que monitorizar los niveles de amikacina.
Interacciones farmacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas.	Las interacciones farmacológicas, con los fármacos que toma el paciente, son de riesgo moderado o sin riesgo alguno, por lo que no es necesario realizar ningún cambio.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar signos de hepatotoxicidad por el voriconazol (elevacion de las transaminasas) y ototoxicidad por la amikacina (pérdida audición bilateral y tinnitus), principalmente.	Informar al prescriptor sobre las posibles reacciones adversas.
Administración y adherencia al tratamiento	Tabla 2	Información a enfermería. Información al alta del paciente.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica.

Vall d'Hebron
Hospital Materno-Infantil
Servei de Farmàcia

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 31 17
Fax 93 489 31 15

INFO-FQ-27

Actualitzat: 13-11-2006

ADMINISTRACIÓN DE AMBISOME® POR VÍA INHALADA 3 veces por semana

Dosis: 24 mg (= 6 ml) 3 veces por semana.

Medicación / material necesario para 2 semanas:

- 3 viales de Ambisome®
- 6 Miniplasco agua estéril para inyección (API) 10 mL
- 3 jeringas de 20 mL
- 6 jeringas de 10 mL
- 9 agujas
- 6 filtros especiales de 5 μm

- **Conservación:** el vial de Ambisome® sin reconstituir debe conservarse en NEVERA.
- **Preparación/reconstitución del vial de Ambisome®.**
  - Lávese las manos,
  - desinfecte con alcohol el tapón del vial de Ambisome®,
  - junte una aguja nueva a una jeringa nueva de 20 mL y cargue 12 mL de API.
  - adicione los 12 mL de API al vial de Ambisome®,
  - agite el vial de forma vigorosa, durante un mínimo de 30 segundos, hasta dispersar completamente el polvo del vial.

Este vial de Ambisome® reconstituido servirá para **dos dosis**: una para administrar una vez reconstituido el vial y otra para la siguiente administración (que se conserva en nevera).

El vial reconstituido es estable 1 semana **conservado en NEVERA**.

- **Administración de Ambisome® por vía inhalada.**
  - **Después de la preparación/reconstitución de un vial nuevo:**
    - utilizando una aguja nueva y una nueva jeringa de 10 ml, extraiga 6,5 mL del contenido del vial de Ambisome®,
    - retire la aguja y conecte la jeringa al filtro de 5 μm,
    - pase el contenido de la jeringa al nebulizador a través del filtro,
    - nebulice.
  - **A partir del vial, conservado en NEVERA, que ya estaba reconstituido:**
    - Lávese las manos,
    - desinfecte con alcohol el tapón del vial de Ambisome® que contiene ya el polvo disperso,
    - utilizando una aguja y una jeringa de 10 ml, extraiga 6,5 mL del contenido del vial de Ambisome® (el vial quedará vacío).
    - retire la aguja y conecte la jeringa al filtro de 5 μm,
    - pase el contenido de la jeringa al nebulizador a través del filtro,
    - nebulice.

Figura1. Tríptico informativo para la correcta manipulación de la medicación realizado por el Servicio de Farmacia.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Cantón R, Cobos N, de Gracia J *et al*. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2005; 41(S1):1-25.

2. Wood DM, Smyth AR. Estrategias con antibióticos para la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* en personas con fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007. Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:*http://www. update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: Jonh Wiley & Sons, Ltd.).

3. Salcedo A, Girón RM, Beltrán B *et al*. Consensus conference: home intravenous antibiotic treatment for cystic fibrosis. The Sira Carrasco Foundation. 26 April 2002. Arch Bronconeumol. 2003; 39(10):469-75.

4. Máiza L, Baranda F, Coll R *et al*. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2001; 37:316-24.

5. Elphick H, Southern K. Tratamientos antimicóticos para la aspergilosis broncopulmonar alérgica en personas con fibrosis quística. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:*http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: Jonh Wiley & Sons, Ltd.).

6. Monforte V, Gavalda J, Roman A *et al*. Pharmacokinetics and efficay of nebulized Ambisome (n-Amb) in lung trasplantation. Heart Lung Trasplant. 2005; 24(2S).

7. Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R *et al*. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2005; 4(4): 215-20.

8. Ujhelyi R, Treszl A, Vásárhelyi B *et al*. Bone Mineral Density and Bone Acquisition in Children and Young Adults with Cystic Fibrosis: A Follow-up Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 38(4):401-6.

9. Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24(1): CD000406.

10. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ácido ursodesoxicólico para la enfermedad hepática realcionada con la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007. Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library. 2007 Issue 1. Chichester, UK: Jonh Wiley & Sons, Ltd.).

Episodio de asma agudo en paciente pediátrico diabético

Elena Navas Armero e Inés Saavedra García.
Coordinador: Francisco José Hidalgo Correas.

Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes

Paciente de 17 años de edad diagnosticada de *diabetes mellitus* insulino-dependiente (DMID) y de asma grave, actualmente en tratamiento.

Antecedentes asmáticos

Desde el primer año de vida sufre episodios de bronquitis asmática y alergia a ciertos alimentos (huevo y pescado). A los 8 años es diagnosticada de asma grave, con crisis asmáticas quincenales que inicia con estornudos, congestión nasal, rinorrea y dificultad respiratoria con sibilancias. Se le realiza una espirometría con un resultado basal de flujo espiratorio máximo (FEM 50%) del 75% y tras la prueba de broncodilatación un 101% (en el domicilio los valores eran del 40%). En la actualidad la espirometría presentaba valores normales con test de broncodilatación negativo. También se le realizan pruebas cutáneas obteniéndose resultados positivos para alternaria, cladosporium, gramínea, olivo y epitelio de perro, gato y caballo.

Antecedentes diabéticos

A la edad de 12 años, tras un episodio hiperglucémico, se le realiza un test de sobrecarga oral de glucosa con 75 g, obteniéndose valores iniciales de 118 mg/dl, y de 279 mg/dl a las 2 h, con hemoglobina glicosilada (HbG) del 5,8%. Presenta glucemias posprandiales por encima de 200 mg/dl sin cetonuria, con anticuerpos antiislote positivo (ICA positivo), por lo que se diagnostica *diabetes mellitus* tipo 1 (DM tipo 1) de etiología autoinmune. Inicia tratamiento con insulina, manteniendo glucemias controladas y concentraciones de HbG normales (5%-6%), excepto en los 2 últimos años, en los que se incrementa a valores del 7,7%.

Otros antecedentes de interés

En seguimiento por poliquistosis renal (con aclaramiento de creatinina de 55-65 ml/min/1,73 m^2) que se trató con carbonato cálcico (500 mg/8 h) y vitamina D_3 (calcitriol 0,25 mg 3 veces por semana) hasta normalización de la función renal. Posteriormente debido a episodios de hipertensión arterial es tratada con losartán 25 mg/24 h.

Historia farmacoterapéutica

En la tabla 1 se refleja la historia farmacoterapéutica del proceso asmático de la paciente: desde la infancia está en tratamiento con corticoides inhalados, salmeterol y terbutalina con buen control.

Al cabo de 7 años sufre una reagudización, por lo que se añade al tratamiento un antagonista de leucotrienos (montelukast 10 mg/24 h) y se incrementan los corticoides para luego disminuirlos en la fase crónica.

Por empeoramiento de la tos y dificultad de respiración con el ejercicio se introduce cetirizina (antihistamínico H_1). Posteriormente hay un incremento de nuevo en la dosis de corticoides (de 500 a 1.000 µg/24 h), así como la necesidad de utilizar diariamente $ß_2$-agonista selectivo de acción corta, por incremento del número de exacerbaciones asmáticas.

Para el control de las concentraciones de glucosa inició tratamiento con insulina de acción intermedia e insulina rápida. Actualmente utiliza insulina de acción lenta (insulina glargina) e insulinas de acción rápida.

	MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	+ 3 AÑOS	+ 4 AÑOS	+ 2 MESES	+ 3 MESES	ANTES DEL EPISODIO
Corticoide inhalado	Budesonida 800 µg/24 h	Fluticasona 400 µg/24 h	Fluticasona 600 µg/24 h durante 2 m	Fluticasona 400 µg/24 h	Fluticasona 500 µg/24 h	Fluticasona 1.000 µg/24 h
ß2-agonista selectivo de acción larga	Salmeterol 50 µg/24 h	Salmeterol 50 µg/24 h	Salmeterol 50 µg/24 h	Salmeterol 50 µg/24 h	Salmeterol 100 µg/24 h	Salmeterol 100 µg/24 h
ß2-agonista selectivo de acción corta	Terbutalina 500 µg/24 h si precisa	Terbutalina 500 µg/24 h si precisa	Terbutalina 500 µg/24 h si precisa	Terbutalina 500 µg/24 h si precisa	Terbutalina 500 µg/24 h si precisa	Terbutalina 500 µg/24 h (precisándolo a diario)
Inhibidores de los leukotrienos			Montelukast 10 mg/24 h	Montelukast 10 mg/24 h	Montelukast 10 mg/24 h	Montelukast 10 mg/24 h
Anti H1				Cetirizina	Cetirizina	Cetirizina

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica de la patología asmática de la paciente.

Motivo del ingreso

Unos meses después del último cambio de tratamiento, la paciente sufre una exacerbación asmática moderada-grave, requiriendo ingreso hospitalario por disnea, ansiedad y disartria, que no cede con altas dosis de salbutamol en aerosol (800 µg que se repiten a los 20 min).

Evolución clínica

En urgencias se objetiva fiebre, taquicardia (frecuencia cardiaca de 130 pulsaciones por minuto), con pico máximo de flujo espiratorio (PEF) del 55% y una saturación de O_2 (Sat O_2) del 90%. Se inicia oxigenoterapia con gafas nasales a 3 litros por minuto (lpm) y se le administra una tercera dosis de salbutamol 0,5 ml (2,5 mg) junto con bromuro de ipratropio 0,5 mg en nebulización. Al no conseguir una mejoría sostenida con el $ß_2$-agonista se prescribe tratamiento corticoide por vía intravenosa (iv.) (metilprednisolona 40 mg cada 12 h). Para la fiebre se administró ibuprofeno y para el tratamiento de la ansiedad lorazepam 1 mg (tabla 2).

Una vez hospitalizada en pediatría se inicia terapia secuencial con corticoides orales (vo.): prednisona 60 mg/24 h durante 5 días, manteniendo el resto del tratamiento. Tres días después,

ante la estabilización clínica de la paciente, se suspenden los aerosoles en nebulización y se administran en dispositivo de aerosol presurizado, se retira el oxigeno (con saturación basal del 98%), y se van reduciendo la dosis de corticoides orales para reintroducir los corticoides inhalados (inh).

Durante el ingreso la paciente presenta un control irregular de su glucemia, por lo que se aumenta la dosis matutina de insulina rápida y se realiza un ajuste en la dieta.

Ante la mejoría de la paciente se decide el alta en el que se indicó tratamiento con: budesonida 320 µg/24 h, formoterol turbuhaler 9 µg/24 h, ebastina 10 mg/24 h, losartan 25 mg/24 h e insulina glargina.

	DOMICILIO	URGENCIAS	INGRESO EN PLANTA	INGRESO EN PLANTA	TRATAMIENTO AL ALTA
β2-agonista selectivo de acción corta	Salbutamol 800 µg (2 dosis) en aerosol.	Salbutamol 2,5 mg en nebulización.	Salbutamol 2,5 mg en nebulización.	Salbutamol 200 µg/6 h en aerosol.	Salbutamol 200 µg en aerosol si precisa.
Anticolinérgicos		Bromuro de ipratropio 0,5 mg en nebulización.	Bromuro de ipratropio 0,5 mg en nebulización.	Bromuro de ipratropio 40 µg/6 h en aerosol.	
Corticoides		Metilprednisona 40 mg/12 h iv.	Prednisona 60 mg/24 h vo.	Prednisona 60 mg/24 h vo.	Budesonida 320 µg/24 h en polvo seco. Inhalación.
AINEs		Ibuprofeno vo.			
Benzodiazepina		Lorazepam vo.			
β2-agonista selectivo de acción larga					Formoterol 9 µg/24 h en polvo seco. Inhalación.
Anti H1					Ebastina 10 mg/24 h vo.
Bloqueante de los receptores AT1 de la angiotensina II					Losartan 25 mg/24 h vo.

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica durante el episodio.

2. DISCUSIÓN

Se trata de una paciente con DM tipo 1 y asma alérgico (con pruebas cutáneas positivas), que sufre una crisis asmática grave e hiperglucemia, probablemente por un mal control de su sintomatología en los últimos años.

El **asma** es una enfermedad de las vías respiratorias que se caracteriza por un aumento de la respuesta del árbol traqueobronquial a múltiples estímulos. El principal objetivo de su tratamiento farmacológico consiste en controlar la sintomatología con la mínima medicación posible y ajustándose a las necesidades del paciente (disminuyendo o aumentando la dosis y la frecuencia de administración), para así disminuir el riesgo de efectos adversos.

La paciente presenta un **asma moderado persistente**, situación en la que se precisa tratamiento de forma regular (incluso si no hay síntomas) con broncodilatadores inhalados de acción larga, esteroides inhalados (en algunas ocasiones a dosis altas), e inhibidores de leucotrienos orales[1,2]. Antes del ingreso se controlaba con fluticasona (corticoide) y salmeterol (β_2-agonista selectivo de larga duración), además de salbutamol o terbutalina (β_2-agonista

selectivo de acción corta) cuando precisara. A este tratamiento se le añadió montelukast (un inhibidor de leucotrienos oral) y cetirizina (antihistamínico H1) por empeoramiento de la sintomatología.

La DM es una de las enfermedades endocrinas más frecuente caracterizada por alteraciones metabólicas con complicaciones a largo plazo que afectan a los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos. En el niño, la más frecuente es la insulino-dependiente o DM tipo 1. El tratamiento con insulina permite mantener la glucemia dentro del rango normal para prevenir o minimizar complicaciones como la cetoacidosis diabética y otras a largo plazo.

La insulinoterapia trata de imitar el patrón de secreción basal (continuo) y agudo (desencadenado por la hiperglucemia) de la insulina utilizando distintos preparados de insulinas de origen humano recombinante (tabla 3). El tratamiento se inicia con pequeñas dosis que se ajustan según la respuesta del paciente.

DURACIÓN DE ACCIÓN	TIPO DE INSULINA
Rápida	insulina lispro, insulina aspart, insulina cristalina.
Intermedia	insulina NPH, NPL, insulina-zinc.
Larga	insulina glargina, insulina detemir.

Tabla 3. Preparados de insulina según su duración de acción.

La vía de administración más habitual para las insulinas es la subcutánea (sc.), aunque la insulina cristalina también se puede administrar iv., intramuscular (im.) o intraperitoneal. Recientemente ha sido comercializada la insulina inhalada que se ha mostrado eficaz junto con pautas de insulina basal sc.[3], pero que está contraindicada en pacientes con asma mal controlado, inestable o grave.

La duración de acción condiciona la elección de la vía de administración (tabla 4).

Para el control de su diabetes, la paciente sigue una pauta intensiva de insulina en régimen de dosis múltiple. En los primeros años utilizó una insulina de acción intermedia con buen control de las glucemias. Con la aparición en el mercado de las insulinas de acción lenta en dosis única diaria, inició tratamiento con insulina glargina junto con una dosis de insulina de acción rápida antes de las comidas. Con esta pauta había mantenido su patología controlada hasta hace dos años, en los que las analíticas muestran aumento de los valores de hemoglobina glicosilada, coincidiendo con pérdida de control de la síntomatología asmática (figura 1).

VÍA	ACCIÓN	COMIENZO DE ACCIÓN	PICO DE CONCENTRACIÓN	DURACIÓN
Intravenosa	Muy rápida	<1 min	1-3 min	5 min
Intramuscular	Rápida	5 min	30-60 min	60-90 min
Subcutánea	Intermedia	20-60 min	1-3 h	6-8 h

Tabla 4. Duración de acción según la vía de administración de las insulinas.

La utilización de β_2-agonistas y corticoides

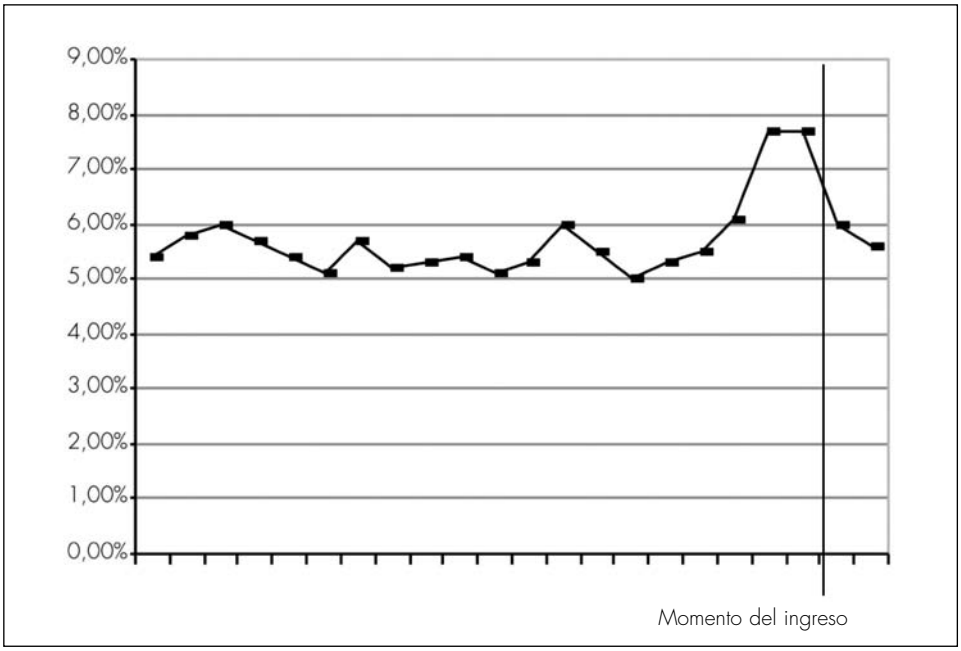


Figura 1. Valores de HbG% del 2000 al 2006.

puede desencadenar una crisis hiperglucémica. Este efecto se conoce como diabetes esteroidea y puede ser una de las causas de las hiperglucemias observadas.

El principal objetivo de la terapia en las crisis asmáticas es revertir rápidamente la obstrucción de las vías aéreas mediante la administración de broncodilatadores inhalados y corticoides sistémicos, corregir la hipoxemia y/o hipercapnia con la administración de oxigeno cuando la saturación es inferior al 91% y reducir el riesgo de recurrencia intensificando la terapia basal[4].

En el Servicio de Urgencias la paciente recibe oxigenoterapia y se añade bromuro de ipatropio (0,5 mg conjuntamente con la segunda y tercera dosis del $ß_2$-agonista salbutamol), ya que tiene beneficios clínicamente significativos. Inicia tratamiento con corticoides, metilprednisolona iv. que, aunque no son relajantes directos de la musculatura, revierten la obstrucción al mejorar la respuesta a los $ß_2$-agonistas e inhibir ciertas fases de la respuesta inflamatoria. En ciertos casos se puede añadir al tratamiento otros agentes como sulfato de magnesio e incluso $ß_2$-agonista por vía parenteral. Los $ß_2$-agonistas de acción larga (salmeterol) no están indicados en la exacerbación asmática y no se han de prescribir.

Durante su estancia en el hospital sufre hiperglucemias, probablemente relacionadas al uso de corticoides. El manejo óptimo de la diabetes esteroidea no está muy definido por la heterogeneidad de tipos de corticoides, pautas y duración de tratamiento. La duración del efecto hiperglucémico es diferente entre un corticoide de acción corta, como es la prednisona y uno de acción larga como la dexametasona, e incluso para el mismo corticoide es diferente si se administra en una sola dosis matutina o dividido en varias dosis. En nuestra paciente se estima una duración de la terapia con corticoides sistémicos corta (1-2 semanas) por lo que recomendamos ajustar la dieta del paciente reduciendo el aporte de carbohidratos y aumentar

la insulina de acción rápida, sin modificar la pauta basal de insulina de acción lenta. Cuando la prednisona es administrada en dosis única por la mañana, como es nuestro caso, el efecto hiperglucémico en el pacientes diabético es más pronunciado durante las primeras 8-12 h después de la dosis, especialmente después de las comidas. Por esto, es apropiado para nuestra paciente aumentar la dosis de insulina rápida antes de las comidas para prevenir el incremento de glucosa posprandial, evitando el incremento de la dosis de la noche por riesgo de hipoglucemias nocturnas[5].

Atención farmacéutica

La actuación del farmacéutico tiene lugar en dos niveles, durante el ingreso hospitalario y en el momento del alta hospitalaria.

Durante el ingreso

En el Servicio de Urgencias la paciente presenta una frecuencia cardiaca de 130 lpm. El origen puede estar relacionado con la administración de los β_2-antagonistas administrados en nebulización, aunque no hay que descartar otras posibles causas, como la hipoxemia o una posible crisis hipertensiva (estaba en tratamiento antihipertensivo con losartán). Se monitorizan los posibles efectos adversos.

Para asegurar la administración de las dosis completas de los aerosoles, se comprueba que la forma de administración sean las adecuadas. En este sentido la administración de aerosoles en nebulización está indicada en situaciones de urgencias hospitalarias.

Fue tratada con ibuprofeno para la fiebre, y con lorazepam para la ansiedad. Los ansiolíticos e hipnóticos pueden causar depresión respiratoria y no están recomendados en pacientes asmáticos fuera de los servicios de urgencias y cuidados intensivos[4], informando al prescriptor de su retirada en el momento de su traslado a planta.

En la planta, el farmacéutico realiza un seguimiento farmacoterapéutico más intenso gracias al programa de dispensación en dosis unitaria que permite conocer el perfil farmacoterapéutico del paciente. Así, promociona la terapia secuencial con el cambio de los aerosoles nebulizados a aerosoles presurizados y de los corticoides iv. a vo. Recomienda la monitorización de parámetros como la tensión arterial (los corticoides sistémicos pueden producir crisis hipertensivas) y las glucemias (que pueden verse agravadas por los estimulantes β_2 y corticoides). Los β_2-agonistas producen mayores episodios hiperglucémicos incluso que los corticoides[6].

Información al alta

La inh. es la vía de elección porque permite un comienzo de acción rápido, requiere pequeñas dosis y reduce los efectos sistémicos. En el paciente asmático es importante la información que se le va a ofrecer sobre los diferentes dispositivos de inhalación, que permiten la administración de broncodilatadores, corticoides, anticolinérgicos y antiinflamatorios (en el caso de los anticolinérgicos y cromoglicato es la única vía)[2].

Se le instruye al paciente sobre las diferentes formas farmacéuticas inhaladas (en aerosol presurizado, polvo seco o nebulización), así como de las ventajas e inconvenientes de cada dispositivo y la importancia de su cumplimiento para evitar casos de infradosificación:

Aerosol presurizado: inhaladores presurizados de dosis controlada (MDI) cuyos inconvenientes principales son:

- Necesidad de coordinación entre la inspiración y la pulsación[7].

- Efecto irritante por la impactación del fármaco directamente en la orofaringe (se evita con cámaras de inhalación). Estas cámaras son dispositivos que se conectan a los aerosoles para incrementar la eficacia de la do-

sis inhalada y evitar dichos incovenientes. Están indicadas principalmente en el paciente pediátrico y en aquellos casos que se administran corticoides, para minimizar la aparición de candidiasis. Su principal desventaja es el tamaño, que lo hace incómodo de transportar y aumenta el costo del tratamiento.

Dispositivos en polvo seco: son sistemas que contienen el principio activo en forma de polvo, como cápsulas para inhalación, que almacenan polvo en su interior. Ventajas: de pequeño tamaño, sencillos de usar y no necesitan coordinación en la inspiración-pulsación. Inconvenientes: el impacto orofaríngeo es elevado con incremento de los efectos secundarios locales, precio incrementado (superior a los MDI).

Nebulizadores: sistemas que generan partículas en aerosol de diferentes tamaños. Su utilización se limita a servicios de urgencias para el tratamientos de las crisis asmáticas y en pacientes que por cuyo estado físico, situación o edad no son capaces de utilizar los aerosoles (p.ej ancianos, pacientes con ventilación mecánica, traqueostomizados, discapacitados, etc). Inconvenientes: elevado coste, su gran tamaño, necesidad de conexión eléctrica y altas posibilidades de contaminación.

Se le informa que todos los dispositivos funcionan igual siempre que el paciente los utilice correctamente y su selección se basa en la capacidad del paciente para poder utilizarlos correctamente, las preferencias del mismo, la compatibilidad del fármaco con el sistema y el coste del tratamiento[8].

Al alta, la paciente tiene prescrito una especialidad que combina un corticoide y un β_2-agonista selectivo de larga duración en el mismo dispositivo que facilita la adherencia. Se explica que no muestran diferencias en cuanto a su eficacia cuando se compara con la utilización de dos dispositivos por separado, en términos de función pulmonar, síntomas, medicación de rescate y efectos adversos[9].

Se le realiza un *planning* horario impreso de la medicación al alta en la que se incluye: un dispositivo turbuhaler con una asociación de 320 µg de budesonida y 9 µg formoterol cada 24 h, salbutamol en aerosol si precisa, ebastina 10 mg/24 h, losartán 25 mg/24 h e insulina glargina que se entrega a la paciente. Se entrega información impresa del tratamiento, remarcando de forma verbal los posibles efectos adversos del mismo: el *salbutamol* por riesgo de taquicardias y en menor medida arritmias al ser estimulantes cardiacos, así como hipokalemia e hiperglucemias, además de otros más frecuentes y de menor gravedad como el sabor amargo o la sequedad bucal; los *corticoides inhalados,* dolor de garganta, voz ronca y candidiasis, por lo que es importante la realización de enjuagues bucales y el empleo de cámaras de inhalación para minimizar la aparición de estos efectos. Se le instruye sobre la correcta manipulación del dispositivo inhalado pautado del sistema en polvo seco.

Educación al paciente

Evaluar el grado de educación del paciente y los factores de riesgo sociales, así como el conocimiento de la enfermedad por parte del paciente, son elementos importantes para prevenir futuras crisis asmáticas. El farmacéutico, como parte del equipo asistencial, debe intervenir en mejorar la adherencia a través de programas sanitarios y de atención farmacéutica (tabla 5).

Ante una exacerbación o crisis asmática, siempre se ha de empezar revisando el tratamiento de base, su cumplimiento y los posibles desencadenantes. Uno de los principales problemas para un buen control de estos procesos es la falta de adherencia de los pacientes, más acusado en adolescentes, por falta de entendimiento de la enfermedad, regímenes de dosificación com-

plicados, efectos adversos frecuentes aunque leves o actitud negativa frente a la patología[10].

Una vez estabilizada la crisis, resulta crucial realizar una anamnesis completa que incluya una entrevista con la paciente para averiguar las posibles causas del brote asmático. En la entrevista refiere un incremento en la necesidad de dosis de rescate de β_2-agonista de corta acción y falta de adherencia al tratamiento antidiabético (aumento de la hemoglobina glicosilada en los dos últimos años). Por otra parte manifiesta hábitos tabáquicos y alcohólicos esporádicos que pueden haber actuado como factores desencadenantes de las crisis asmáticas (que conlleva a un incremento en el uso de los β_2-agonista de rescate) que como efectos rebotes pueden causar episodios de ansiedad e hiperglucemia. Como conclusión, el farmacéutico valora que la paciente tiene varios criterios de riesgo para sugerir que la exacerbación de su enfermedad asmática pueda estar relacionada con la falta de adherencia al tratamiento.

De esta forma se instruye al paciente con material oral y escrito, con lenguaje claro y sencillo sobre los principales factores que pueden haber desencadenado la crisis y se advierte sobre el posible desarrollo de síntomas tras la exposición al ácido acetilsalicílico u otros AINEs. Se aconseja que una de las medidas adoptadas, si no se puede evitar la exposición a los factores desencadenantes, es la administración profiláctica de una dosis de broncodilatadores antes de la exposición, instruyéndola sobre su manejo. Y por último asesora sobre la dieta más adecuada y sobre qué medicamentos, principalmente especialidades farmacéuticas que se adquieren sin receta (EFP), puede tomar sin peligro de descompensar su proceso diabético.

Conclusiones

Se describe el caso de un paciente joven, asmático y diabético, que ingresa por crisis asmática e hiperglucemias desencadenadas principalmente por una mala adherencia al tratamiento de base y donde el farmacéutico ha intervenido activamente tanto en la monitorización del tratamiento farmacoterapéutico durante el ingreso como en el momento del alta hospitalaria a través de actividades de atención farmacéutica.

El conocimiento por el paciente de su enfermedad y tratamiento es un punto clave para un buen cumplimiento. El farmacéutico, como parte del equipo asistencial, debe intervenir en mejorar la adherencia.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado en la urgencia	Revisión del tratamiento prescrito en la crisis asmática en base a las recomendaciones de las guías clínicas.	Recomendar cambios de tratamiento al prescriptor.
Selección del tratamiento adecuado durante el ingreso	Revisión del perfil farmacológico. La prescripción de ansiolíticos e hipnóticos que pueden originar depresión respiratoria y no están recomendados en pacientes asmáticos.	Recomendar la suspensión del tratamiento con lorazepam.
Reacciones adversas	Detección de reacciones adversas a medicamentos reales o potenciales relacionadas con cada uno de los fármacos. Analizar la posible relación de algunos síntomas con la farmacoterapia que recibe. En urgencias la paciente presenta una frecuencia cardiaca de 130 lpm que puede estar relacionada con la admininistración de los β_2-agonista (sin descartar otras causas como hipoxemia o una posible crisis hipertensiva). Posible aumento de la glucemia por diabetes corticodependiente durante el ingreso.	Recomendar la monitorización de la tensión arterial y de la glucemia. Ajuste de la pauta de insulina recomendando un aumento de la insulina rápida antes de las comidas.
Vías de administración	Una vez controlada la exacerbación de la crisis asmática iniciar lo antes posible tratamiento oral. En urgencias se administran las broncodilatadores en nebuilización y los corticoides iv. Iniciar lo antes posible la terapia aerosoles inhalados y corticoides orales.	Promocionar la terapia secuencial.
Adherencia al tratamiento	El motivo del ingreso fue debido a un agravamiento de su patología asmática, que probablemente fue originada por falta de adherencia.	Información terapéutica al alta. Entrevista con la paciente. Entrega de *planning* horario e información sobre el tratamiento.
Educación al paciente	Se trata de una paciente joven adolescente que ha cambiado los hábitos de vida y que diversos factores pueden haber actuado como desencadenantes de la crisis asmática.	Entrevista con la paciente: evaluar el conocimiento que tiene sobre su patología y tratamiento. Instruir al paciente en la correcta utilización de los dispositivos de inhalación prescritos. Instruirla para que reconozca y controle los factores que contribuyen al agravamiento del asma (factores gatillo). Proporcionar información sobre la dieta más adecuada y recomendaciones de realización de ejercicio físico moderado.

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza V, Álvarez FJ, Casan P *et al.* (Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores). Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2003; 39:S1-42.

2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 2002. Disponible en: *http://www.ginasthma.com*. [Consultado: enero de 2007].

3. Royle P, Waugh N, McAuley L *et al.* Insulina inhalada para la *diabetes mellitus* (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de *The Cochrane Library* 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Consultado: enero de 2007].

4. Cincinnati Children´s Hospital Medical Center. Managing acute exacerbation of asthma. Evidence Based Clinical Practice Guideline. September 3, 2002.

5. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF *et al.* Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care. 2004; 27: 553.

6. Smith PA, Banks J, Buchanan K. Mechanisms of anormal glucose metabolism during the treatment of acute severe asthma. QJM. 1992; 82:71-80.

7. De Benedictis FM, Selvaggio D. Use of inhaler devices in pediatric asthma. Paediatr Drugs. 2003; 5(9):629-38.

8. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR *et al.* Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. Chest. 2005; 127:335-71.

9. Merino M, Aranguren A, Callén M *et al.* Guía de práctica clínica sobre asma (2ª parte). An Pediatr (Barc). 2006; 65(1):51-66.

10. Helvi Kyngäs. Compliance of adolescents with Diabetes. J Pediatr Nws. 2000; 15(4):260-7

Síndrome de distrés respiratorio agudo en el neonato

Ana Sierra Muñoz y Elena Fuentes Rodríguez.
Coordinadora: Alicia Herrero Ambrosio.

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

1 DESCRIPCIÓN

Recién nacido a término de peso adecuado para su edad gestacional (2.800 g). Madre con diabetes gestacional bien controlada con dieta. Cultivo recto-vaginal negativo. Amniorrexis intraparto con líquido amniótico teñido, no espeso. Buen estado al nacer, vigoroso. Apgar 8/9. Reanimación tipo II. Inicia distrés respiratorio inmediato que precisa soporte a las 2 h de vida con un dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) nasal, sin mejoría por lo que se decide intubación endotraqueal y ventilación mecánica con asistencia respiratoria elevada, tratamiento para la inestabilidad hemodinámica y profilaxis antibiótica con ampicilina y gentamicina. Al no conseguirse estabilización en su hospital de origen se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de nuestro hospital a las 16 h de vida presentando una acidosis respiratoria descompensada e hipoxemia importante con los siguientes valores analíticos: pH =7,26; pCO_2 =64,6 mmHg; pO_2 = 33,2 mmHg; HCO_3 =28,4 mmol/l; índice infeccioso =0,12.

En la UCIN se modifica la asistencia respiratoria a una ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) con fracción inspiratoria de O_2 (FiO_2) de 1. Consigue ventilar bien, pero mantiene dificultad para oxigenarse. En la radiografía de tórax presenta ambos pulmones velados y precisa en el ventilador una presión media en la vía aérea (PMAP) de 18 cm de H_2O, por lo que se administra una única dosis de surfactante pulmonar bovino a las 18 h de vida, sin obtenerse mejoría. Se sospecha hipertensión pulmonar persistente del recién nacido asociada al síndrome de aspiración de meconio que fue confirmada mediante un gradiente de saturación de oxígeno (Sat O_2) preposductal superior al 5% e hipoxemia persistente, por lo que se inicia tratamiento con óxido nítrico inhalado (NOi) con buena respuesta. Al mismo tiempo en las primeras h de vida desarrolló shock hemodinámico que precisó 4 expansiones de volumen y aumento del soporte inotrópico con dopamina hasta 10 µg/kg/min, dobutamina hasta 20 µg/kg/min, y adrenalina hasta 0,2 µg/kg/min. También fue necesaria una dosis de furosemida para iniciar la diuresis, manteniéndose posteriormente sin signos de in-

suficiencia renal (máxima creatinina 0,7 mg/dl a las 24 h de vida). Además, en estas primeras h tras el ingreso, se objetivaron otras complicaciones como hemorragia pulmonar y coagulopatía, presentando en dos ocasiones sangrado por tubo el endotraqueal diagnosticándose de trombopenia y daño hepático con coagulopatía en contexto de sepsis e hipoxemia. También presentó hipokalemia e hipoglucemia transitorias desde el primer día controladas al aumentar su aporte en la nutrición parenteral. Desde el punto de vista infeccioso, en nuestro paciente, el principal factor perinatal de riesgo fue la aspiración meconial; sin embargo, los cultivos realizados (hemocultivo, frotis de superficie, aspirado bronquial, LCR) recogidos al ingreso, aunque ya había iniciado antibioterapia, resultaron estériles. A pesar de ello, en la UCIN presentó shock séptico y controles analíticos con aumento de signos de infección, por lo que se sospechó meningitis, modificándose la antibioterapia por ampicilina y cefotaxima a las 24 h de vida. Posteriormente, evolucionó favorablemente del fallo hemodinámica, lo que permitió disminuir el soporte inotrópico, suspendiéndose la adrenalina a las 56 h de vida. Tras la estabilización hemodinámica se realizó una punción lumbar sin hallazgos de infección, por lo que se ajustan las dosis de los dos antibióticos.

Al 3er día de vida presentó ictericia-colestasis que fue tratada con fototerapia hasta conseguir niveles de bilirrubina inferiores a 12 mg/dl. Desde el punto de vista respiratorio y del control hemodinámico continuó evolucionando satisfactoriamente pudiendo retirarse el NOi a las 72 h de vida, coincidiendo con el paso a ventilación convencional y suspendiéndose también la dopamina y dobutamina a los 4 días de vida. Sigue la buena evolución respiratoria del paciente que permite disminuir la asistencia y programar la extubación a CPAP nasal a los 4 días y medio de vida retirándose el 5° día de ingreso (tabla 1).

Tras 5 días de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), y dada la evolución clínica favorable, se decide el traslado a planta para continuar el seguimiento del cuadro colestásico y la sospecha de síndrome de abstinencia a fentanilo.

	AL INGRESO	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4
Situación clínica	– DR neonatal por SAM. – Fallo hemodinámico. – Profilaxis antibiótica.	– DR neonatal y sospecha de HTP. – Shock hemodinámico grave. – Sospecha de infección. – Hipoglucemia e hipokalemia. – Hemorragia pulmonar.	– Mejoría en DR neonatal e HTP. – Evolución favorable del fallo hemodinámico. – Sospecha de meningitis. – Hipoglucemia e hipokalemia.	– Mejoría en DR. – Resolución HTP. – Estabilidad hemodinámica. – Se descarta meningitis en PL. – Hipoglucemia. – Ictericia-Colestasis. – Agitación.	– DR moderado controlado. – Equilibrio hemodinámico estable. – Sin signos de infección. – Completando antibioterapia. – Hipoglucemia. – Mejoría de ictericia.
Ventilación mecánica	Ventilación. convencional SIMV FiO_2 [1].	Cambio a VAFO con FiO_2 1 y PMVA 21-18 cm de H_2O.	VAFO con FiO_2 0,3 y PMVA 13,5-9,5 cm de H_2O.	– Se retira VAFO. – Se pasa a ventilación convencional A/C con FiO_2= 0,4.	A/C con FiO_2= 0,35. Extubación y paso a CPAP nasal con FiO_2 0,25-0,3.
Medidas farmacológicas – Respiratorias		Surfactante pulmonar 100 mg/kg. NOi 20 ppm.	NOi 4 -1,9 ppm, en descenso.	NOi 1,6 ppm hasta suspender.	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

		AL INGRESO	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4
Medidas farmacológicas	Hemodinámicas	– Dopamina 5 µg/kg/min. – Fentanilo 4 µg/kg/h. – Midazolam 0,05 mg/kg/h. – Aporte de volumen 60 cc/kg/24 h. – Canalización de arteria y vena umbilical.	– Dopamina 5,7-10 µg/kg/min. – Dobutamina 8,6-20 µg/kg/min. – Fentanilo 3 µg/kg/h. – Adrenalina 0,2 µg/kg/min. – SSF 30 ml y PFC 30 ml. – HCO_3 1/6 M 10 ml/kg. – Furosemida 2,8 mg.	– Dopamina 8,6 µg/kg/min. – Dobutamina 20 µg/kg/min. – Fentanilo 3 µg/kg/h. – Adrenalina 0,14 µg/kg/min hasta suspensión.	– Dopamina 7-5,7 µg/kg/min. – Dobutamina 13-11 µg/kg/min . – Fentanilo 3 µg/kg/h.	– Dopamina 4 µg/kg/min. – Dobutamina 10 µg/kg/min. – Fentanilo 3 µg/kg/h los 3 en descenso hasta suspensión.
	Antiinfecciosas	– Ampicilina 170 mg/24 h. – Gentamicina 10 mg/24 h.	– Ampicilina 140 mg/12 h. – Cefotaxima 300 mg/12 h.	– Ampicilina 280 mg/12 h. – Cefotaxima 300 mg/12 h.	– Ampicilina 140 mg/12 h. – Cefotaxima 150 mg/12 h (se disminuye la dosis por ausencia de infección meníngea).	– Ampicilina 140 mg/12 h. – Cefotaxima 150 mg/12 h.
	Otras		– NP 75 ml/kg/24 h con aportes de: glucosa: 8g/kg K: 1,5 meq/kg.	– NP 90 ml/kg/24 h con aportes de: glucosa: 11 g/kg + 2.5g en Y K: 3 meq/kg – Ranitidina 1,5 mg/kg/8 h	– NP 90 cc/kg/24 h con aportes de: glucosa: 14 g/kg K: 3 meq/kg; Acetato = 0. – Fototerapia continua. – Ranitidina 1,5 mg/kg/8 h – Midazolam: bolo de 0,5 ml	– NP 90 cc/kg/24 h con aportes de: glucosa:15 g/kg; K:3 meq/kg; Acetato= 0. – Suspender fototerapia. – Ranitidina 1,5 mg/kg/8 h.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*
A/C: asistida/controlada; DR: distrés respiratorio; FiO_2: fracción inspiratoria de oxígeno; HTP: hipertensión pulmonar; NP: nutrición parenteral; PFC: plasma fresco congelado; PL: punción lumbar; PMVA: presión media en la vía aérea; SAM: síndrome de aspiración meconial; SIMV: ventilación mandatoria intermitente sincronizada; SSF: solución salina fisiológica; VAFO: ventilación alta frecuencia oscilatoria.

2. DISCUSIÓN

El término distrés respiratorio (DR) es sinónimo de dificultad respiratoria y comprende una serie de entidades patológicas que se manifiestan con clínica predominantemente respiratoria. Esta patología constituye la causa más frecuente de morbi-mortalidad neonatal y su gravedad va a estar en relación con la causa etiológica y la repercusión que tenga sobre los gases sanguíneos.

Una de las múltiples causas que pueden provocar un cuadro de dificultad respiratoria aguda en el neonato es la aspiración de meconio. El síndrome de aspiración meconial (SAM) consiste en la inhalación de líquido amniótico teñido de meconio intraútero o intraparto. Su incidencia oscila entre 1-2 ‰ nacidos vivos en Europa y 2-6 ‰ nacidos vivos en Norteamérica. Representa el 3% de los casos de DR neonatal y su incidencia disminuye a medida que mejora la atención obstétrica y los cuidados inmediatos del RN[1]. Es una enfermedad del neonato a término o postérmino siendo excepcional en el pretérmino. Etiológicamente se consideran factores predisponentes todos los responsables de hipoxia perinatal crónica, y desencadenantes, todos los causantes de hipo-

xia aguda intraparto. Las anomalías pulmonares observadas en este síndrome son debidas a la obstrucción aguda de la vía aérea, la disminución de la distensibilidad pulmonar y al daño del parénquima. La aspiración meconial altera el proceso respiratorio a través de varios mecanismos entre los que se incluye la obstrucción de la vía aérea, irritación química, infección e inactivación del surfactante (figura 1).

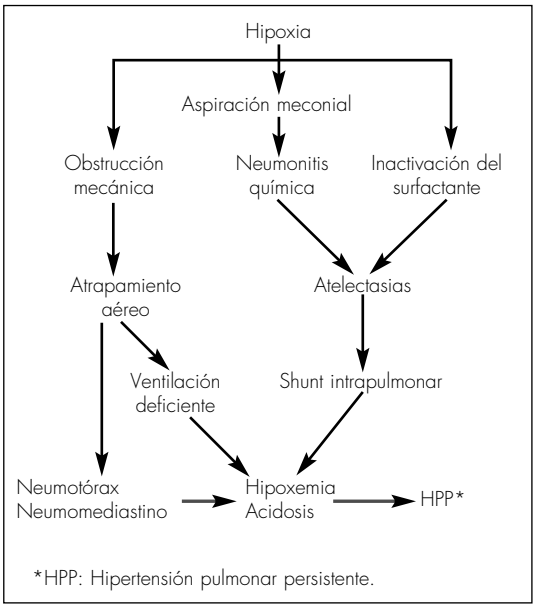


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de aspiración meconial.

Este síndrome incluye un espectro amplio de enfermedades respiratorias que van desde un DR leve hasta enfermedad de carácter grave.

Habitualmente el diagnóstico se establece por la presencia de un DR intenso, precoz y progresivo con taquipnea, retracciones, espiración prolongada e hipoxemia. En los cuadros graves es frecuente observar el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente con hipoxemia refractaria.

El pronóstico dependerá de la gravedad del DR, la posibilidad de desarrollar un cuadro de hipertensión pulmonar persistente y de las consecuencias neurológicas del sufrimiento fetal.

Por las manifestaciones clínicas, el presente caso corresponde a un cuadro de aspiración de meconio severo con fallo respiratorio agudo, acidosis respiratoria descompensada e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Tratamiento

Nuestro paciente, diagnosticado de SAM grave, fue monitorizado de forma estricta y se le proporcionó una adecuada oxigenación y ventilación. Para ello, se utilizaron catéteres umbilicales arteriales y venosos para monitorizar gases y presión arteriales y administrar fluidos y medicamentos. Se mantuvo al recién nacido en un ambiente térmico neutro para minimizar el consumo de oxígeno.

Los objetivos que se buscaron al instaurar el tratamiento fueron: mantener las funciones respiratoria y hemodinámica, así como evitar y tratar las complicaciones que pudieran aparecer.

Mantener la función respiratoria

A nuestro paciente se le aplicaron diversas alternativas terapéuticas con distinto mecanismo de acción, que se utilizaron de manera concomitante, de este modo mientras el NOi actuó como vasodilatador selectivo aumentando la perfusión en las regiones ventiladas, tanto el surfactante, como la VAFO, como la posición prona, actuaron mejorando el reclutamiento/insuflación de los alveolos, para potenciar la acción del NOi[1].

- Ventilación mecánica: Fue indicada debido a que el paciente presentaba una situación de hipoxemia e hipercapnia severas. La combinación de VAFO con NO inhalado utilizada en nuestro paciente parece ser el tratamiento más eficaz para los pacientes que no logran responder a cualquiera de ellos. La VAFO resultó útil para establecer volúmenes pulmonares adecuados de tal modo que el tratamiento con NOi pudiera luego ser eficaz[2].

- Tratamiento con surfactante pulmonar: Se administró por vía endotraqueopulmonar a do-

sis de 100 mg de fosfolípidos/kg de peso al nacer (4 ml/kg) con la intención de reducir la severidad del distrés respiratorio y reducir la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO[3]), teniendo en cuenta que el meconio inactiva el surfactante endógeno.

– Tratamiento con NOi: La dosis inicial fue de 20 ppm (dosis máxima =20 ppm), reduciéndose de forma gradual en cuanto fue posible dentro de las 24 h de terapia hasta 5 ppm y se vigiló la oxigenación arterial; se mantuvo con 5 ppm hasta mejoría clínica y FiO_2 <0,6. Se fue reduciendo 1 ppm cada 30-60 min hasta interrumpir el tratamiento vigilando los posibles signos de hipoxemia. Se midió continuamente la concentración de NO inspirado, NO_2 y FiO_2.

En el paciente se vigilaron los posibles efectos sistémicos del NOi ya que los productos resultantes de la inactivación del NO como los compuestos nitrogenados y la metahemoglobina pueden resultar tóxicos para el organismo produciendo estrés oxidativo y lesión directa celular sobre el alveolo, en especial, sobre el surfactante y sus proteínas. Además, el NO inhibe la agregación y adhesión plaquetaria[4].

Si estas medidas encaminadas a mantener la función respiratoria no hubiesen sido efectivas, las recomendaciones actuales apuntan a la utilización de la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)[5].

Mantener la estabilidad hemodinámica

Nuestro paciente precisó tratamiento con dopamina y dobutamina para intentar conseguir el equilibrio hemodinámico, y al no responder el paciente a dicho tratamiento se añadió adrenalina para intentar reestablecer la presión y perfusión sanguíneas[6].

Los tres fármacos inotropos se retiraron de forma paulatina a medida que se produjo la mejoría clínica del paciente.

Prevención y tratamiento de las complicaciones

– Agitación: en estos pacientes, la agitación puede causar liberación de catecolaminas aumentado la resistencia vascular pulmonar, hipoxemia además de desacoplarse del ventilador. Nuestro paciente se mantuvo sedado con fentanilo a dosis de 3 µg/kg/h durante 4 días. Tras la retirada, se sospechó síndrome de abstinencia por lo que se realizó un seguimiento mediante la escala de Lipsitz, ya en planta, para evaluar la gravedad de dicho síndrome, requiriendo la administración de fenobarbital (iv.) 5 mg/12 h durante dos días para controlar los síntomas de agitación que presentó. Días después se reintrodujo el tratamiento con fenobarbital para el tratamiento de la colestasis.

– Nutrición: la fluidoterapia se mantuvo adecuada durante la intubación y ventilación, con un aporte de líquidos restringido a 65 ml/kg/24 h, aumentándose los aportes hasta 90 ml/kg/24 h durante la fototerapia. Se tuvo al paciente con dieta absoluta y nutrición parenteral durante 4 días, ya que la alimentación enteral no está indicada en pacientes con enfermedad pulmonar severa debido al riesgo de aspiración mientras se encuentren en estado crítico. Se inició la nutrición enteral con leche materna o leche de inicio al 14% a partir del 5° día, cuando se evidenció mejoría clínica.

– Infección: la administración sistemática de antibióticos es discutible, aunque está indicada si existen factores de riesgo de infección. El líquido amniótico teñido con meconio puede ser un factor potencial para infección bacteriana de la cavidad amniótica y debe alertar al clínico. Aunque el meconio es estéril los componentes de mucopolisacáridos proporcionan un excelente medio en el cual pueden crecer microorganismos.

Además el meconio inhibe la fagocitosis de los polimorfonucleares.

Ante la sospecha de sepsis se trató con ampicilina más un aminoglicósido mientras llegaban los resultados de los cultivos. Posteriormente, el aminoglucósido fue sustituido por cefotaxima dada la presencia de condensaciones pulmonares bilaterales y el empeoramiento clínico que presentó. Los posteriores controles analíticos mostraban aumento de signos de infección, lo que añadido al empeoramiento generalizado del paciente hizo suponer la posibilidad de meningitis, con lo que se duplicaron las dosis de antibiótico.

A menos que la sospecha sea muy fundada no se debe realizar una punción lumbar por la descompensación pulmonar que el procedimiento puede provocar. En el caso presentado, la punción lumbar se pospuso hasta la estabilización hemodinámica del paciente (tabla 2).

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Todos los fármacos utilizados cumplieron las indicaciones aprobadas en ficha técnica.	Petición por paciente del NOi.
Efectividad de la terapia	El surfactante pulmonar no resultó eficaz, por lo que sólo se administró una dosis. El NOi disminuyó la severidad del distres respiratorio. Los fármacos inotropos utilizados consiguieron estabilizar al paciente. La adrenalina fue utilizada como 2ª línea y desde su introducción el paciente no precisó más expansiones de volumen. Buena respuesta a fentanilo, midazolam y sacarosa 24% solución para mantener sedación y controlar la agitación. Precisó una dosis de furosemida para iniciar la diuresis (diuresis antes = 1,8 ml/kg/h. Diuresis después = 7,3 ml/kg/h).	Valoración de resultados.
Duración	Fue la adecuada para todas las indicaciones	
Dosis en población pediátrica	Se ajustó en todos los casos salvo con cefotaxima, utilizándose el doble (100 mg/kg/12 h) de la dosis indicada para la edad del paciente (100 mg/kg/24 h repartidas en 2 dosis) durante 3 días Algunos medicamentos fueron prescritos por volumen, sin especificar la concentración de la especialidad con la que han hecho el cálculo del volumen a administrar	- Informar al médico prescriptor. - Vigilar efectos adversos.
Interacciones: fármaco-fármaco	Fentanilo-Midazolam: Puede presentarse depresión respiratoria e hipotensión. Cefotaxima-Fenobarbital: Se ha observado un aumento en la frecuencia de eritemas cutáneos en niños.	Informar al médico prescriptor.
Reacciones adversas reales o potenciales	El surfactante pulmonar puede producir hemorragia pulmonar, que fue sospechado en nuestro paciente. El NOi puede resultar tóxico, además de inhibir la agregación y adhesión plaquetaria. La taquicardia y temblores que presentó pudieron ser debidos a los fármacos inotropos que recibió. El fentanilo puede producir arritmias, agitación y retención urinaria. Una vez inició la diuresis, tras la administración de furosemida, la concentración de potasio disminuyó por debajo del límite normal.	- Informar al médico prescriptor. - Vigilar efectos adversos. - Monitorizar parámetros analíticos.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente)*.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Administración	El paciente recibió durante 4 días nutrición parenteral (NP).	NP preparada en farmacia. Comunicación con médico prescriptor para ajustar los iones en dos ocasiones.
	Al alta de UCIN a planta se realizó adaptación de las dosis para asegurar una correcta administración vo.	Elaboración de fórmulas magistrales de: sacarosa 24% solución oral y ácido ursodeoxicólico 25 mg/ml susp.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

Con la presentación de este caso queda de manifiesto la complejidad que implica el manejo terapéutico del Síndrome de Distrés Respiratorio Neonatal, y la gran cantidad de recursos terapéuticos y de soporte que precisa.

Los farmacéuticos de hospital participan en la gestión de los medicamentos necesarios para el abordaje de esta patología, así como en la evaluación de sus indicaciones, dosis, duración de tratamiento, interacciones, prevención de RAM, etc. También cabe destacar la labor llevada a cabo desde el Servicio de Farmacia en la elaboración de las preparaciones estériles y no estériles (soporte nutricional parenteral en este caso y distintas fórmulas magistrales), así como en el seguimiento de los resultados obtenidos en la salud del paciente.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. J.V.M Pons. La terapéutica inhalatoria con óxido nítrico: eficacia y seguridad en la hipertensión pulmonar del recién nacido y el síndrome del distrés respiratorio agudo. Barcelona: Agència d´Avaluació de Tecnología Mèdica. Servei Catalá de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Agosto 1999.

2. Finer NN, Barrington KJ. Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com.*
(Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Consultado: 1 de febrero de 2007].

3. Soll RF, Dargaville P. Surfactante para el síndrome de aspiración de meconio en niños a término (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).[Consultado: 1 de febrero de 2007].

4. Figueras J, Castillo F, Elorza D *et al*. Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico en patología neonatal. An Pediatr (Barc). 2006; 64(3):260-6.

5. Coto GD. Recién nacido a término con dificultad respiratoria: enfoque diagnóstico y terapéutico. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. Área de Neonatología [consultado: 1 de febrero de 2007] Disponible en: *http://www.aeped.es/protocolos/neonatología/index.htm*.

6. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med. 2002; 30(6):1365-78.

Exacerbación de EPOC grave

Mercedes Jiménez Heredia.
Coordinadora: Julia Aznar Prats.

Hospital Clínico Universitario. Valencia.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 63 años que acude a urgencias médicas con un cuadro febril de 48 h de evolución (39 ºC) con escalofríos, tos seca y disnea de mínimo esfuerzo, sin ortopnea. Presenta palpitaciones sin dolor torácico. Refiere dolor y debilidad muscular y presenta hipotensión.

Los antecedentes personales se muestran en la tabla 1.

ANTECEDENTES PERSONALES	
Fumador de 2 paquetes al día desde los 20 años.	Insuficiencia cardiaca.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con varios ingresos por reagudización.	Hipoacusia.
Hiperplasia prostática.	Sin alergias conocidas.
Hipertensión arterial.	Sin *diabetes mellitus*.

Tabla1. Antecedentes personales.

Tras realizar pruebas diagnósticas, tanto objetivas como subjetivas, se encontraron los siguientes signos y síntomas (tabla 2):

SIGNOS Y SÍNTOMAS	
Exploración física	Mal estado general. Temperatura (Tº): 39 ºC. Presión arterial: 96/67 mmHg.
Auscultación cardiaca	Taquicardia. Ausencia de soplos.
Auscultación pulmonar	Disminución global del murmullo vesicular. Insuflación crónica del tórax. Presencia de *roncus* en espiración forzada.
Abdomen	Sin dolor. Blando y depresible.
Extremidades	Sin edemas. Sin signos de Tromboembolismo Venoso Profundo.

Tabla 2. Signos y síntomas.

En el hemograma apareció una leucocitosis (L: 21.200 x 10^6/l) y una elevada proteína C reactiva (301 mg/dl), ambos son signos inespecíficos de infección. La hemoglobina estaba en rangos normales (Hb 12,5 g/dl) y encontramos una ligera hipoalbuminemia (3,3 g/dl). En la química hemática apareció una hipokaliemia (3 mEq/l). La creatinina (1 mg/dl), las pruebas de coagulación y la función tiroidea fueron normales.

Las pruebas de exploración funcional respiratoria con relevancia clínica para caracterizar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son la espirometría forzada, la prueba broncodilatadora y la gasometría arterial[3]. En nuestro caso el paciente tenía un volumen respiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) de 650 ml (35% del teórico). Se considera EPOC grave cuando FEV_1 es inferior al 40% del valor de referencia. La respuesta broncodilatadora era del 33% y la gasometría arterial al ingreso mostró una acidosis respiratoria con pH= 7,31; pO_2= 53 mmHg y pCO_2 = 40 mmHg.

En la radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral se observaron signos de hiperinsuflación pulmonar con dudoso infiltrado basal del lóbulo inferior izquierdo.

En el cultivo de esputo enviado a microbiología se aislaron dos microorganismos: *Moraxella catarrhalis y Streptococcus pneumoniae*. El antibiograma mostró resistencia de *M. catarrhalis* a ampicilina y de *S. pneumoniae* a clindamicina y de ambos microorganismos a cotrimoxazol. En el estudio microscópico de micobacterias no se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes.

Tras examinar todas las pruebas realizadas se le diagnosticó exacerbación de EPOC debida a una infección respiratoria como diagnóstico principal y los diagnósticos secundarios fueron los citados en los antecedentes.

La evolución clínica del paciente fue favorable tras su diagnóstico y tratamiento. El primer día tras su ingreso, el paciente presentó una reagudización de la EPOC. Se mantuvo la fiebre aunque con una mejoría subjetiva y en la auscultación pulmonar se describieron abundantes *roncus*. Se solicitó analítica de sangre y cultivos de esputo y orina. También se solicitó estudio farmacocinético de teofilina al servicio de farmacia.

A partir del segundo día el paciente permaneció apirético y disminuyeron progresivamente los *roncus* hasta desaparecer en los días consecutivos.

Al noveno día de permanecer ingresado se decidió dar el alta al paciente ya que había tenido una evolución satisfactoria sin complicaciones y el cultivo del esputo aparecía negativo.

Historia farmacoterapéutica

En urgencias se le pautó suero fisiológico (SF) de mantenimiento con 20 mEq de cloruro potásico (ClK) a 21 ml/h, salbutamol + bromuro de ipratropio nebulizado cada 6 h y se le administró una dosis única intravenosa (iv.) de metilprednisolona de 60 mg, que posteriormente continuó con 40 mg/8 h iv.

Tras estabilizarse ingresó en la sala de neumología, donde se mantuvo la fluidoterapia. Se añadió oxigenoterapia (gafas nasales 2 l/min) y una heparina de bajo peso molecular hasta el tercer día en el que se retiró la vía y el paciente empezó a deambular. Durante su ingreso en la sala de neumología, se le pautó su medicación habitual (tabla 3), añadiéndosele antibiótico iv. y cloruro potásico vía oral (vo.). También se le cambió la protección gástrica intercambiando la ranitidina por el omeprazol. Durante todos los días del ingreso se realizó control de constantes por turno (temperatura y presión arterial).

Durante el ingreso el paciente recibió una dieta hiposódica con abundante ingesta de líquidos.

MEDICACIÓN AL INGRESO		
MEDICAMENTO	VÍA	PAUTA
Almagato 1,5 g sobre	oral	Si precisa
Salmeterol/Fluticasona (50/250 µg)	1 inh.	24 h
Bromuro de tiotropio 18 µg	1 inh.	24 h
Doxazosina 4 mg	oral	24 h
Acido acetilsalicilíco (AAS) 125 mg	oral	24 h
Teofilina 300 mg	oral	12 h
Ranitidina 150 mg	oral	24 h

Tabla 3. Medicación al ingreso. *inh: inhalado.

A continuación se detalla la farmacoterapia del paciente y su evolución en el tiempo (tabla 4).

		VÍA	FECHA						
			URG	1	2	3	4	5	6
FÁRMACO	SF 0,9% + 20 mEq ClK a 21 ml/h	iv.	500 ml	500 ml	500 ml	500 ml			
	Salbutamol nebulizado/6 h 5 mg/ml	inh.	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
	Bromuro de ipratropio nebulizado/6 h	inh.	250 µg	250 µg	250 µg	250 µg	250 µg	250 µg	250 µg
	Metilprednisolona	iv.	60 mg						
	Metilprednisolona/8 h	iv.	40 mg	40 mg	40 mg				
	Metilprednisolona/12 h	iv.				40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
	Oxigenoterapia gafas nasales	inh.		2 l/min	2 l/min	2 l/min	1,5 l/min	1,5 l/min	
	Almagato 1,5 g sobres	vo.		2	2	1	1	1	1
	Enoxaparina	sc.†	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg			
	Ácido acetilsalicílico	vo.		125 mg	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg
	Doxazosina	vo.		4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
	Omeprazol	vo.		20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
	Budesonida/12 h	inh.		400 µg	400 µg	400 µg	400 µg	400 µg	400 µg
	Teofilina/12 h	vo.		300 mg		150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
	Levofloxacino	iv.		500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
	Levofloxacino	vo.							
	Paracetamol si fiebre	iv.		1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	
	Prednisona/12 h	vo.							
	Cloruro potásico/8 h	vo.		600 mg	600 mg	600 mg	1.200 mg	1.200 mg	1.200 mg
	Salmeterol/Fluticasona (50/250 µg)	inh.							
	Bromuro de tiotropio 18 µg	inh.							

Tabla 4. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

		VÍA	FECHA			
			7	8	9	ALTA
FÁRMACO	SF 0,9% + 20 mEq ClK a 21 ml/h	iv.				
	Salbutamol nebulizado/6 h 5 mg/ml	inh.	1 ml	1 ml	1 ml	
	Bromuro de ipratropio nebulizado/6 h	inh.	250 µg	250 µg	250 µg	
	Metilprednisolona	iv.				
	Metilprednisolona/8 h	iv.				
	Metilprednisolona/12 h	iv.	40 mg			
	Oxigenoterapia gafas nasales	inh.				
	Almagato sobres	vo.	1			
	Enoxaparina	sc				
	Ácido acetilsalicílico	vo.	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg
	Doxazosina	vo.	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
	Omeprazol	vo.	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
	Budesonida/12 h	inh.	400 µg	400 µg	400 µg	
	Teofilina/12 h	vo.	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
	Levofloxacino	iv.	500 mg			
	Levofloxacino	vo.		500 mg	500 mg	500 mg**
	Paracetamol si fiebre	iv.				
	Prednisona/12 h	vo.		30 mg	30 mg	30 mg*
	Cloruro potásico/8 h	vo.	1.200 mg	1.200 mg	1.200 mg	
	Salmeterol/Fluticasona (50/250 µg)	inh.				1 puff
	Bromuro de tiotropio 18 µg	inh.				1 puff

†: sc.: vía subcutánea.
*Pauta de retirada de corticoides: Disminuir 10 mg cada 3 días hasta retirar.
** Mantener durante 5 días y retirar.
Tabla 4. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*

Al alta se le explicó al paciente el tratamiento nuevo que se le había añadido y su duración:

– Omeprazol 20 mg/vo./24 h. Consejos al paciente: se administra en una sola toma, por las mañanas, tragando las cápsulas o los comprimidos enteros con un poco de agua o zumo.

– Levofloxacino 500 mg/vo./24 h. Consejos al paciente: se debe retirar del tratamiento pasados 5 días desde el alta hospitalaria. Durante este periodo se recomienda eliminar el almagato del tratamiento por su interacción a nivel de la absorción. También se deberá evitar especialmente la ingesta de productos lácteos durante la administración. Este medicamento puede producir reacciones de fotosensibilidad por eso se recomienda evitar la exposición prolongada a la luz solar o a radiaciones ultravioletas durante el tratamiento, el cual se deberá interrumpir si aparecen reacciones descritas como reacciones cutáneas similares a las producidas por las quemaduras solares.

– Prednisona 30 mg: 1 comprimido cada 12 h reduciendo 10 mg cada 3 días hasta retirar. Consejos al paciente: si presenta molestias de estómago puede tomar el medicamento con alimento.

– Potasio (600 mg/vo./24 h) como profilaxis de la hipokaliemia producida por la teofilina. Consejos al paciente: se recomienda tomar este medicamento después de las comidas.

– Salmeterol/fluticasona 50/250 µg (1 inh/12 h). Consejos al paciente: se recomienda inhalar este medicamento antes de las comidas, enjuagándose a continuación con abundante cantidad de agua y bicarbonato o lavándose los dientes, para reducir al máximo el riesgo de ronquera y candidiasis orofaríngea por la fluticasona.

Monitorización farmacocinética de teofilina

El día que ingresó en la sala de neumología se determinaron concentraciones de teofilina en el servicio de farmacia. El paciente tenía una concentración de 31 µg/ml de teofilina, siendo el rango terapéutico entre 10 -20 µg/ml.

Las intoxicaciones por teofilina pueden desencadenar numerosas reacciones adversas: fiebre, dolor muscular, hipopotasemia, alteraciones digestivas (nauseas, vómitos…), alteraciones neurológicas, alteraciones cardiovasculares (hipotensión, palpitaciones…), alteraciones respiratorias (insuficiencia respiratoria…). Por tanto, esta elevada concentración de teofilina podría haber sido la causa de los síntomas referidos por el paciente en urgencias, como palpitaciones y dolor muscular e incluso la hipopotasemia descrita en los análisis sanguíneos.

La unidad de farmacocinética del servicio de farmacia realizó un seguimiento farmacocinético mediante un programa informático (PKS). Para la correcta interpretación de las concentraciones plasmáticas (tabla 5) necesitó recopilar una serie de datos: peso (57 kg), talla (160 cm), posología (300 mg/12 h), especialidad farmacéutica, vía de administración oral, hora de la extracción, última dosis administrada previa a la extracción y factores que pueden influir (fumador).

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA				
Fecha	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Hora de extracción	8:00	8:00	8:00	8:00
Concentración plasmática de teofilina	31,11 µg/ml	22,73 µg/ml	16,22 µg/ml	15,79 µg/ml
Concentración plasmática de potasio	K= 3 mEq/l	K= 3,7 mEq/l	K= 4,4 mEq/l	K= 3,9 mEq/l

Tabla 5. Monitorización farmacocinética.

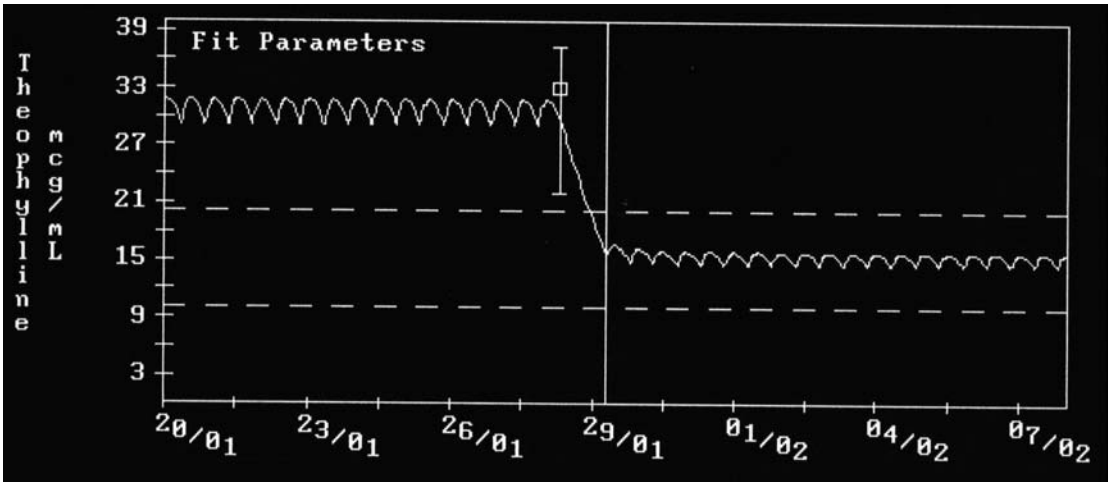


Figura1. Estimación de las concentraciones de teofilina con pauta al ingreso y alternativa de 150 mg/vo./12 h tras un día de eliminación.

El servicio de farmacia aconsejó suspender la teofilina y reanudar el tratamiento al día siguiente con la mitad de la dosis tras estimar las concentraciones con el programa PKS y ajustar las dosis (figura1).

2. DISCUSIÓN

A continuación se procede a la descripción de los problemas farmacoterapeúticos del paciente a lo largo del ingreso, del tratamiento administrado y de las posibles oportunidades de actuación del farmacéutico (tabla 6):

Infección

Al ingreso el paciente presentó fiebre de 39 °C de 48 h de evolución. Tras recoger el esputo para realizar cultivos, sangre y orina, se inició tratamiento empírico con levofloxacino 500 mg/24 h iv. Al tercer día del ingreso se obtuvieron los resultados de los cultivos del esputo en el que se aislaron *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae* y bacilos ácido-alcohol resistentes negativo. El antibiograma mostró resistencia de *M. catarrhalis* a ampicilina y de *S. pneumoniae* a clindamicina y de ambos microorganismos a cotrimoxazol. En el antibiograma pudimos comprobar que ambos microorganismos eran sensibles a amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas, aminoglucósidos y a ciprofloxacino.

Hipokaliemia

El paciente, al ingreso, presentó una hipopotasemia de 3 mEq/l (3,5–5,1 mEq/l) a la cual se le podría atribuir la sintomatología cardiaca y el dolor muscular. Este déficit de potasio podría tener dos causas: medicamentos (teofilina, salmeterol/fluticasona) o déficit en el aporte externo de potasio. Para contrarrestar este déficit se le pautó 20 mEq de ClK añadidos a la fluidoterapia y 1 cápsula de potasio de 8 mEq vo. cada 8 h. Cuando se le retiró la vía (día 3) se subió el potasio a 2 cápsulas (16 mEq) cada 8 h.

Acidosis respiratoria

El paciente a su ingreso tuvo una acidosis respiratoria debido a la agudización de la enfermedad. Para contrarrestarlo se le pautó oxigenoterapia cuyo objetivo era mantener una

PLAN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA		
ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento antimicrobiano: Tratamiento inicialmente empírico con levofloxacino 500 mg iv./24 h.	-Revisar resultados de los cultivos del esputo. -Revisar antibiograma para comprobar resistencias y sensibilidad.	Aconsejar sustituir por amoxicilina-clavulánico ya que es sensible y no hay signos de insuficiencia renal.
Efectividad de la terapia con teofilina y broncodilatadores.	Analizar gasometría: PaO_2, $PaCO_2$, pH, Sat O_2.	Aconsejar modificar la dosis y pauta según los valores de la gasometría.
Duración del tratamiento con corticoides.	Evaluar la retirada del tratamiento para evitar efectos adversos.	Aconsejar la retirada progresiva de los corticoides a razón de 10 mg cada 3 días.
Valoración nutricional.	Calcular el índice de masa corporal.	Aconsejar la adición de suplementos nutricionales si el IMC <25 kg/m^2 ya que se asocia a mayor mortalidad[3].
Revisar dosis de teofilina.	Monitorización farmacocinética.	Se aconseja disminuir la dosis de teofilina a la mitad tras la estimación de las concentraciones.
Revisión de la función renal.	Seguimiento de los valores de creatinina en las analíticas.	Si se desarrollara insuficiencia renal ajustar la dosis de los fármacos afectados.
Reacciones adversas potenciales: hipopotasemia.	Detección de la hipopotasemia debida a la teofilina.	Aconsejar añadir suplementos orales o intravenosos de cloruro potásico.
Interacciones: Ranitidina - Teofilina.	Ranitidina inhibidor del metabolismo hepático de la teofilina incrementando sus concentraciones plasmáticas.	Aconsejar sustituir la protección gástrica por omeprazol.
Interacciones: Almagato - Levofloxacino.	Interacción a nivel de la absorción del levofloxacino.	Aconsejar suspender el tratamiento con almagato hasta finalizar tratamiento con levofloxacino.

Tabla 6. Plan de atención farmacéutica.

adecuada oxigenación tisular, mientras que el resto de medidas farmacológicas trataban las causas y síntomas de la enfermedad. Se aconsejó utilizar la mínima concentración inspiratoria de oxígeno (F_IO_2) necesaria para conseguir un valor de presión arterial de oxígeno (PaO_2) >60mmHg (o saturación de oxígeno (Sat O_2) >90%)[1,2]. En la práctica clínica suele ser suficiente 2-4 l/min cuando se utilizan gafas nasales. Existen dos formas tradicionales de administración de oxígeno: las gafas nasales y las mascarillas tipo Venturi. En nuestro paciente se utilizaron las gafas nasales debido a su comodidad.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la de mayor prevalencia e impacto socioeconómico de todas las enfermedades respiratorias. La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV_1] y de la relación FEV_1/capacidad vital forzada [FVC]) causada, principalmente, por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco[2]. El consumo de tabaco produce cambios inflamatorios pulmonares en todos los fumadores, aunque sólo en una parte de ellos tiene lugar una

respuesta anómala que condiciona el desarrollo de alteraciones anatómicas en la vía aérea y en el parénquima pulmonar[1].

Se considera exacerbación de la EPOC la aparición de un deterioro en la situación clínica del paciente, que curse con aumento de la expectoración, esputo purulento, aumento de la disnea, o cualquier combinación de estos tres síntomas. Entre un 50 y un 75% de las exacerbaciones de la EPOC son de causa infecciosa[2]. En algo más de la mitad de éstas el agente etiológico es bacteriano, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Moraxella catarrhalis*[3]. En nuestro caso se trata de una infección producida por *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae* que, en un primer momento, es tratada empíricamente con levofloxacino. Tras los análisis del esputo se comprueba que los microorganismos son sensibles al levofloxacino (aunque no se prueba específicamente, en el antibiograma se asume que son sensibles ya que lo son al ciprofloxacino). Según guías de terapéutica antimicrobiana[4] y guías clínicas[3,5] ambos microorganismos, salvo si son resistentes, tienen como tratamiento de primera elección amoxicilina – clavulánico.

Como podemos observar en la tabla 7, el tratamiento con amoxicilina-clavulánico es mucho más económico y podría ser igual de eficaz en el tratamiento de la infección del paciente.

En cuanto al empleo de metilxantinas (teofilina y aminofilina) en el tratamiento de la EPOC su uso es controvertido. Los principales argumentos en contra de su uso se basan en que son broncodilatadores débiles y que el riesgo de efectos secundarios es elevado. Las metilxantinas poseen efectos colaterales (mejoría de la disnea y de la tolerancia al esfuerzo, probable acción antiinflamatoria) que pueden dar lugar a respuestas clínicas favorables, como es nuestro caso, aunque actualmente no se conoce la importancia real de estos efectos en el control clínico del paciente.

COMPARACIÓN DE COSTES		
MEDICAMENTO	INTRAVENOSO Coste (PVL)/Día	ORAL Coste (PVL)/Día
Levofloxacino 500 mg/24 h	27,86 €	2,53 €
Amoxicilina/ clavulánico 1g (iv.) ó 875 mg (oral)/8 h	2,65 €	0,45 €

Tabla 7. Comparación de costes entre ambos medicamentos.

En la EPOC existen alteraciones histológicas de carácter inflamatorio, lo que sugiere la utilidad potencial del empleo de glucocorticoides. Actualmente, se ha evaluado la eficacia clínica de glucocorticoides inhalados en la EPOC que indican que pueden tener cierta utilidad en el tratamiento del paciente con EPOC grave, dado que disminuyen el número de exacerbaciones y mejoran los síntomas, aunque son poco eficaces en la prevención del deterioro funcional[1]. La respuesta a los glucocorticoides inh. no es uniforme, y no existe ningún criterio absoluto que permita distinguir a aquellos pacientes que presentarán una respuesta favorable. Según la información disponible sí que se recomienda el empleo de glucocorticoides inhalados en pacientes con EPOC grave que presenten exacerbaciones frecuentes en las que se requiera tratamiento con glucocorticoides vo. o antibióticos, como es nuestro caso.

Aunque se ha descrito una mejoría en el deterioro del FEV_1 con el uso de glucocorticoides sistémicos, la elevada incidencia de efectos secundarios y la ausencia de estudios controlados no hacen aconsejable su uso prolongado en el paciente con enfermedad estable[6,7].

Finalmente, entre las medidas generales a tomar, en el tratamiento de los pacientes con EPOC[2], destacan las siguientes:

– Supresión del tabaco[1]: constituye la intervención preventiva y terapéutica más importante en el paciente ya diagnosticado, además de ser la principal medida preventiva para evitar el desarrollo de la enfermedad. La primera medida para lograr el abandono del

tabaco consiste en informar al paciente de sus efectos nocivos en el curso evolutivo del proceso. En pacientes sensibilizados y motivados para dejar de fumar, pero con un grado moderado o alto de dependencia nicotínica, es aconsejable introducir la terapia sustitutiva con nicotina, ya sea con chicles, parches o aerosoles nasales.

– Vacuna antigripal: se recomienda la administración anual de la vacuna antigripal dado que condiciona una disminución de la morbilidad durante los períodos epidémicos.

– Vacuna antineumocócica: las evidencias disponibles actualmente no permiten recomendar el uso generalizado de la vacuna antineumocócica. En casos seleccionados podría ser de interés su administración al reducir la posibilidad de bacteriemia.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Siafakas NM. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Sheffield: European Respiratory Society Journals; 2006.

2. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN *et al*. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2001; 37:297-316.

3. Torres A, Quintano JA, Martínez M *et al*. Tratamiento antimicrobiano de la EPOC en el anciano. Rev Esp Quimioter. 2006; 19(2):167-83.

4. Mensa J, Gatell JM *et al*. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Masson; 2006.

5. Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S *et al*. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Prim Care Respir J. 2006; 15(1):48-57.

6. Bateman ED, Feldman C, O'Brien J *et al*. COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. S Afr Med J. 2004; 94(7 Pt 2):559-75.

7. British Thoracic Society Guideline Development Group. Intermediate care Hospital-at-Home in chronic obstructive pulmonary disease: Britis Thoracic Society guideline. Thorax. 2007; 62(3):200-10.

Prevención del rechazo del trasplante de pulmón

Alejandro Santiago Pérez.
Coordinadora: Amalia Torralba Arranz.

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes del paciente

Mujer de 18 años de edad, diagnosticada de fibrosis quística (FQ) a los 3 meses de edad, con afectación pulmonar y digestiva. No alergias medicamentosas conocidas. Colonización por *Pseudomonas sp*. y *Haemophilus sp*. ocasional. Colonización persistente por *Scedosporium sp*. Citomegalovirus (CMV) +.

Sometida a trasplante bipulmonar secuencial. Donante mujer de 21 años proveniente de traumatismo craneoencefálico. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante 9 días. Isquemia del pulmón derecho de 240 min, pulmón izquierdo de 360 min. Extubada a las 24 h. Cultivo de broncoscopia del donante: *Enterobacter cloacae*. Cultivo de broncoscopia del receptor: *Stenotrophomonas maltophilia*. Pasa a planta en situación estable.

Motivo de consulta o ingreso

Los pacientes afectados de FQ acuden al la Unidad de Dispensación a Pacientes Externos y se les dispensa la medicación. Son pacientes polimedicados, con tratamientos complejos y fármacos de estrecho margen terapéutico.

Pruebas de valoración objetiva y subjetiva en relación a la farmacoterapia

Las pruebas objetiva y subjetiva se muestran en la tabla 1.

Diagnóstico principal y secundario. Comorbilidades

- Trasplante pulmonar bilateral en paciente con FQ.
- Complicaciones postrasplante: Rechazo agudo precoz. *Diabetes mellitus* (DM) postrasplante. Fitobezoar gástrico. Gastroparesia.

Historia farmacoterapéutica y medidas no farmacológicas

Historia antigua: cambio de inhibidor de la calcineurina de ciclosporina a tacrolimus. Para el tratamiento del fitozoar se solicitó al Servicio de Farmacia una fórmula magistral de celulasa,

pautándose 100 UI/8 h vo. Precisa nutrición parenteral total durante el ingreso durante un total de 7 días. Para el mantenimiento de concentraciones plasmáticas adecuados se requirió la administración sublingual de tacrolimus.

Evolución clínica

– Revisión 1 mes postrasplante. Los niveles de inmunosupresores se detallan en la figura 1.

– Revisión 1,5 meses postrasplante. La paciente refiere dolor intenso en el tobillo derecho. La radiografía no muestra nada óseo. Tratamiento: Hielo local, reposo, pomada con AINEs.

– Revisión 2 meses postrasplante. Analítica relevante: Glucosa: 480 mg/dl.

– Revisión 2,5 meses postrasplante. Nódulos subcutáneos en miembros inferiores. Se deriva la paciente al servicio de Dermatología, se biopsia y se mandan cultivos a Microbiología.

– Revisión 3 meses postrasplante. Ingreso. La paciente muestra nódulos subcutáneos acompañados de dolor en tobillo derecho desde hace dos meses. El cultivo del nódulo muestra *Scedosporium apiospermiun*. Analítica relevante: Creatinina sérica (Crs): 1,3 mg/dl. Juicio diagnóstico: Infección diseminada por *Scedosporium apiospermiun*.

– Revisión 4,5 meses postrasplante. La paciente refiere alteraciones visuales tras el inicio del tratamiento con Voriconazol, no obstante desparecieron pasados pocos días y el tratamiento no se llegó a variar. Analítica relevante: Hemoglobina 8,9 g/dl.

– Revisión 5 meses postrasplante. Analítica relevante: leucocitos: 3.700 cel/µl, polimorfonuclares (PMN): 1.500 cel/µl, hemoglobina 9,2 g/dl.

– Revisión 6,5 meses postrasplante. Se detecta micetoma pulmonar. Analítica relevante: leucocitos: 5.500 cel/µl.

– Revisión 7,5 meses postrasplante. La paciente refiere sensación de decaimiento, lloros frecuentes sin causa aparente y disminución en la actividad diaria. Analítica relevante: glucosa 96 mg/dl.

– Consulta telefónica. La paciente refiere despertares frecuentes durante la noche y mal descanso.

– Revisión 8,5 meses postrasplante. Refiere sensación de plenitud entre comidas. Analítica relevante: hemoglobina: 9,7 g/dl.

Las variaciones en el tratamiento farmacológico se muestran en la tabla 2.

Resolución final

La paciente presenta una infección generalizada por *Scedosporium apiospermum*, encontrándose hallazgos en piel, articulaciones, SNC y pulmón. La inmunosupresión adecuada para la paciente debe mantener niveles eficaces pero cercanos al intervalo inferior, para evitar el avance de la infección fúngica. Se prevé que la paciente sea intervenida del micetoma pulmonar tras valoración en la próxima revisión.

	SUBJETIVA	OBJETIVA	
Tacrolimus		Glucemia no controlada.	Necesidad de insulinoterapia para el control glucémico.
Anfotericina B liosomal Nebulizado	Picor intenso y sensación desagradable. Reconstituye el vial con cloruro sódico al 0,9 %.	La Anfotericina B tiene estabilidad reducida en soluciones salinas.	Reconstituir el vial con agua para inyectables. Filtrar la solución reconstituida si se aprecia turbia antes de la nebulización.
Valganciclovir		Leucocitos: 3.700 cel/µl.	Susceptible de producir leucopenia. Prestar atención a infección por CMV.
Trimetoprim/ Sulfametoxazol		Leucocitos: 3.700 cel/µl.	Susceptible de producir leucopenia. Si no hay riesgo de infección por Burkholderia cepacia, su uso es prescindible.
Omeprazol	Sensación de plenitud con dolor, dice requerir doblar su dosis.	Omeprazol se asocia a ciertos efectos adversos gastrointestinales inespecíficos.	No existe asociación clara, aún así no es aconsejable tomar más omeprazol para que los síntomas desaparezcan Si no remite en un mes, avisar.
Polivitamínico			
Calcio	Los comprimidos le producen sequedad de boca y no se los toma.	Toma comprimidos masticables.	Se le da la opción a tomar comprimidos efervescente.

Tabla 1. Pruebas de valoración objetiva y subjetiva en relación a la farmacoterapia al alta.

MESES POSTRASPLANTE	MODIFICACIÓN
	Tratamiento al alta
–	Tacrolimus 1 mg/12 h vía oral (vo.)
–	Micofenolato mofetil 1.000 mg/12 h vo.
–	Prednisona 20 mg/12 h vo.
–	Valganciclovir 450 mg/12 h vo.
–	Anfotericina B liposomal 25 mg semanal nebulización.
–	Trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg/12 h los lunes, miércoles y viernes vo.
–	Colistimetato sódico 1 millón de UI/12 h nebulización.
–	Enzimas pancreáticas 2 – 3 – 2 – 3 con las comidas vo.
–	Omeprazol 20 mg/24 h vo.
–	Magnesio 2 grageas/12 h vo.
–	Polivitamínico 1 comp/24 h vo.
–	Calcio carbonato 500 mg/24 h vo.
–	Vitamina D 266 µg semanal vo.
–	Ácido risedrónico 70 mg semanal vo.
+2	Tacrolimus 4 mg/12h vo., Insulina Humana de acción rápida según glucemias.
+2,25	Insulina glargina ajuste según glucemias.
+2,5	Tacrolimus 0,5 mg/24h vo., micofenolato mofetilo 500 mg/12h vo., prednisona 5 mg/24h vo., voriconazol 200 mg/12h vo., terbinafina 500 mg/24h vo.
+5	Suspende valganciclovir y trimetoprim/sulfametoxazol.
+6,5	Alprazolam 0,5 mg vo. si precisa por ansiedad.
+7.5	Se suspenden insulinas. Darbepoietina 80 µg semanal subcutáneo (sc.).
+8,5	Lorazepam 1 mg/noche vo.

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

Tratamiento integral del paciente. Valoración crítica del tratamiento

La FQ conduce a cambios patológicos en los órganos que expresan el Regulador Transmembrana de la FQ, como células secretoras, senos, pulmones, páncreas, hígado y aparato reproductor. Los cambios más llamativos se producen a nivel de vías respiratorias, donde los defectos genéticos de base causan infecciones pulmonares crónicas causadas por unos pocos microorganismos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y *Stenotrophomonas maltophilia*)[1].

La terapia inmunosupresora en el trasplante ha de ser óptima para asegurar la viabilidad del injerto. La función renal y la hepática, las interacciones medicamentosas y la situación clínica del paciente van a condicionar la terapia inmunosupresora óptima para cada caso pero, es fundamental para ello, el cumplimiento por parte del paciente de esta compleja terapia. Además, los desórdenes de tipo gastrointestinal, hacen más necesario si cabe el ajuste posológico[2].

Los regímenes basados en ciclosporina son empleados frecuentemente de forma inicial, pero el rechazo agudo, la toxicidad a nivel de SNC, las miopatías, fallo renal, hiperplasia gingival, hipertricosis son causas por la que se puede cambiar a tacrolimus en las primeras etapas postrasplante. No obstante ha demostrado ser menos diabetógena.

El uso de tacrolimus puede ser de especial ayuda en pacientes jóvenes en comparación con ciclosporina, si tenemos en cuenta su perfil de reacciones adversas y que son de mayor relevancia en mujeres. El tacrolimus puede presentar ventajas en un contexto de malabsorción como es la FQ, ya que en estos pacientes la biodisponibilidad oral de la ciclosporina se encuentra disminuida en comparación con pacientes transplantados de pulmón que no presentan FQ[3].

El ácido micofenólico, principal metabolito activo del micofenolato de mofetilo, varía significativamente dependiendo del inhibidor de la calcineurina al que se asocie. Además los pacientes con FQ requieren dosis un 30% mayores, que otras patologías que desembocan en trasplante de pulmón, para alcanzar niveles terapéuticos[4].

La patología a nivel pancreático cursa como resultado de unas secreciones con pobre contenido en iones HCO_3. Las enzimas pancreáticas son retenidas en sus conductos y activadas de manera prematura, lo que conduce a fibrosis del órgano y destrucción del tejido. La malabsorción resultante se suma a un estado hipercatabólico causado por la continua infección endobronquial, lo que aumenta aun más la demanda energética, mientras que las infecciones reducen el apetito y frecuentemente provocan vómitos[5].

La prevalencia de la DM asociada a FQ se estima entre el 12-13% de los pacientes, y la resistencia periférica a glucosa cerca del 15-30% de los casos. Esto depende de la edad y la etnia del paciente. Los factores influyentes son la insuficiencia pancreática y la edad, pero se les suman la infección pulmonar, la terapia con corticosteroides y los suplementos nutricionales que requieren estos pacientes. La mediana de edad de aparición es alrededor de los 20 años de edad, pero las mujeres son más susceptibles de padecerla. Conforme aumenta la edad, también aumenta la incidencia de su aparición. Por ello, la propensión del tacrolimus a inducir intolerancia a la glucosa, no debe ser tan preocupante como en pacientes que se someten a trasplante de pulmón sin FQ previa, ya que una parte importante de estos pacientes están ya diagnosticados de DM antes del trasplante[6].

La mejora en la profilaxis y tratamiento antibiótico frente a infecciones del tracto respiratorio se considera el principal motivo que explica el aumento en la esperanza de vida alcanzada

en las últimas décadas. Para evitar los efectos adversos y conseguir niveles óptimos en las vías respiratorias, se ha empleado la inh. para antibióticos como la tobramicina y el colistimetato, habiendo demostrado ambos ser eficaces en el curso de la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*[7]. Estos antibióticos en nuestro hospital se emplean de forma rotatoria para evitar la aparición de resistencias, por ello a esta paciente durante el periodo de estudio le corresponde el uso de colistimetato. Como antifúngico inhalado se emplea anfotericina B liposomal, esto es por criterio de los neumólogos, que tras un periodo de uso por desabastecimiento de la anfotericina B deoxicolato, vieron mejoría subjetiva con este tratamiento.

El *Scedosporium apiospermum* es un hongo ubicuo en cuanto a su distribución en suelos, alimentos y aguas. Puede causar un amplio espectro de infecciones que van desde micosis localizadas a infecciones generalizadas en pacientes con trasplante de órgano sólido. Tiene una prevalencia de colonización del 9% en enfermos de FQ, aunque no son muchos los casos reportados de infección generalizada en pacientes con FQ trasplantados. Se debe dar prioridad a las infecciones por hongos en pacientes transplantados. El voriconazol es el antifúngico más eficiente en infecciones causadas por *Scedosporium apiospermum*, sin embargo, el fármaco sólo inhibe la proliferación del hongo, y se han notificado reinfecciones en SNC por la discontinuación del tratamiento. Se recomienda un tratamiento de por vida, excepto si la situación de inmunosupresión mejora notablemente[8].

Otras complicaciones no pulmonares de la enfermedad continúan después del trasplante. Se debe seguir atendiendo a complicaciones gastrointestinales como la insuficiencia pancreática, que requiere la administración de enzimas pancreáticas. El síndrome de obstrucción intestinal distal y la colecistitis son frecuentes en estos pacientes.

La FQ se asocia a problemas nutricionales diferentes de las subsidiarias de trasplante de pulmón, pero también otras coincidentes. La disminución de la densidad ósea y el aumento del riesgo de fracturas son un ejemplo. Niveles subóptimos de vitamina D, la inactividad y el uso de corticosteroides contribuyen a la pérdida de masa ósea.

Plan de atención farmacéutica

Recomendaciones a la prescripción

El plan de atención farmacéutica, en cuanto a recomendaciones a la prescripción, basa la elegibilidad del paciente por una serie de criterios que justifican la vigilancia de los parámetros valorados. Los criterios fueron:

- Fármacos inmunosupresores de estrecho margen terapéutico.
- Antifúngicos de uso controlado.
- Politerapia y susceptibilidad de interacciones medicamentosas.
- Alteración de los órganos de eliminación.

Los ajustes a la posología de los fármacos monitorizados se muestran en la tabla 3.

Otras actuaciones

Revisión 4,5 meses postrasplante. La paciente refiere pánico a las agujas y durante el ingreso se negó a firmar el consentimiento para la transfusión de sangre, por lo que se recomienda confirmar el resultado en la próxima visita.

Revisión 5 meses postrasplante. Ante el hallazgo de leucopenia (3.700 cel/µl) se decide suspender el valganciclovir y el trimetoprim/sulfametoxazol. Aunque la leucopenia se puede atribuir al tratamiento inmunosupresor (micofenolato mofetilo con una incidencia de entre el 23,2 y el 45,8% y tacrolimus del 15%) se decide comprobar si la reacción puede ser debida al antivírico o al antibacteriano, ya que la interrupción de la terapia inmunosupresora no

es una opción, no existiendo alternativa al tacrolimus por el rechazo agudo sucedido con ciclosporina.

Revisión 6,5 meses postrasplante. La cifra de leucocitos se recupera hasta 5.500 cel/µl, por lo que se continua con la terapia inmunosupresora previa.

Revisión 7,5 meses postrasplante. Ante el miedo de la paciente a las agujas se recomienda en uso de darbepoetina α, de administración semanal, para evitar pinchazos. Se valora el uso de un antidepresivo, se consulta uno libre de interacciones con el resto de fármacos.

8,5 meses postrasplante. Se recomienda la substitución del alprazolam por una benzodizepina de acción media para el insomnio, como es el lorazepam.

Consulta. La paciente no se administra la darbepoetina α, alegando no necesitarla. Como antidrepresivo se recomienda el uso de mirtazapina, ya que por su perfil sedante puede ser de utilidad en el insomnio que refiere.

Soporte nutricional

Actualmente la paciente no requiere dietas especiales ni suplementos. La dieta sugerida por la Unidad Nutrición y Diabetes es similar a la recomendada para cualquier paciente con FQ[9].

Programas de educación sanitaria (estrategias de adherencia)

El repaso de toma de medicación se hace siguiendo la estrategia seguida en la consulta de Neumología. Se le cuestiona a la paciente por su medicación separando en áreas los fármacos, de manera que pueda usar este sistema para recordar las tomas. En este caso las escogidas son: Inmunosupresores, Antimicrobianos, Protector estomacal, Vitaminas y Huesos.

Por la experiencia con otros pacientes con FQ, y dado que son jóvenes, se sugiere el uso de alarmas en el teléfono móvil para las tomas de medicación. Antes que el uso de pastilleros ante posibles olvidos.

Información al alta sobre medicamentos

Al ser una paciente de FQ, desde el Servicio de Farmacia se le provee de toda la medicación. En entrevista al alta al paciente se explica de forma general la toma de la medicación, en cuanto a horarios, toma de alimentos, manera de actuar frente a un olvido en la toma de dosis y qué hacer si nota efectos adversos generales y específicos. Se comprueba otras medicaciones no declaradas en la orden de tratamiento así como el uso de plantas medicinales y alimentos susceptibles de interacción. Se le informa de los efectos adversos y desagradables que pueden tener los fármacos que necesita, instruyendo al paciente para notificarlo de inmediato si reviste gravedad. Se le provee de información oral y escrita en forma de recomendaciones generales y protocolos para el uso de inmunosupresores y de fármacos vía nebulizada.

Otras acciones concretas son: información sobre el tratamiento con valganciclovir y porqué requiere un consentimiento para su tramitación como uso compasivo. Información acerca del uso de aerosoles (anfotericina B liposomal y colistimetato), de su reconstitución, conservación y problemas frecuentes que puede encontrar. Información sobre como la toma de mirtazapina a ciertas horas puede colaborar con otros medicamentos para ayudar a dormir.

Aspectos farmacoeconómicos

El trasplante de pulmón, en pacientes afectados de FQ, ha demostrado una mejora significativa en cuanto a años de vida ganados ajustados por calidad. El coste-efectividad de este tratamiento y en esta patología es superior que el trasplante pulmonar en patologías como bronquiectasia, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, fibrosis pulmonar y deficiencia de α-1-antitripsina. De hecho, la FQ, es la patología que goza de mayor beneficio en cuanto a supervivencia tras el trasplante de pulmón frente al resto de patologías que lo motivan.

Quedan aún esfuerzos por realizar para la mejora del beneficio del trasplante pulmonar en cuanto a adecuación en la inmunosupresión, ya que tiene una influencia positiva en el coste-efectividad del trasplante de pulmón[10].

MESES POS-TRASPLANTE	FÁRMACO	HALLAZGO	MOTIVO	ACTUACIÓN
		Ajuste posológico por niveles de fármaco		
+1,25	Tacrolimus	5,7 ng/ml	Límite inferior del intervalo terapéutico.	Aumento de dosis a 4 mg/12 h.
+2	Tacrolimus	25,8 ng/ml	Límite superior del intervalo terapéutico.	Disminución de la dosis a 3 mg/12 h.
+2,5	Tacrolimus	9,9 ng/ml La función renal empeora (Crs: 1,3 mg/dl)	La infección del hongo *Scedosporium apiospermum* manda a la hora de mantener niveles adecuados de fármacos inmunosupresores.	Reducir la dosis de tacrolimus a 1 mg/12 h, disminuir la dosis de micofenolato mofetil a 500 mg/12 h y la de prednisona a 5 mg/24 h.
+4,5	Tacrolimus	5,9 ng/ml	Límite superior del intervalo terapéutico.	
		Ajuste posológico por alteración del órgano excretor		
+0	Valganciclovir	ClCr: 48 ml/min	Requiere ajuste según ClCr.	Inducción a 450 mg/12 h y mantenimiento a 450 mg/24 h.

Tabla 3. Ajuste posológico de fármacos según niveles terapéuticos y por alteración del órgano excretor.

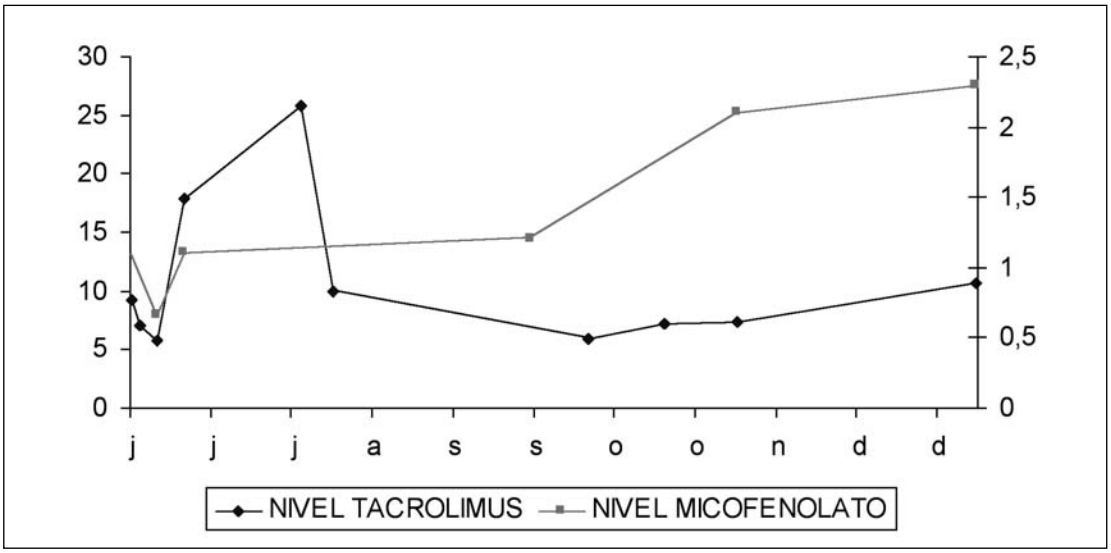


Figura 1. Niveles plasmáticos de inmunosupresores. Tacrolimus (ng/ml). Micofenolato (µg/ml).

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003 Feb 22; 361:681-9

2. Coloni GF, Venuta F, Ciccone AM *et al.* Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. Transplant Proc. 2004; 36:648-50.

3. Knoop C, Philipe T, Saint-Marcoux F *et al.* Tacrolimus Pharmacokinetics and Dose Monitoring After Lung Transplantation for Cystic Fibrosis and Other Conditions. Am J Transp. 2005; 5:1477-82.

4. Gerbase MW, Fathi M, Spiliopoulos A *et al.* Pharmacokinetics of Micophenolic Acid Associated With Calcineurin Inhibitors: Long-term Monitoring in Stable Lung Recipients With and Without Cystic Fibrosis. J Heart and Lung Transp. 2003; 22(5):587-90.

5. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E *et al.* Gantrointestinal complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. Chest. Dic 2003; 124(6):2408-9.

6. Dosanjh A. A review of nutritional problems and the cystic fibrosis lung transplant patient. Pediatr Transplant. 2002; 6:388-91.

7. Gómez FJ, Planas A, Ussetti P *et al.* Prognostic Factors of Morbidity and Mortality in the Early Postoperative Period Following Lang Transplantation. Arch Broconeumol. 2003; 39(8):353-60.

8. Symoens F, Knoop C, Schrooyen Melk *et al.* Disseminated *Scedosporium apiospermum* Infection in a Cystic Fibrosis Patient After Double-lung Transplantation. J Heart and Lung Transp. 2005; 25(5):603-7.

9. Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. Diabetic Med. 2003; 20:425-36.

10. Groen H, van der Bij W, Koëter GH et al. Cost-Effectiveness of Lung Transplantation in relation to Type of End-Stage Pulmonary Disease. Am J Transplant. 2004; 4:1155-62.

Área III
Enfermedades Gastrointestinales

Hepatitis C crónica

Inmaculada Sánchez Martínez y Rocío Bulo Concellón.
Coordinadora: Mª Victoria Manzano Martín.

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 53 años, y 50 kg de peso con antecedentes de ulcus duodenal (precisó transfusión en una ocasión el mismo año de su diagnóstico) e intervención en 2 ocasiones de vagotomía bitroncular. Sin antecedentes familiares de hepatopatía, ni alergias a medicamentos descritas, ex-fumador desde hace años, no adicto a drogas por vía parenteral y consumidor eventual de alcohol.

Meses antes del diagnóstico comienza con aparición de astenia marcada y tras varios chequeos por parte de la empresa donde trabaja, se le detectan anticuerpos frente a virus C (anti-VHC), por lo que es derivado al Servicio de Digestivo del hospital.

En un primer momento se realizan analítica, coagulación y bioquímica, además de repetir el análisis serológico y virológico, con la intención de confirmar el diagnóstico (tabla 1):

	VALORES NORMALES	
Hemoglobina	(13-17)	15,4 g/dl
Leucocitos	(4-11)	5,04 x 10^3/µl
Neutrófilos	(1,8-8,00)	2,74 x 10^3/µl
Plaquetas	(130-400)	298 x 10^3/µl
GOT o AST	(4-37)	39 UI/l
GPT o ALT	(4-40)	59 UI/l
y-GT	(8-61)	53 UI/l
Bilirrubina	(0,2-1)	0,9 mg/dl
Albúmina	(3.700-5.300)	4.626 mg/dl
VHC cualitativa (RT-PCR)		Positivo
VHC Carga viral (PCR a TR)		3.840.000 UI/ml
VHC Genotipo (PCR-TR)		1a

Tabla 1. Datos analíticos basales.

Tras determinación cuali y cuantitativa del genoma viral, junto con la determinación del genotipo (1a), se realiza también ecografía abdominal que indica hepatopatía crónica sin lesiones ocupantes de espacio, colelitiasis y esplenomegalia sin otros datos de hipertensión portal. Se solicita además, biopsia hepática, confirmando el diagnóstico de hepatitis C crónica persistente con fibrosis leve (P1; L2; F1) por virus genotipo 1a.

Después de 5 meses de seguimiento desde su remisión al hospital, se valora la posibilidad de tratamiento antivírico, iniciando terapia combinada con peginterferón α-2a subcutáneo (180 µg semanales) y rivabirina (800 mg cada 24 h). Se informa al paciente de los hábitos higiénico-dietéticos a seguir y de los efectos adversos que pueden aparecer durante el tiempo que dure el tratamiento.

Continúa con controles mensuales en consulta, donde se realiza seguimiento del paciente y control clínico con determinación de series blanca y roja, plaquetas, función hepática y tiroidea, junto con determinación del RNA VHC (tabla 2).

		1ª SEMANA	SEMANA 4	SEMANA 8	SEMANA 12
FÁRMACOS	Peginterferón α-2a sc.	180 µg /semana			
	Rivabirina vo.	800 mg/24 h (400-0-400)			
	Paracetamol vo.	1.000 mg/semana (antes de cada inyección de PEG IFN)			
ANALÍTICA	Hemoglobina (g/dl)	15,4	14,2	14,1	14,4
	Leucocitos x 10^3/µl	4,03	2,23	3,2	2,02
	Neutrófilos x 10^3/µl	1,99	0,99	1,6	1,1
	Actividad de protrombina	—	98%	99%	105%
	GOT o AST (UI/l)	46	37	42	45
	GPT o ALT (UI/l)	62	48	48	58
	γ-GT (UI/l)	—	30	—	29
	Bilirrubina (mg/dl)	0,8	0,9	0,9	0,7
	Albúmina (mg/dl)	—	—	—	4.785
	TSH (µUI/ml)	—	—	1,6	1,88
	VHC cualit. (RT-PCR)	—	—	—	Negativo
	Carga viral VHC (UI/ml)	—	—	—	Indetectable

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica. Datos analíticos durante el tratamiento con RBV e interferón pegilado (I).
vía oral: vo. subcutánea: sc.

Durante las primeras administraciones el paciente describe molestias en el lugar de inyección, acompañadas de prurito y cierto malestar general que se resuelve con el paso del tiempo. Otras reacciones adversas son cansancio, pérdida de peso (4 kg en tan sólo 1 mes) y apetito. Posteriormente, el paciente se muestra asintomático durante el resto de duración de la terapia.

Tras 12 semanas de tratamiento, la viremia se hace indetectable y la PCR se negativiza. El pa-

		SEMANA 16	SEMANA 36	SEMANA 40	SEMANA 48	6 MESES DESPUÉS
FÁRMACOS	Peginterferón α-2a sc.	180 µg/semana				—
	Rivabirina vo.	800 mg/24 h (400-0-400)				—
	Paracetamol vo.	1.000 mg/semana (antes de cada inyección de PEG IFN)				—
ANALÍTICA	Hemoglobina (g/dl)	12,4	13,3	13,6	13,7	14,4
	Leucocitos x10^3/µl	1,97	1,30	1,43	5,11	4,13
	Neutrófilos x10^3/µl	1,11	0,61	0,66	3,52	2,6
	Actividad de protrombina	92%	112%	110%	112%	114%
	GOT o AST (UI/l)	49	43	35	24	68
	GPT o ALT (UI/l)	61	52	41	31	113
	y-GT (UI/l)	23	—	22	18	102
	Bilirrubina (mg/dl)	0,9	—	0,8	0,7	0,8
	Albúmina (mg/dl)	—	—	—	5.112	4.638
	TSH (µUI/ml)	1,5	—	—	—	2,26
	VHC cualit. (RT-PCR)	—	Negativo	—	—	Positivo
	Carga viral VHC (UI/ml)	—	Indetectable	—	—	1.476.000

Tabla 3. Historia farmacoterapéutica del paciente. Datos analíticos durante el tratamiento con RBV e interferón pegilado (II).

ciente continúa con tratamiento hasta completar 48 semanas, pero antes de finalizar, aparece cierta dificultad para la concentración y pérdida de memoria reciente, que se ha ido acrecentando con el paso del tiempo. Durante una revisión 6 meses después (tabla 3), el paciente afirma mejoría de su estado neurológico pero sin embargo se comprueba una recidiva del virus, con nueva elevación de transaminasas hepáticas y resultado positivo para la PCR de control.

A pesar de ello, el paciente continúa asintomático, por lo que se mantienen los controles analíticos en consulta y continúa el seguimiento, indicándose de nuevo restricción absoluta de alcohol.

2. DISCUSIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus RNA del que se diferencian seis serotipos, siendo el serotipo 1 el más frecuente en Europa y Estados Unidos. La principal vía de transmisión es la parenteral (adictos a drogas por vía parenteral, personas que fueron transfundidas o recibieron factores de coagulación u órganos de donantes infectados antes de 1.992), otras posibles vías son la sexual, perinatal o vertical. La mayoría de las infecciones agudas son asintomáticas, pero pueden aparecer síntomas comunes al resto de hepatitis (cansancio, anorexia, malestar general, ictericia y elevación de

transaminasas), algunos de estos casos se resuelven de forma espontánea. Sin embargo, la infección crónica (RNA de VHC detectable durante más de 6 meses) una vez establecida, raramente se resolverá de modo espontáneo[1]. Se cronifican entre el 60 y el 85% de los casos, de estos el 20% evoluciona a cirrosis a los 20-25 años con riesgo de evolución a carcinoma hepatocelular. Teniendo en cuenta la dificultad diagnóstica en la fase aguda y su evolución a la cronicidad, hay muchos intentos de encontrar métodos diagnósticos tempranos y fármacos que eviten esa evolución. Una opción puede ser no iniciar tratamiento hasta 2-4 meses después del inicio de la fase aguda, por si se produce una resolución espontánea. Actualmente, la mejor opción terapéutica para los pacientes con hepatitis crónica por VHC no tratados previamente, es el uso combinado de **interferón pegilado más ribavirina**[1-7] tal y como recibe el paciente de nuestro caso.

Todas las personas infectadas por VHC son candidatos potenciales a recibir tratamiento, pero en especial aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática (coinfección por virus VIH y VHB, edad superior a los 40 años en el momento del diagnóstico, sexo masculino, presencia de hemocromatosis). La decisión de iniciar tratamiento es un aspecto complejo y se deben tener en cuenta variables como la edad, concentraciones de transaminasas, grado de actividad inflamatoria, estadio de fibrosis, enfermedades asociadas y contraindicaciones, junto con la motivación del paciente. Por todo ello se deberá tomar la decisión de forma individualizada.

Aunque la biopsia hepática no es estrictamente necesaria, su realización permite conocer el grado de actividad inflamatoria y el estadio de fibrosis, lo que permitirá estimar mejor el pronóstico y ayuda a decidir la indicación de tratamiento. Ningún otro marcador clínico puede dar información tan exacta del estado de la lesión hepática, si bien es cierto que su necesidad en pacientes con alta probabilidad de respuesta (genotipos 2 ó 3, transaminasas normales) permanece aún en discusión. Existen diferentes escalas de valoración una vez realizada la biopsia, siendo las más empleadas Metavir y Isaac. En pacientes con grado de fibrosis >2 en la escala Metavir o >3 en la de Isaac (fibrosis septal), habría que valorar el tratamiento farmacológico. Se consideran claros candidatos a recibir tratamiento los pacientes que muestren en la biopsia hepática una actividad moderada-severa y/o una fibrosis significativa.

El **interferón α** (IFN) ejerce una acción antivírica, inmunomoduladora y antifibrogénica. Ha sido el fármaco frecuentemente utilizado en el tratamiento de la hepatitis C, inicialmente en monoterapia y posteriormente asociado a ribavirina (RBV). Su acción antiviral se realiza sobre todo a nivel del ARN (por lo que los virus ARN son en general más sensibles a la acción de los interferones que los virus ADN). La semivida plasmática del IFN es muy corta, entre 4 y 8 h, lo que obligaba a administrarlo 3 días a la semana. Esta pauta conllevaba amplias fluctuaciones de su concentración plasmática, favoreciendo así el desarrollo de mutaciones virales que confieren resistencia al tratamiento[4]. La unión covalente de polietilenglicol (PEG), una molécula inerte, al IFN condiciona una protección de éste frente a la proteolisis. Así, el interferón pegilado (PEG IFN) presenta una absorción sostenida, un menor aclaramiento renal y una mayor semivida plasmática, alcanzando concentraciones terapéuticas más prolongadas con menores fluctuaciones. Con ello se consigue una mayor presión antiviral y la posibilidad de administración en una sola dosis semanal. Se han desarrollado dos tipos de PEG IFN, que difieren en la molécula de PEG y en sus propiedades farmacocinéticas:

PEG IFN α-2a: molécula de PEG ramificada de 40 kD. Volumen de distribución de 6-14 l, que no varía con el peso del paciente. Se presenta en forma de jeringas precargadas (4 unidades) de 135 y 180 µg.

PEG IFN α-2b: molécula de PEG lineal de 12 kD. Volumen de distribución de 80 l, que varía con el peso del paciente. Se presenta en forma de viales para preparación inyectable de 50, 80, 100 y 120 µg.

La **rivabirina** (RBV) es un agente antiviral, disponible vía oral, con acción virostática que inhibe la replicación. Ha demostrado actividad *in vitro* frente a ciertos virus ARN y ADN. Se desconoce el mecanismo a través del cual la RBV en combinación con el interferón ejerce sus efectos frente al VHC pero estudios con formulaciones de RBV en monoterapia han demostrado ausencia de efectos en cuanto a la eliminación del virus de la hepatitis o una mejoría histológica hepática. Por tanto, su indicación en el tratamiento de la hepatitis crónica C contempla su uso como parte de un régimen combinado con interferón α.

Tanto el PEG IFN como la RBV son fármacos de dispensación y control hospitalario. Las pautas de tratamiento (dosis de ambos fármacos y duración de su administración), dependen del genotipo del VHC y del peso del paciente:

Para los pacientes con genotipo 1 como el presentado, la dosis recomendada de PEG IFN α-2b es de 1,5 µg/kg/semana. La dosis óptima de PEG IFN α-2a ha sido establecida en 180 µg/semana, independientemente del peso del paciente.

Respecto a la dosis de RBV, los estudios realizados coinciden en señalar que es necesario ajustarla al peso del paciente aunque la dosis ensayada con PEG IFN α-2b ha sido fija, de 800 mg/24 h. Sin embargo, al analizar la respuesta ajustando la dosis de RBV al peso del paciente se observa que dosis de >10,6 mg/kg/24 h (entre 11 y 15 mg/kg/24 h) son más eficaces. Por ello, con PEG IFN α-2b, la dosis diaria de RBV recomendada es de 800 mg para los pacientes de <65 kg, 1.000 mg para los pacientes que pesan entre 65 y 85 kg, y 1.200 mg para los pacientes de >85 kg. Con PEG IFN α-2a, las dosis de RBV recomendadas son de 1.000 mg/24 h en pacientes de <75 kg y 1.200 mg/24 h en pacientes de ≥75 kg.

Para los pacientes con genotipo 2 y 3 las dosis de PEG IFN α-2b y PEG IFN α-2a son similares a las utilizadas en el genotipo 1.

Con el tratamiento combinado se pretende controlar y eliminar la viremia. Existen estudios que relacionan la ausencia de viremia con la resolución del daño hepático, reducción del grado de fibrosis y baja probabilidad de recaída de la infección. El objetivo es evitar la evolución a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC), por lo que en este sentido se hace necesario el tratamiento farmacológico. En los pacientes con transaminasas elevadas, otro objetivo es conseguir una respuesta bioquímica, definida como la normalización de sus concentraciones séricas, lo que ayudará a obtener mejoría de la lesión hepática con disminución de la actividad inflamatoria[4].

El manejo farmacoterapéutico se decidirá de forma individualizada en cada caso. Según la respuesta de la viremia a dicho tratamiento pueden aparecer diferentes situaciones clínicas:

– **Respuesta viral rápida (RVR):** carga viral indetectable a la 4ª semana desde el inicio de tratamiento.

– **Respuesta viral sostenida (RVS):** ausencia de RNA-VHC al finalizar el tratamiento y en los 6 meses posteriores, lo que se considera el objetivo final deseado, tal y como se ha comentado previamente y es el mejor indicador de eficacia.

– **Respuesta viral temprana:** suele ocurrir en los pacientes con RVS, cuando a las 12 semanas de comenzar el tratamiento se produce disminución importante de las concentraciones de RNA-VHC basales (descenso mayor de 2 $\log_{10}$).

– **Respuesta al final del tratamiento:** la viremia tras el tratamiento es indetectable.ñ

Recaída: después de finalizar el tratamiento y ser indetectable la viremia, ésta comienza a detectarse.

Pacientes no respondedores: aquellos con concentraciones virales estables a pesar del tratamiento.

Pacientes respondedores parciales: pacientes cuyas concentraciones descienden con el tratamiento pero no llegan a ser indetectables nunca.

La práctica habitual indica que se debe evaluar la respuesta viral temprana a las 12 semanas, si ésta se hubiese negativizado o si se observase una disminución mayor o igual al valor de 2 $\log_{10}$ respecto al valor basal y se trata de un genotipo 1, se deberá completar tratamiento hasta las 48 semanas[4]. En caso contrario, habrá que plantearse una interrupción, puesto que será muy poco probable que alcancen una respuesta al final del tratamiento a costa de una mayor aparición de efectos adversos para el paciente: casi con toda seguridad serán pacientes no respondedores. La presencia de respuesta viral sostenida se confirmará a los 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Recientemente se plantea el papel predictor de la RVR para estimar la adecuada duración de la terapia en cada caso, con el fin de alcanzar mayores tasas de respuesta viral sostenida. Estudios finalizados en el último año plantean que la medida de la carga viral a la 4ª semana de tratamiento en casos de infección con genotipo 1, serviría para diferenciar entre respondedores rápidos o lentos[5,6]. Si ésta fuese indetectable se continuaría con 44 semanas más de terapia (48 en total) puesto que según la hipótesis planteada estos enfermos responden rápidamente y de forma independiente a la duración del tratamiento. Si por el contrario, se siguiera detectando carga viral se necesitaría continuar el tratamiento durante 68 semanas más (72 en total) para favorecer la erradicación del virus en casos de respondedores tardíos.

Existen además, varios factores predictores de respuesta. Aunque su valor predictivo individual es malo, se consideran variables pretratamiento asociadas de modo significativo a una mayor probabilidad de una respuesta viral sostenida[4]:

Genotipo: El genotipo 1, como el de nuestro caso, ha llegado a obtener entre el 42 y el 46% de respuesta viral sostenida entre los pacientes tratados, mientras que con genotipos 2 ó 3 se alcanza incluso el 95%.

Carga viral previa al tratamiento: Cuando ésta es inferior a 2×10^6 copias/mm^3, los genotipos 1 alcanzan una respuesta viral sostenida hasta en el 56% de los casos.

Edad: pacientes menores de 40 años.

Peso: menor de 75 kg.

Fibrosis hepática: nula o escasa (ausencia de puentes de fibrosis y cirrosis en la biopsia hepática).

Raza: entre pacientes con genotipo 1, las tasas de RVS son más bajas entre enfermos de raza blanca que entre aquellos de raza negra (28% frente a 52%)[1].

En nuestro caso, se identificó un genotipo 1a en un paciente de apenas 50 kg de peso y 53 años, sin contraindicaciones relativas ni absolutas para el tratamiento, con un grado de inflamación leve y un índice de actividad histológica moderado. Probablemente contrajera la infección a través de una de las transfusiones que recibió con anterioridad. La edad del paciente, el genotipo identificado (tipo 1) y la elevada carga viral inicial (3.840.000 UI/ml) no favorecen la probable respuesta viral sostenida al final del tratamiento, aunque sigue siendo necesario iniciar tratamiento antiviral. Una vez valorada la si-

tuación y planteada al paciente, se inició tratamiento con PEG IFN más RBV según la siguiente pauta, esperando así obtener mejoría de la situación:

– Ribavirina 800 mg/24 h (repartido en dos tomas diarias junto con alimentos)

– Interferón α-2a 180 µg semanal.

El paciente afirma sufrir de forma más o menos prolongada cierto malestar general con molestias en el lugar de inyección, especialmente al inicio de la terapia. Además, se registran descensos de neutrófilos por debajo de 750/mm^3 que deberían haber planteado una reducción de dosis de PEG IFN (135 µg/semana). La mayoría de pacientes que reciben tratamiento experimentan, en mayor o menor medida, reacciones adversas que pueden llegar a empeorar su calidad de vida. El número y la intensidad de los efectos adversos es muy variable de unos pacientes a otros y no se puede predecir con seguridad. Los más frecuentes según se asocien a uno u otro fármaco son:

INTERFERÓN:	RIBAVIRINA:
– síntomas seudogripales – mielodepresión (leucopenia, neutropenia, trombopenia) – astenia – pérdida de apetito y peso – irritabilidad, insomnio, ansiedad, depresión – trastornos autoinmunes (tiroiditis, *diabetes mellitus*) – retinopatía – cardiotoxicidad – hipertrigliceridemia	– anemia hemolítica – náuseas – prurito – congestión nasal – tos irritativa – dermatitis – hiperuricemia

El primer mes de tratamiento es cuando suelen aparecer con mayor intensidad y número. Es frecuente la aparición de síntomas seudogripales y toxicidad hematológica. Puede ser necesario reducir la dosis sobre todo por aparición de plaquetopenia y neutropenia asociada a PEG IFN (como se ha comentado anteriormente en referencia a nuestro caso) o por anemia asociada a RBV. Así, si el recuento de plaquetas fuese inferior a 50.000/mm^3 se debería reducir la dosis a 90 µg/semana y si este recuento disminuye por debajo de 25.000/mm^3 se suspendería el tratamiento.

Ante valores de hemoglobina <10 g/dl se deberá reducir sólamente la dosis de ribavirina a 600 mg/24 h (200 mg por la mañana y 400 mg por la noche). Si la hemoglobina es < de 8,5 g/dl, será necesario suspender RBV e IFN, para eventualmente volver a introducirlo a dosis más bajas. A este respecto la evidencia reciente muestra que mantener dosis de RBV superiores a 10,6 mg/kg/24 h puede mejorar la respuesta viral más que la interrupción del tratamiento combinado, por lo que es importante no reducir la dosis durante al menos las primeras 12 semanas de tratamiento para evitar recidivas y obtener una respuesta virológica sostenida. En estos casos, la administración de eritropoyetina (EPO) subcutánea se ha barajado como alternativa para prevenir la reducción de dosis de RBV, ya que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula espinal. Los estudios con EPO en pacientes con hepatitis C han demostrado un aumento medio de la hemoglobina de 2,0 g/dl y mejora de la calidad de vida; sin embargo, la EPO no tiene autorizada esta indicación, por lo que su empleo en esta patología debe autorizarse por Uso Compasivo. En este paciente, las concentraciones de hemoglobina siempre se mantuvieron por encima de 12 mg/dl, por lo que no habría sido necesario ni reducir aún más la dosis de RBV ni plantear el uso de EPO.

La respuesta observada tras 12 semanas de tratamiento mostraba una respuesta rápida, por lo que se continuó hasta completar las 48 semanas tal y como indica la práctica habitual en aquel momento. Sin embargo, y después de 6 meses de recibir terapia combinada, el virus reaparece, por lo que no se alcanzó el objetivo terapéutico deseado (RVS).

En todos los pacientes con respuesta virológica (RNA VHC negativo al final del tratamiento) debe valorarse si esa respuesta es sostenida, determinando el RNA VHC a los 6 meses después de

haber finalizado el tratamiento. La recaída tardía en pacientes con respuesta virológica es poco frecuente, pero se manifiesta en un 20% de los casos[1]. Dado que en la mayoría de esos casos la recaída virológica se acompaña de reelevación de las transaminasas, el control posterior de los pacientes puede hacerse determinando solamente las concentraciones de transaminasas. Sin embargo, el conocimiento exacto de su estado posterior obligaría a la determinación periódica, del RNA VHC en suero[4]. A pesar de que en este caso no conocemos la carga viral 4 semanas después del inicio del tratamiento, quizás con ese dato podríamos haber valorado si nuestro paciente se hubiese beneficiado de una terapia extendida. La prolongación del régimen terapéutico hasta 72 semanas de duración no conduce a más altas tasas de RVS para todos los pacientes con genotipo 1, sólo una pequeña proporción de los mismos (respondedores lentos) se beneficiaría. Puede que este paciente fuese uno de ellos, aunque los estudios publicados al respecto no son concluyentes en cuanto a pacientes con elevada carga viral de partida como el presentado[6].

Por otra parte la dosis de RBV recibida no es la indicada para el genotipo 1, ya que se ha comprobado que en estos casos es especialmente importante que el paciente reciba dosis más elevadas de RBV durante 48 semanas (1.000-1.200 mg/24 h)[3] para alcanzar mayores tasas de RVS.

Aún quedan por establecer las opciones existentes para pacientes que no han alcanzado RVS, o que han sufrido una recaída tras el tratamiento. En la actualidad, no existe ninguna alternativa terapéutica válida, salvo participación en ensayo clínico, para los pacientes que no responden o recaen tras el tratamiento combinado, como le ocurre al paciente presentado.

Un nuevo tratamiento con la combinación de PEG IFN y RBV sólo está indicado por las autoridades sanitarias en los casos de recaída tras monoterapia con IFN[2,4]. No se dispone de demasiados datos publicados acerca del tratamiento con PEG IFN y RBV en estos pacientes tras IFN y RBV, aunque en la actualidad se están llevando a cabo estudios con elevado número de sujetos y a largo plazo, para valorar una terapia continuada con menores dosis que permita su continuación por el paciente sin interrumpir el tratamiento.

La hipótesis de que el tratamiento de mantenimiento puede retrasar la progresión de la enfermedad, aunque no llegue a erradicar el virus está, por tanto, aún sin confirmar[3].

En la actualidad se están investigando nuevos tratamientos anti-hepatitis C: los inhibidores de las enzimas moleculares, los agentes que atacan al RNA del virus, y los que modulan la respuesta inmune frente al virus. Los fármacos más desarrollados hasta el momento son los inhibidores de la proteasa NS3-4A.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento: valorar la selección de dosis y tipo de terapia según el genotipo viral detectado.	Paciente con infección crónica por VHC genotipo 1a que recibe terapia combinada con PEG IFNα 1a 180 µg semanales + RBV 800 mg/24 h.	Informar al prescriptor del probable beneficio con aumento de dosis de RBV hasta la aconsejada para el genotipo del paciente: 1.000 mg/24 h (600-0-400).
Revisar posibles contraindicaciones.	Evaluar con la información disponible, la presencia de: – Enfermedad cardiaca. – Hemoglobinopatías, plaquetopenia y neutropenia. – Antecedentes de enfermedad psiquiátrica. – Posible embarazo de la pareja.	Informar al prescriptor si hubiese alguna de esas contraindicaciones (evaluar analítica previa al tratamiento). Informar al paciente que debe evitar que su pareja quede embarazada durante la terapia con RBV.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad de la terapia	Comprobar concentraciones de transaminasas a lo largo de la terapia y carga viral a la semana 12, 48 y en especial 24 semanas después de finalizar el tratamiento para comprobar si se obtuvo RVS.	Informar al prescriptor.
Duración del tratamiento	Posible papel de la respuesta viral rápida (medida a la 4ª semana) para valorar la necesidad o no de terapia extendida (72 semanas).	Informar al prescriptor.
Aparición de síntomas no tratados	Valorar el grado de astenia, cansancio y pérdida de peso sufrida.	Hacer hincapié en medidas dietéticas para evitar en lo posible la pérdida de peso junto con disminución del ritmo de trabajo.
Interacciones	Analizar si el paciente se encuentra en tratamiento con teofilina.	Ajustar dosis de teofilina si el paciente precisara tratamiento con dicho fármaco.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar aparición de anemia o neutropenia o plaquetopenia. Controlar función tiroidea y renal. Síndrome seudogripal. Alteraciones psiquiátricas: analizar la desorientación, dificultad para la concentración y pérdida de memoria. Reacciones de hipersensibilidad.	Valorar reducción de dosis a 135 µg/semana ante neutropenia sufrida. Tratamiento con paracetamol para reducir aparición de síndrome seudogripal y administración antes de fin de semana o jornada de descanso (viernes). Evitar manejar maquinaria y conducir. Remitir al prescriptor para valorar necesidad de tratamiento antidepresivo.
Administración	Analizar la forma y el lugar de administración (puede disminuir la aparición de efectos adversos). Se ha observado mayor tasa de absorción de PEG IFN α-2a con la administración subcutánea en muslo y abdomen. – Mayor absorción de RBV al tomarla con alimentos.	Información al paciente, en especial al inicio de la terapia para prevenir efectos adversos relacionados (aplicación de frío, rotación del punto de inyección o valoración de pomada tópica) y favorecer la máxima absorción.
Adherencia al tratamiento	Seguimiento de las visitas realizadas para la recogida de medicación.	Información al paciente sobre posibles efectos adversos y refuerzo del cumplimiento terapéutico.
Hábitos higiénico-dietéticos	Revisión de los hábitos alimenticios e higiénico-dietéticos del paciente (especialmente alcohol y tabaco como factores de progresión de la enfermedad).	Información al paciente en la visita inicial y en cada dispensación para reforzar hábitos que disminuyan la progresión de la enfermedad (no volver a fumar y abstinencia de alcohol).

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

A continuación se desarrolla el plan de atención farmacéutica (tabla 4) utilizado en el caso.

Selección del tratamiento: El tratamiento combinado con PEG FIN y RBV es el considerado de elección, sólo hay que considerar que un genotipo 1 como el del paciente presentado debería haber recibido dosis superiores de RBV durante las 48 semanas de terapia[1,5,6,7].

Posibles contraindicaciones: El paciente no presenta cirrosis hepática descompensada ni alergia conocida a alguno de los fármacos. Otras situaciones podrían ser contraindicaciones relativas por su capacidad de potenciar los efectos adversos antes comentados: enfermedad hepática descompensada (concentraciones de bilirrubina >1,5 mg/dl; concentraciones de al-

búmina <3,4 g/dl; ascitis; varices esofágicas o encefalopatía hepática), alteraciones de coagulación, enfermedad neuropsiquiátrica (depresión principalmente), o enfermedad arterial coronaria. Ante situación de insuficiencia renal se debe realizar ajuste de RBV porque existe mayor riesgo de anemia hemolítica[1]. A la hora de implantar tratamiento, analizando las características del paciente observamos que no existen contraindicaciones que impidan iniciar la terapia combinada.

Efectividad de la terapia: La ausencia de carga viral en la semana 12 preveía una efectividad adecuada, por lo que se continuó tratamiento hasta la semana 48. Sin embargo, no se obtuvo el objetivo deseado 6 meses después (RVS).

Duración del tratamiento: La evidencia más reciente recomienda la medida de RVR (medida a la 4ª semana). Esto indicaría si el paciente debería continuar el tratamiento durante 48 ó 72 semanas[5,6].

Síntomas no tratados: La malnutrición energético-proteica es frecuente en la enfermedad hepática crónica y puede conducir a pérdida de peso[2]; será necesario ajuste posológico para no producir sobredosificaciones cuando la pérdida sea significativa (la astenia y depresión que el paciente puede llegar a manifestar puede contribuir también de forma negativa sobre la pérdida de apetito). De igual modo es conveniente aconsejar que se ingieran pequeñas cantidades y con más frecuencia (5-6 veces cada 24 h), evitando comidas grasas, con especias y picantes. Es preferible que la ingesta de líquidos (agua, zumos, té, menta) se aumente, pero fuera de las comidas. Puede aparecer sabor metálico durante las primeras semanas, que cederá con el tiempo. Los suplementos vitamínicos sólo se aconsejan si se demuestra la existencia de un déficit específico.

Reacciones adversas reales o potenciales: Es importante hacer rotación de los puntos de inyección del peginterferón para evitar la aparición de **enrojecimiento, enduración o dolor**, realizando un pequeño masaje posterior o incluso aplicando frío localmente. En el caso de prurito, la toma de antihistamínicos o la administración de hidratantes puede ser útil, pero se deberá consultar al médico antes de tomar cualquier preparado.

Muchos de los efectos adversos se pueden evitar en parte con la introducción de otros medicamentos como medida preventiva[8]. Así, para la prevención del **síndrome seudogripal** puede indicarse la toma de 500-650 mg de paracetamol media hora antes de la administración del PEG IFN. Si los síntomas continúan se puede seguir con 500 mg/6 h sin llegar a exceder los 2 g cada 24 h (si la función hepática es normal no será necesario ajustar la dosis de los fármacos habitualmente utilizados). También puede ser útil aconsejar la administración del fármaco durante el fin de semana por la tarde o noche, beber mucho líquido y disminuir la carga de trabajo. Los síntomas mejorarán tras 2-3 semanas. Puede ser interesante recomendar al médico la introducción de terapia antidepresiva (inhibidores de la recaptación de serotonina[5]) y derivar al paciente al psiquiatra ante la aparición de **síntomas depresivos**.

Interacciones posibles: el paciente no recibe tratamiento que pueda originar aparición de interacciones con ribavirina o con PEG IFN α 2-a (teofilina).

Programa de educación sanitaria: La prevención de la transmisión del VHC sólo obliga a adoptar medidas de precaución parenteral universales.

Es necesario indicar el uso de métodos anticonceptivos en pacientes que van a iniciar tratamiento y que lo mantengan hasta 6 meses después de finalizarlo para evitar aparición de teratogenia.

Adherencia: el cumplimiento terapéutico es uno de los factores más importantes para obte-

ner buenos resultados con el tratamiento, aunque no hay umbral definido para conseguir el objetivo terapéutico, como ocurre en el caso de la infección por virus VIH[9]. Es fundamental que el paciente sea tratado el máximo tiempo posible, para lo cual será necesario que los posibles efectos adversos se hayan comentado previamente. La combinación de PEG IFN y RBV no provoca resistencia al VHC, por lo que el cumplimiento es importante en lo que se refiere a los resultados de la propia terapia. Se han realizado estudios retrospectivos que han establecido la *norma del 80/80/80*: los pacientes que sigan la medicación para la infección VHC tienen menores probabilidades de obtener resultados terapéuticos si no toman el 80% del PEG IFN y el 80% de la RBV durante el 80% de las veces. Esta norma es controvertida ya que no se ha confirmado con estudios clínicos prospectivos bien diseñados y puede interpretarse de forma equivocada, pensando que no es totalmente necesario mantener un cumplimiento del 100%[9]. Estrategias que pueden ser efectivas son: creer en la efectividad del tratamiento, establecer una buena relación médico-paciente, adaptar el tratamiento en función del estilo de vida del paciente o buscar grupos de apoyo social. Sin embargo, existen factores comentados anteriormente que influirán en el resultado, por lo que no todo el mundo obtendrá una misma respuesta viral a pesar de un 100% de cumplimiento. En el caso planteado no hay datos para suponer una falta de cumplimiento a pesar de que no se obtuvo la respuesta deseada.

Hábitos higiénico-dietéticos: Se ha observado que el consumo de alcohol (30 g/24 h para los varones y 20 g/24 h para las mujeres) está asociado con una mayor progresión de la fibrosis a fallo hepático, mayor replicación del virus e interfiere con la respuesta al tratamiento[1]. Por ello, deberá recomendarse a los pacientes la abstención total y es conveniente ofrecer el tratamiento de la deshabituación cuando se precise.

Fumar es un factor de riesgo independiente de progresión de la inflamación hepática y cirrosis en pacientes con hepatitis C crónica. No hay datos que evalúen el impacto del abandono del tabaco sobre esta patología, pero se recomienda advertir a los pacientes que fumar puede llegar a acelerar la progresión de la enfermedad[2].

Farmacoeconomía

La infección por el virus de la hepatitis C constituye un problema sanitario global. Aunque la incidencia de la hepatitis C ha disminuido, en los últimos años, debido sobre todo a la aplicación de medidas como el cribado de anticuerpos en donantes de sangre y al control de colectivos de riesgo como el de consumidores de drogas por vía parenteral, la tasa de prevalencia de esta infección sigue siendo elevada: se ha estimado de un 3% entre la población europea[10], si bien aún existen muchos casos sin diagnosticar, por lo que la prevalencia real es todavía desconocida.

La repercusión económica que esta enfermedad acarrea a la sociedad es muy importante, tanto en términos de costes directos como de costes indirectos asociados a mortalidad prematura y/o morbilidad. El desarrollo del PEG IFN como nueva formulación ha supuesto cambios a las pautas de tratamiento empleadas hasta ahora cuya eficiencia es necesario evaluar ante una disponibilidad de recursos limitada, ya que la terapia combinada con cualquiera de los tipos de PEG IFN más RBV presenta un elevado coste de adquisición inicial que puede elevar el coste del tratamiento de la enfermedad. Así, considerando el precio de venta al público, el tratamiento semanal de un paciente como el del caso planteado (genotipo 1 y 65 kg de peso) supondría:

– Si recibe PEG IFN α-1a (180 μg) + RBV (1.000 mg/24 h): 376,86 €/semana (18.089 € tras 48 semanas)

– Si recibe PEG IFN α-1b (1,5 µg/kg) + RBV (1.000 mg/24 h):
378,7 €/semana (18.177 € tras 48 semanas)
*(Es necesario tener en cuenta que los precios de adquisición pueden variar en cada hospital, por lo que se indica la siguiente estimación como cálculo aproximado del coste inicial.)

Existen publicados datos sobre estudios de coste-efectividad que demuestran que la terapia combinada es coste efectiva cuando se compara frente a cuidados estándar en pacientes con hepatitis crónica que no han recibido tratamiento anterior[2].

Sin embargo, un reciente análisis de impacto presupuestario en nuestro medio hospitalario estima que el tratamiento con PEG IFN α-2b supone una estrategia eficiente con un menor impacto económico para el hospital donde se realizó[10] (considerando la misma duración de tratamiento en ambos casos: 37 semanas). Este ahorro se justifica con el ajuste posológico del tratamiento en función del peso del paciente, permitiendo un manejo más eficiente del fármaco en comparación con las dosis fijas de PEG IFN α-2a. Estas conclusiones serían extrapolables a otros hospitales siempre que las características de la población atendida (peso fundamentalmente) y costes de adquisición de los fármacos fuesen similares. Es necesario tener en cuenta que no existen estudios comparativos directos entre PEG INF α-2a y α-2b y que por tanto esos resultados se obtienen considerando ambas opciones de tratamiento como equivalentes terapéuticos.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Hoofnagle JH, Seef LB. Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. N Engl J Med. 2006; 355:2444-51.

2. Peginterferon alfa and rivabirin for treatment of mild chronic hepatitis C. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 106. 1ª ed.: diciembre 2006.

3. American Gastroenterological Association Technical Review on the Management of Hepatitis C. Gastroenterology 2006; 130:231-264.

4. Hepatitis C. Guía de Actuación clínica. Edita: Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat, 1ª ed.: 2004.

5. Berg T, Von Wagner M, Nasser S *et al*. Extended Treatment Duration for Hepatitis C virus Type 1: Comparing 48 *versus* 72 Weeks of Peginterferon-Alfa-2a Plus Ribavirin. Gastroenterology. 2006; 130:1086-97.

6. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escarpín P *et al*. Peginterferon-Alfa2a Plus Ribavirin for 48 *versus* 72 Weeks in Patients With Detectable Hepatitis C Virus RNA at Week 4 of Treatment. Gastroenterology. 2006; 131:451-60.

7. Management of Hepatitis C. A National Clinical Guideline. Scottish Intercolegiate Guidelines Network. December 2006.

8. Márquez Peiró JF, Pérez-Peiró C, Carmena-Carmena J *et al*. Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C. Farm Hosp. 2006; 30:154-60.

9. Franciscus A. Cumplimiento de la Terapia Anti VHC. Hepatitis C Support Project. Versión 1.0 (septiembre de 2006). Disponible en *www.hcvadvocate.org*.

10. Casado MA, Álvarez-Rubio L, Miró S *et al*. Análisis de impacto presupuestario en el tratamiento de la hepatitis por virus C en un hospital. Farm Hosp. 2006; 30:291-9.

Hepatitis B crónica en la coinfección con VIH

Patricia Domínguez Tordera y Meritxell Pujal Herranz.
Coordinadora: Maite Martín Conde.

Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 29 años, homosexual, natural de Argentina. Diagnosticado hace 7 años de infección por VIH (control negativo 6 meses antes), hepatitis B (HB), sífilis secundaria tratada con penicilina G benzatina y serologías negativas al virus de hepatitis A (VHA) y C (VHC).

Al trasladar recientemente su residencia a España acude para control de su infección por el VIH y VHB al Hospital de Día de Infecciones. Hasta el momento no había requerido tratamiento antiretroviral (TARGA) al presentar carga viral (CV) y linfocitos CD4 (CD4) controlados y estables (tabla 1).

El paciente se presenta afebril, con peso estable y sin alteraciones en el examen físico. Portador crónico del VHB, al presentar HBsAg positivos desde el diagnóstico y hasta el momento actual (>6 meses). En la última ecografía abdominal de control se observó que el hígado y bazo eran de tamaño normal y la presencia de una adenopatía en hilio hepático, el resto de la exploración fue normal. Como las infecciones por VIH y VHB se mantienen estables se decide seguir con controles analíticos periódicos.

A los 3 meses vuelve a una visita de control, presentándose asintomático y estable para VIH y VHB. Se vuelve a citar para control analítico y se solicita una ecografía abdominal de control.

Después de 6 meses, el paciente acude nuevamente a control, en esta visita se objetiviza una disminución de los CD4, junto a un aumento de las transaminasas ASAT/ALAT. Además, el paciente comenta una pérdida de peso de unos 10 kg desde su llegada a España.

Debido a la alteración del perfil hepático, la correspondiente pérdida de peso en los últimos meses y el ligero descenso en el recuento de CD4, se considera necesario iniciar TARGA ya que los pacientes coinfectados por VIH/VHB tienen mayor riesgo de sufrir un deterioro hepático. Se decide iniciar TARGA con: lamivudina (3TC) 300 mg/24 h, tenofovir (TDF) 300 mg/24 h y efavirenz (EFA) 600 mg/noche. Desde Hospital de Día de Infecciones se cita al paciente al cabo de un mes del inicio del tratamiento para comprobar la tolerancia y eficacia

del mismo y es derivado al Servicio de Farmacia para recoger la medicación.

En la Farmacia Ambulatoria se le explica de forma oral y por escrito el tratamiento. Se le da una planificación detallada con la medicación y el horario. También se le explican brevemente los posibles efectos adversos del tratamiento, destacando los que puede producir el EFA a nivel del sistema nervioso central como son el insomnio, los sueños vividos y los mareos. Se le recalca que aparecen principalmente al inicio del tratamiento y que tras algunas semanas, generalmente, se toleran mejor. Para que no condicione su vida cotidiana, se le aconseja tomarlo antes de acostarse. También se le informa de la importancia de no olvidar ninguna toma o el menor número posible de ellas, para que el tratamiento sea efectivo. Se hace hincapié en la importancia de la abstención de drogas y etanol para no agravar el riesgo de hepatotoxicidad de la medicación, sobretodo en su caso, al presentar coinfección por VHB. También se le informa de las posibles interacciones del tratamiento con otros medicamentos, proporcionándole un número de teléfono donde poder consultar en cualquier momento si tuviese alguna duda.

Al cabo de un mes del inicio de tratamiento, en la visita de control, el paciente refiere buena tolerancia a la medicación y la analítica muestra una CV indetectable, CD4 mantenidos y unas transaminasas normalizadas (tabla 1).

A los 4 meses de iniciar tratamiento, el paciente acude a la Farmacia Ambulatoria a recoger medicación y comenta que desde su centro de atención primaria el médico le ha prescrito claritromicina 500 mg/12 h y paracetamol si fiebre, al presentar un cuadro de fiebre con tos y expectoración, artromialgias y sudoración de 48 h de evolución. Se le informa que la claritromicina puede interaccionar con EFA y se contacta con el médico de Hospital de Día de Infecciones para que le cambie el tratamiento a azitromicina 500 mg/24 h.

En los controles periódicos, sobretodo coincidiendo con la época estival, refiere un elevado consumo de etanol, cocaína y drogas de diseño, que se manifiesta en un ligero aumento de las transaminasas. Se le insiste en la importancia de evitar este tipo de tóxicos que pueden provocar un empeoramiento de la función hepática, sobretodo al presentar una coinfección por hepatitis B y estar realizando tratamiento antiretroviral.

Después de 1 año y medio con el tratamiento, el paciente acude a un nuevo control para VIH y VHB, la analítica muestra DNA-VHB negativo y anti-HBe positivo, por tanto, el paciente ha pasado a tener una hepatitis B crónica en fase no replicativa (tabla 1).

En los controles periódicos, el paciente se presenta con enfermedad estable, CV indetectable y CD4 mantenidos, en dos casos es diagnosticado de sífilis recibiendo tratamiento con penicilina G benzatina 2,4 MUI.

A los 4 años de iniciar el tratamiento, el paciente acude para su control periódico y en la analítica se objetiviza una posible seroconversión de la hepatitis B al presentar HBsAg negativo y una infeccion por VIH controlada.

MES/AÑO	CV (copias/ml)	CD4 (cél/µ)	HBsAg	HBeAg	DNA-VHB	Anti-HBe	ALAT/ASAT
01/año 1	58.000	648	+	+	ND	ND	ND
04/año 1	200.000	709	+	+	+	-	50/42
07/año 1	106.000	469	ND	ND	+	ND	263/133
08/año 1	<200	654	ND	ND	+	ND	48/33
12/año 1	<20	650	ND	+	-	ND	298/122
04/año 2	<20	690	ND	+	-	ND	38/35
10/año 2	<20	900	ND	ND	ND	ND	16/27
02/año 3	<20	766	ND	ND	ND	ND	25/20
06/año 3	<200	1.225	+	-	-	+	17/24
10/año 3	<200	878	ND	ND	ND	ND	22/28
02/año 4	<50	978	ND	ND	ND	ND	16/23
07/año 4	<50	1.118	-	ND	ND	ND	14/22
11/año 4	<50	806	-	ND	ND	ND	14/21

Tabla 1. Parámetros clínicos del paciente. ND: No hay datos.

2. DISCUSIÓN

Las infecciones por VIH, VHB y VHC son enfermedades que debido a su incidencia en la población y a su evolución, continúan siendo un problema para la sanidad pública. Los últimos datos estiman que unos 370-400 millones de personas son portadores crónicos del virus de la hepatitis B[2]. Se define como hepatitis B crónica la presencia de valores positivos de HBsAg 6 meses después de la infección aguda, como en el caso clínico descrito donde el paciente mantiene valores positivos de HBsAg mucho tiempo después del diagnóstico.

En un gran número de casos, las infecciones por el VHB se solucionan espontáneamente e incluso una gran mayoría no requiere de tratamiento. Sin embargo, entre el 25-30% de los pacientes infectados por el VHB sufren algún trastorno hepático a lo largo de su vida[1]. Factores como el genotipo del VHB, el consumo de alcohol, concentraciones altas de DNA-HVB o la coinfección con VHC o VIH se han asociado con una progresión de la enfermedad hepática y la aparición de trastornos hepáticos como cirrosis o carcinoma hepatocelular[2].

VIH y VHB comparten las mismas vías de contagio, por este motivo no es de extrañar, que la prevalencia de personas coinfectadas con el VHB y VIH sea del 8% en Europa[3]. Tanto el VIH como el VHB actúan integrando su material genético en la célula diana, los linfocitos CD4 y los hepatocitos, respectivamente, a diferencia del virus de la hepatitis C que se replica en el citosol de los hepatocitos. No hay evidencias científicas de que la coinfección de VIH/VHB se asocie a una progresión del VIH y posterior desarrollo de SIDA, pero podría ocurrir debido al parecido que ambos virus tienen en su replicación.

Los pacientes coinfectados por VIH y VHB presentan un mayor riesgo de cronicidad del VHB, menor tasa de seroconversión espontánea del HBsAg y HBeAg, y valores de DNA-VHB más elevados, lo que supone un incremento en el deterioro hepático y un incremento de la morbi-mortalidad asociada a lesión hepática[1,3]. El 50% de las muertes en pacientes coinfectados VIH/VHB fueron por un carcinoma hepático según un estudio realizado por Salmon-Ceron *et al*[4].

Por esto, la importancia clínica de la coinfección por VIH y VHB en los pacientes, radica en tres aspectos: 1) mayor gravedad hepática; 2) un mayor riesgo de hepatotoxicidad al iniciar el

tratamiento antiretroviral, y 3) la posibilidad de utilizar medicamentos activos frente al VIH y al VHB[5].

Los objetivos del tratamiento de la HB son inhibir la replicación del virus y alcanzar la seroconversión (HBsAg y HBeAg negativos), no obstante sólo una minoría lo consigue[2,5]. Como en el caso descrito anteriormente, donde el paciente presenta HBsAg negativo después de tres años y medio de tratamiento.

Aunque la seroconversión es muy difícil, con el tratamiento se consigue una disminución de la ALT y una supresión de la replicación del VHB, factores asociados con una mejoría en la histología hepática y una prevención en el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Para evaluar y controlar la función hepática, así como monitorizar la efectividad del tratamiento se utilizan 5 parámetros diferentes: DNA-VHB sérico, HBeAg, HBsAg, alaninaminotransferasa (ALT) e histología hepática[5].

En pacientes monoinfectados por el VHB la decisión de iniciar tratamiento depende principalmente de la descompensación hepática y de la replicación del virus (DNA-VHB), que variará según el HBeAg. En pacientes HBeAg positivo un DNA-VHB $>10^5$ copias/ml indica inicio de tratamiento; en cambio, en el caso de pacientes HBeAg negativo será cuando el DNA-VHB $>10^4$ copias/ml[5].

Actualmente en España los medicamentos aprobados para el tratamiento del virus de la hepatitis B son: interferon-α2a (IFN-α2a) y su forma pegilada, 3TC, adefovir y entecavir. En el contexto de pacientes coinfectados por el VIH, a pesar de no tener aprobada la indicación, se pueden utilizar TDF y emtricitabina (FTC) (tabla 2).

Interferón-α2a: formas no pegilada y pegilada

El IFN-α2a con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la HB en pacientes con HBeAg positivo o negativo, monoinfectados o coinfectados por el VIH con recuento de CD4 >500 cél/µl.

Las dosis autorizadas son de 5-6 MUI al día o 10 MUI tres veces a la semana en pacientes con HBeAg positivo durante 4-6 meses, en cambio, si el HBeAg es negativo las dosis son de 3-6 MUI tres veces a la semana durante al menos 12 meses.

La vía de administración subcutánea y especialmente el gran número de efectos secundarios (fiebre, depresión, mielosupresión) limitan la duración del tratamiento y su uso en determinados pacientes. Con la aparición de las formas pegiladas a las dosis de 180 µg/semana, la vía de administración no supone tanto problema.

Por el contrario, hay un mayor porcentaje de seroconversión del HBeAg usando IFN-α2a que con los análogos de nucleósido o nucleótido, especialmente en pacientes HBeAg positivo[1].

Lamivudina

Lamivudina fue el primer inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido aprobado para el tratamiento de la HB crónica y con actividad frente al VIH. La dosis de 3TC para el tratamiento de la hepatitis B es de 100 mg al día y de 300 mg al día para el VIH.

El tratamiento con 3TC supone una supresión en la replicación del virus y una mejora en la función hepática, tanto serológica como histológicamente. Lamivudina con una excelente tolerancia, presenta el gran inconveniente de las resistencias. Después de un año de tratamiento, entre el 14-32% de los pacientes presentan resistencias, las cuales aumentan con la duración del tratamiento llegando a un 60-70% después de 5 años[2]. Estas resistencias son consecuencia de las mutaciones que se producen en la DNA polimerasa del VHB, formándose cepas 3TC resistentes (YMDD).

Adefovir

Adefovir fue el primer análogo de nucleótido indicado en el tratamiento de la HB crónica a la dosis de 10 mg al día. En pacientes con HBeAg positivo se obtuvo un 21% de respuesta virológica (supresión de DNA-VHB) y un 12% de seroconversión[6]. Del análisis de datos de 5 estudios con adefovir, de los cuales 3 lo utilizaban en combinación con 3TC, se estimó un 15% de resistencias a adefovir después de 192 semanas de tratamiento. En pacientes resistentes a 3TC, con descompensación hepática o recaída después de un trasplante, se recomiendan tratamientos largos con adefovir sin suspender el tratamiento con 3TC para disminuir el riesgo de resistencias a adefovir[2].

En general, es un fármaco bien tolerado, en algunos ensayos se ha asociado un posible riesgo de nefrotoxicidad, aunque no está claro que el efecto sea por el propio fármaco. *The American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomienda control trimestral de la creatinina en pacientes con otras condiciones que puedan predisponer a la nefrotoxicidad y en tratamientos superiores a un año[2].

Entecavir

Entecavir es un análogo de nucleósido que inhibe a la polimerasa de VHB en tres puntos diferentes y sin actividad anti-VIH. Ha sido aprobado recientemente, junio del 2006, para el tratamiento de la HB crónica, en pacientes naïve o en pacientes que han desarrollado resistencia a 3TC, a las dosis de 0,5 mg al día o 1mg al día respectivamente. En estudios *in vitro* ha demostrado ser más activo que 3TC y adefovir, y muestra actividad, aunque menor, frente a cepas 3TC resistentes. Presenta un bajo riesgo de resistencias, en contraposición a la 3TC, por eso se recomienda la suspensión de la 3TC cuando se inicia tratamiento con entecavir. Según los resultados de los pocos ensayos clínicos realizados, es un fármaco bien tolerado con un perfil de seguridad parecido al de lamivudina[2].

Actualmente están en marcha ensayos clínicos de entecavir en pacientes coinfectados por VIH/VHB. Entecavir podría ser un fármaco de elección en este tipo de pacientes que requieren realizar tratamiento para el VHB pero que aún no deben iniciar tratamiento antiretroviral.

FÁRMACO	INTERFERÓN-α2a	LAMIVUDINA	ADEFOVIR	EMCITRABINA	TENOFOVIR	ENTECAVIR
Dosis	10 MUI 3 veces por semana (HBeAg positivo) 5-6 MUI/24 h (HBeAg negativo)	100 mg/24 h no coinfectados 300 mg/24 h coinfectados	10 mg/24 h	200 mg/24 h	300 mg/24 h	0,5 mg/24 h 3TC naïve 1mg/24 h resistentes a 3TC
Duración del tratamiento	HBeAg positivo 4-6 meses HBeAg negativo 12 meses	HbeAg positivo mín. 12 meses y 6 meses más después de la seroconversion. HbeAg negativo indefinido	Mínimo 12 meses	No definido	No definido	No definido
Actividad anti-VHB	ALTA	INTERMEDIA	INTERMEDIA	INTERMEDIA	ALTA	ALTA

Tabla 2. Arsenal terapéutico en el tratamiento de la hepatitis B[1,2,7] *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACO	INTERFERÓN-α2A	LAMIVUDINA	ADEFOVIR	EMCITRABINA	TENOFOVIR	ENTECAVIR
Actividad anti-VIH	NO	SI	NO a la dosis de 10 mg/24 h	SI	SI	NO
Resistencias	NO	ALTA	INTERMEDIA	ALTA	BAJA	BAJA
Comentarios	Administración sc. tres veces a la semana, contraindicado en pacientes con enfermedad hepática.	Excelente tolerancia, >30% de resistencias.	Eficaz en pacientes con fracaso a 3TC y en pacientes con enfermedad hepática avanzada. 15% resistencias a los 4 años.	Equivalente a 3TC, coformulado con TDF.	Buena tolerancia, eficaz en fracasos con 3TC y adefovir.	Buena tolerancia, eficaz pero menos potente que 3TC.
Costes	ALTO	BAJO	INTERMEDIO	-	-	ALTO

Tabla 2. Arsenal terapéutico en el tratamiento de la hepatitis B[1,2,7] *(continuación).*

Los pacientes coinfectados por VHB y VIH tienen una elevada morbi-mortalidad asociada a lesión hepática, por eso es muy importante utilizar tratamientos altamente efectivos. Las terapias combinadas han demostrado ser más efectivas que la monoterapia en pacientes coinfectados, aunque supone un incremento de los costes, de la toxicidad y de las interacciones[2].

Las opciones terapéuticas para el tratamiento del VHB en pacientes coinfectados se incrementan con FTC y TDF, análogos de nucleósido que pueden sustituir a 3TC y adefovir, respectivamente, en los pacientes coinfectados VIH/VHB. Esto supone un mayor arsenal terapéutico, necesario si tenemos en cuenta que el 90% de los pacientes coinfectados presentan resistencias a 3TC después de 4 años de tratamiento; en estos casos TDF mantiene su actividad.

El algoritmo de decisión del tratamiento para el VHB en pacientes coinfectados por VIH depende de: las concentraciones de DNA-VHB, la gravedad del daño hepático, el recuento de CD4, las contraindicaciones, los tratamientos previos para el VHB, pero principalmente influye la necesidad de iniciar TARGA[1].

- Si el paciente requiere TARGA se debe analizar y evaluar muy bien que tipo de tratamiento antiretroviral es el óptimo para el paciente y utilizar fármacos activos frente VHB y VIH, como en el caso clínico descrito (tabla 3).

Según las recomendaciones de GESIDA/ Plan Nacional sobre el SIDA actualizadas en el 2007, el tratamiento TARGA debe consistir en una triple terapia basada en: dos análogos de nucleósido o nucleótido inhibidores de la transcriptasa inversa (AN) y un no análogo de nucléosido (NN) inhibidor de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la proteasa (IP)[8]. En el caso de los pacientes coinfectados, como en el caso descrito, los fármacos deben ser activos frente al VHB. Por eso, la triple terapia óptima debe ser: EFA o un IP, y dentro de los AN se utiliza FTC o 3TC (3TC) más TDF debido a su actividad contra el virus de la hepatitis B. La nevirapina (NVP) como un NN queda descartada porque según las recomendaciones de GESIDA, no debe ser utilizada en varones con CD4 >400 cél/µl o pacientes coinfectados con virus hepatotropos por su riesgo de hepatotoxicidad. En el caso clínico descrito el paciente presentaba las dos contraindicaciones al uso de NVP en su triple terapia al presentar coinfección por el VHB y tener CD4 de 469 cél/µl. Un 5-10% de los pacientes coinfectados que inician tratamiento antiretroviral presentan un aumento significativo de las enzimas hepáticas, por lo que debe ser realizado

un control estricto, sobretodo al inicio del tratamiento[9]. Es muy importante insistir en la importancia de la adherencia para evitar posibles resistencias tanto al VIH como al VHB.

– Si el paciente no requiere TARGA, el inicio del tratamiento se debe retrasar, realizando controles periódicos, hasta que no se evidencie una afectación activa y progresiva tanto a nivel serológico como histológico.[3] Si finalmente el paciente padece una progresión en su enfermedad hepática y se debe iniciar tratamiento para el VHB, se utilizarán fármacos activos frente al VHB pero sin actividad antiretroviral como en la monoinfección (figura 1).

Actualmente diversos principios activos como telbivudina, clevudina o timosina están en ensayos clínicos para el tratamiento de la hepatitis B crónica. A finales del 2006, la telbivudina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la HB crónica y actualmente se encuentra en trámites por la EMEA.

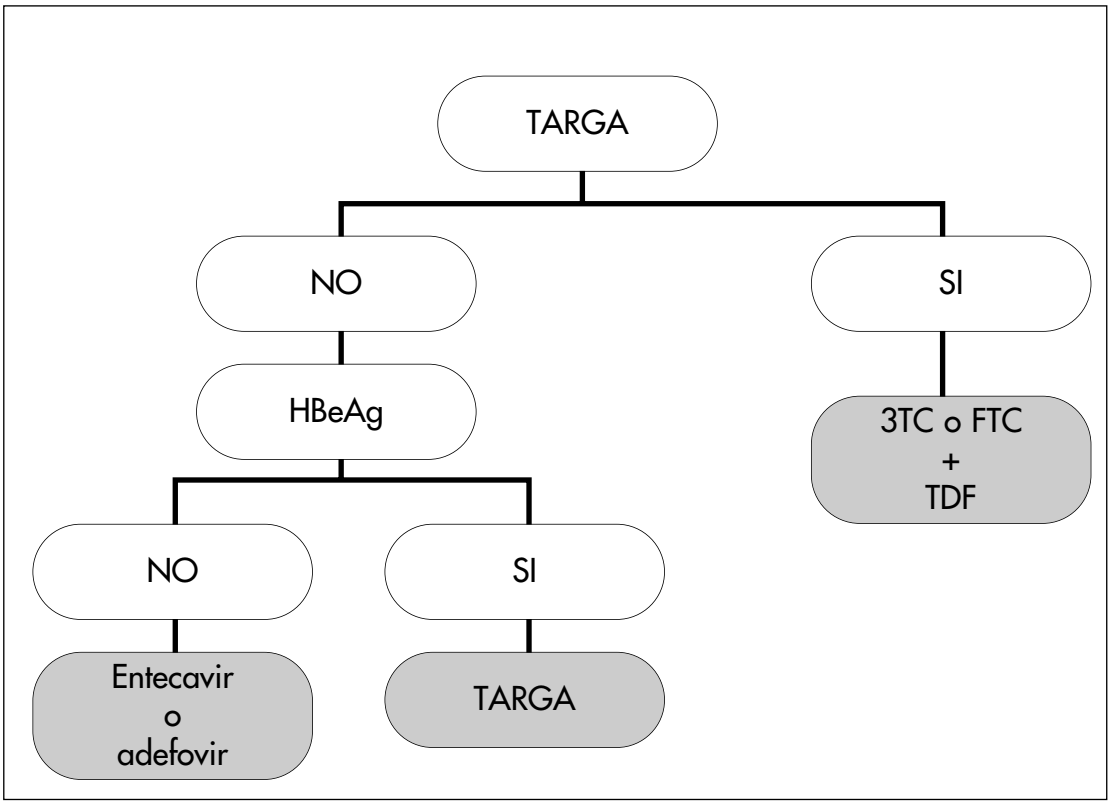


Fig.1. Fármacos activos frente a la hepatitis B en pacientes coinfectados con el VIH[5].

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Escoger tratamiento TARGA con efectividad contra el virus de la hepatitis B.	
Profilaxis infecciones	Revisar si el paciente presenta niveles CD4 <200 cél/µl y requiere profilaxis frente al *Pneumocystis carinii*.	Recomendar al prescriptor iniciar tratamiento profiláctico con cotrimoxazol 160/800mg y ácido folínico 15 mg tres veces a la semana hasta que alcance unos niveles CD4 >400 cél/µl.
Efectividad terapia	Control periódico de los niveles de HBsAg, HBeAg, DNA-VHB, anti-HBe, linfocitos CD4, carga viral y transaminasas para ir confirmando la efectividad del tratamiento.	
Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina y fósforo. Controles mensuales el primer año y posteriormente controles trimestrales, si no existe ninguna alteración.	Informar al prescriptor del ajuste de dosis de TDF, según aclaramiento de creatinina (ml/min): >50 no ajuste, 49-30: 245 mg TDF cada 48 h. 10-29: 245 mg TDF cada 72-96 h. Informar al prescriptor del ajuste de dosis de 3TC, según aclaramiento de creatinina (ml/min): >50 : 300 mg lamivudia cada 24 h. 49-30: 150 mg 3TC cada 24 h. Recomendar suspensión del tratamiento con TDF si fósforo sérico <1,0 mg/dl.
Interacciones Fármacológicas	-Revisar interacciones clínicamente significativas, especial cuidado con aquellos fármacos que se metabolizan a nivel del citocromo P-450 (EFA). - Evitar medicación que potencie la acción nefrotóxica del TDF: aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina. - Interacción con plantas medicinales.	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica y modificaciones de dosis cuando se inicie tratamiento antifúngico con voriconazol (disminuir un 50% la dosis de EFA) o tratamiento tuberculostático con rifampicina (aumentar la dosis de EFA a 800mg día). Preguntar al paciente si realiza algún tipo de terapia natural. Desaconsejar el consumo de Hipérico al disminuir los niveles de EFA y por tanto su eficacia.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar signos de nefrotoxicidad, alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas), alergia (rash cutáneo), alteraciones psiquiátricas (depresión grave, suicidio, trastornos psicóticos) y alteraciones neurológicas (somnolencia, sueños vividos, delirios).	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.
Duración del tratamiento	El tratamiento es crónico, pero en el caso que se demuestre una pérdida de efectividad se puede cambiar por otros antiretrovirales, manteniendo alguno con actividad frente al VHB.	Avisar al prescriptor que la suspensión de TDF o 3TC en pacientes coinfectados VHB-VIH puede agravar la función hepática. Control de las transaminasas.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del TARGA. Remarcar la importancia de tomar TODA la medicación para disminuir el riesgo de resistencias.	Información al alta del paciente.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano V, Puoti M, Bonacini M *et al.* Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV Internacional Panel. AIDS. 2005; 19:221-40.

2. Lok A, McMahon B. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hepatology. 2007; 2:507-39.

3. Alberti A, Clumeck N, Collins S *et al.* Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in VIH co-infected patients. J Hepatol. 2005; 42:615-24.

4. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P *et al.* Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. J Hepatol. 2005; 42:799-805.

5. Toro C, Ramos B, Soriano V. Implicaciones diagnósticas, clínicas y terapéuticas de las hepatitis virales en el paciente infectado por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24 Suppl1:30-5.

6. Marcellini P, Chang T, Lim S *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2003; 348:808-16.

7. Soriano V, Sheldon K, Ramos B *et al.* Cofronting chronic hepatitis B virus infection in HIV: new diagnostic tools and more weapons. AIDS. 2006; 20:451-3.

8. Lopez J, Pulido F, Polo R *et al.* Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25(1):32-53.

9. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA. 2000; 283:74-80.

Cirrosis con sangrado por varices esofágicas

Ana Fernández Pérez e Inmaculada López Rodríguez.
Coordinadora: Dolores Romaní Fernández.

Hospital Xeral-Calde de Lugo. Lugo.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes del paciente

Varón de 82 años que acude al Servicio de Urgencias por presentar varios episodios de hematemesis. Deposiciones de características normales. Niega ingesta de AINEs. Refiere astenia y anorexia desde hace una semana. No alergias farmacológicas.

Intervenido hace 20 años de trombosis venosa mesentérica con resección intestinal.

Cirrosis hepática de años de evolución seguida en hospital de otra comunidad.

Episodio previo de hemorragia digestiva alta secundario a varices esofágicas tratado con ligadura endoscópica en hospital de otra comunidad.

Pruebas de valoración

Electrocardiograma

Ritmo sinusal a 75 lpm, sin alteraciones isquémicas agudas.

Ecografía abdominal: fue solicitada por los antecedentes de trombosis venosa mesentérica. **Resultado:** hígado de contorno nodular en relación con hepatopatía crónica-cirrosis. No se observan lesiones focales sugestivas de hepatocarcinoma. Sistema portal permeable. Esplenomegalia homogénea con abundante circulación colateral periesplénica y pequeña cantidad de líquido ascítico a nivel perihepático. Vesícula, páncreas y riñones, normales.

Esofagogastroscopia

Se hace después de iniciar el tratamiento farmacoterapéutico de la hemorragia (somatostatina), para observar el grado de sangrado y como tratamiento quirúrgico. Resultado: varices esofágicas Grado III. Se realiza ligadura endoscópica con bandas elásticas. Se observan varices subcardiales sin sangrado. Gastropatía en relación con la hipertensión portal.

Pruebas de laboratorio:

– Hemograma y bioquímica (tabla 1).

– Serología virus hepatitis C: negativo.

– Serología virus hepatitis B: antiHBc positivo, antiHBs positivo, antiHbsAGg negativo. Demuestra una hepatitis B pasada en posible relación con la cirrosis.

DATOS	RANGO NORMAL	DÍA 1	DÍA 3	DÍA 6
Hematíes (mill/µl)	4,70-6,10	3,36	3,28	3,57
Hemoglobina (g/dl)	14-18	8,5 pretransfusion 7,6 postransfusión	8,7	9,2
Hematocrito (%)	42-52	26,6	27	28,3
VCM (fL)	80-94	79	82,1	79,4
Leucocitos (mil/µl)	4,8-10,8	3,5	1,1	1,1
Plaquetas (mil/µl)	130-400	52	27	27
Tiempo de protrombina (%)	70-120	89		
Fibrinógeno (mg/dl)	170-400	253		
Glucosa (mg/dl)	70-110	180	241	215
Urea (mg/dl)	10-50	92		48
Creatinina (mg/dl)	0,4-1,3	1,8		1,38
Sodio (meq/l)	135-145	138		136
Potasio (meq/l)	3,5-5,1	4,51		4
Hierro (mg/dl)	30-170	85		
Proteína (g/dl)	6,40-8,40	6,6		
Albúmina (g/dl)	3,4-5,00	3,4		
Urato (mg/dl)	3,40-8,00	10,11		
Bilirrubina total (mg/dl)	0,30-1,30	2,45		
AST (UI/l)	5-40	17		
ALT (UI/l)	5-40	19		
GGT (UI/l)	4-40	14		
LDH (UI/l)	100-200	191		
Amilasa (UI/l)	20-115	50		
Colesterol (mg/dl)	120-200	113		
Triglicéridos (mg/dl)	40-150	55		
Proteína C reactiva (mg/l)	<5	7,3		
Tirotropina (µUI/l)	0,35-5,50	0,31		
Tiroxina (ng/dl)	0,89-1,8	1,10		
Ferritina (ng/ml)	22-322	14,4		
Folatos (ng/ml)	>5,4	6.9		
Transferrina (mg/dl)	200-360	274		
Cianocobalamina (pg/ml)	211-811	200		
Alfa-fetoproteína (ng/ml)	0-10	<1.3		
Inmunoglobulina G (mg/dl)	700-1.600	1.390		
Inmunoglobulina A (mg/dl)	70-400	280		
Inmunoglobulina M (mg/dl)	40-230	270		
Alfa 1antitripsina (mg/dl)	90-200	152		
Gammaglobulinas	11,1-22,2	28,3		

Tabla 1. Datos clínicos del paciente.

Diagnóstico principal y secundario

Comorbilidades

Hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas Grado III.

Varices subcardiales sin sangrado.

Gastropatía de la hipertensión portal.

Hepatopatía crónica en estadío cirrótico.

Leucopenia en probable relación con efecto tóxico de ciprofloxacino.

Historia farmacoterapéutica

Sólo se conoce la medicación que tomaba al ingreso ya que el paciente tiene la mayoría de su historia clínica en un hospital de otra comunidad a la que no se ha podido acceder.

- Pantoprazol 20 mg comprimidos: 1-0-0
- Amilorida/hidroclorotiazida 5/50 mg comprimidos: 1-1-0
- Torasemida 2,5 mg comprimidos: 1-0-0
- Escina 50 mg cápsulas de liberación retardada: 1-0-1

En 1987 inició tratamiento con acenocumarol según pauta de hematología debido al episodio de trombosis mesentérica. Se desconoce cuando finalizó el tratamiento.

En la tabla 2.1 se detalla la medicación pautada durante el ingreso en urgencias:

MEDICACIÓN	PAUTA	VÍA
Pantoprazol 40 mg ampolla	1/8 h (2 dosis)	iv.
Pantoprazol 40 mg ampolla	1/24 h	iv.
Metoclopramida 10 mg ampolla	1/8 h	iv.
Somatostatina 3 mg ampolla	0,5 mg bolus	iv.
Somatostatina 3 mg ampolla	1/12 h	iv.
Lactulosa jarabe	15 ml/12 h	rectal
Glucosalino 500 ml bolsa	1/8 h	iv.
Glucosa 10 g 20 ml ampolla	1/8 h	iv.
Ciprofloxacino 200 mg vial	1/12 h	iv.

Tabla 2.1. Historia farmacoterapéutica (en urgencias).

La tabla 2.2 muestra la medicación pautada durante el ingreso en planta:

MEDICACIÓN	PAUTA	VÍA	DÍAS
Pantoprazol 40 mg ampolla	1/24 h	iv.	1-3
Pantoprazol 40 mg comp.	1/24 h	vo.	4-8
Metoclopramida 10 mg ampolla	1/8 h si precisa	iv.	1 2
Somatostatina 3 mg ampolla	1/12 h	iv.	1-6
Glucosalino 500 ml bolsa	1/8 h 1/12 h	iv.	1-2 3-6
Glucosa 10 g 20 ml ampolla	1/8 h	iv.	1-2
Ciprofloxacino 200 mg vial	1/12 h	iv.	1-3
Lactulosa jarabe	15 ml/12 h	rectal	1-3
Acido fólico 5 mg comp.	1-0-0	vo.	3-6
Glibenclamida 5 mg comp.	0-1-0	vo.	7-8
Amilorida/hidroclorotiazida 5/50 mg comp.	1-1-0	vo.	7-8

Tabla 2.2. Historia farmacoterapéutica (en planta).

En la tabla 2.3 se ve la medicación pautada al alta:

MEDICACIÓN	PAUTA	VÍA	DURACIÓN
Hierro (II), sulfato comp. (80 mg Fe 2+)	1-0-0	vo.	3 meses
Vitamina B1, B6, B12 comp.	1-0-1	vo.	indefinido
Pantoprazol 40 mg comp.	1-0-0	vo.	indefinido
Glibenclamida 5 mg comp.	0-1-0	vo.	control MAP
Amilorida/hidroclorotiazida 5/50 mg comp.	1-0-0	vo.	indefinido

Tabla 2.3. Historia farmacoterapéutica del paciente (al alta).

Medidas no farmacológicas al alta: dieta sin sal para prevenir la ascitis en paciente cirrótico.

Evolución clínica: al ingreso se instaura tratamiento con somatostatina 3 mg cada 12 h durante 5 días consecutivos no presentando nuevos signos de sangrado. Para prevenir la encefalopatía hepática, se administran enemas de lactulosa suspendiéndose a los dos días por no presentar ningún síntoma asociado a esta patología. Se instauró tratamiento con ciprofloxacino 200 mg cada 12 h para profilaxias de peritonitis bacteriana espontánea evidenciándose un descenso en la cifra de leucocitos (de 3,5 millones al ingreso a 1,1 millones). Se suspende el antibiótico y debido a la buena evolución del paciente y a la ausencia de fiebre, no se vuelve a instaurar la profilaxis antibiótica. Las cifras de hemoglobina al ingreso son de 8,5 por lo que se le transfunden 2 concentrados de hematíes, la hemoglobina no mejora[7,6] por lo que se le vuelven a transfundir otros 2 concentrados resultando una hemoglobina postransfusional de 8,7. Durante el ingreso presenta cifras elevadas de glucemia en posible relación con la administración de somatostatina y suero glucosalino con glucosa añadida, instaurándose tratamiento con antidiabético oral.

Resolución final: alta domiciliaria (residencia tercera edad) a los 8 días del ingreso. Control por su médico de Atención Primaria (MAP) y especialista de Digestivo correspondiente.

2. DISCUSIÓN

Tratamiento integral del paciente

Complicaciones

– Leucopenia: descenso brusco del número de leucocitos desde el ingreso (de 3,5 millones a 1,1). Se relacionó con una reacción adversa a ciprofloxacino.

– Hiperglucemia: el paciente ingresa con una glucemia basal de 180 que aumenta a 220. No estaba diagnosticado de diabetes por lo que se relacionó con un efecto adverso a somatostatina.

Valoración crítica del tratamiento

De acuerdo a las Guías de Práctica Clínica, ensayos clínicos y meta-análisis consultadas, los pasos a seguir son (tabla 3):

Hemorragia activa: técnica endoscópica y fármacos vasoactivos. Lo que ha demostrado mayor eficacia es la escleroterapia o ligadura con bandas de las varices con somatostatina, octreótido, terlipresina o vasopresina. La escleroterapia sería la elección cuando el sangrado es muy abundante, si es leve o moderado, se elegiría la ligadura con bandas. Si sólo se aplicara una técnica endoscópica o un tratamiento farmacológico por separado, hay meta-análisis que concluyen que la escleroterapia, octreótido o somatostatina, cada uno como único tratamiento, son equivalentes en eficacia y con

mayor seguridad el tratamiento farmacológico. Sin embargo, un ensayo clínico concluye que la ligadura de emergencia es superior a somatostatina, con iguales efectos adversos y mortalidad. En cuanto a la terapia farmacológica, un meta-análisis que compara octreótido, somatostatina y terlipresina, concluye que octreótido es algo superior a la vasopresina y equivalente a la terlipresina en el control del sangrado. Cuando la hemorragia no cede con técnicas endoscópicas ni con tratamiento farmacológico, se recurre a taponamiento con balón que puede estar colocado entre 24 y 48 h y cirugía derivativa.

Profilaxis de resangrados: se recomienda una nueva endoscopia previa al alta del paciente para valorar si hace falta otra sesión de escleroterapia o ligadura. También se recomienda la administración crónica de un ß-bloqueante o de mononitrato de isosorbida para disminuir la hipertensión portal que llevan asociada los pacientes cirróticos.

El tratamiento del sangrado activo del paciente, se ajustó a las Guías de Práctica Clínica, que además ha demostrado ser el tratamiento más eficaz. En cuanto a la profilaxis de nuevos episodios de sangrado, no se adecuaron a las recomendaciones, ya que ni le volvieron a hacer una endoscopia, ni le instauraron tratamiento hipotensor. Citan al paciente para una revisión en 3 semanas y volverán a valorar el tratamiento profiláctico.

Recomendaciones a la prescripción

– Pantoprazol: inicialmente está pautado 40 mg iv. cada 8 h utilizado en hemorragia digestiva alta a pesar de no ser una indicación autorizada. En la esofagogastroscopia se observan mínimos restos hemáticos y debido al buen estado del paciente, se recomienda cambiar la pauta a 40 mg iv. cada 24 h y pasar a la vía oral en cuanto sea posible. Recomendación aceptada.

– Ciprofloxacino: el paciente sufre un descenso brusco de leucocitos que inicialmente se piensa que puede estar relacionado con la esplenomegalia. Se descarta esa opción ya que hubiera sido un descenso crónico y no brusco, y por ello consultan al farmacéutico la posibilidad de que esté relacionado con alguno de los medicamentos prescritos. Se estudia ciprofloxacino, se valora que puede ser una reacción adversa rara y se suspende. Se propone como alternativa cefotaxima, ceftriaxona o amoxicilina/clavulánico, que actualmente están siendo considerados como primera elección en las Guías de Práctica Clínica de profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en paciente cirrótico. Recomendación no aceptada ya que el paciente no tiene fiebre y no quieren continuar con la profilaxis de PBE. El farmacéutico envía una tarjeta amarilla para comunicar la posible reacción adversa a medicamentos al Centro de Farmacovigilancia de Galicia.

– Sueroterapia: en pacientes que están siendo tratados con somatostatina hay que hacer controles periódicos de glucemia y no se recomiendan los sueros glucosados. El farmacéutico propone cambiar el suero glucosalino con glucosa añadida por un suero fisiológico o suspender la sueroterapia ya que el paciente comienza a tolerar líquidos orales y dieta por turmix. Recomendación aceptada: suspender sueros.

– Diuréticos: el paciente ingresa con amilorida/hidroclorotiazida y torasemida. Se desconoce la historia clínica reciente pero como el paciente no tiene hipertensión arterial y la ascitis es mínima se plantea la posibilidad de modificar el tratamiento. Se valoran espironolactona y furosemida como diuréticos de elección en la ascitis. Recomendación parcialmente aceptada: el paciente se va de alta con la mitad de dosis de amilo-

rida/hidroclorotiazida y sin torasemida. En próxima revisión de digestivo se revisará el tratamiento con diuréticos.

– Escina: es un vasoprotector y antiedematoso que el paciente estaba tomando al ingreso. Se recomienda suspenderlo ya que debería ser un tratamiento temporal (sólo meses de verano), es de baja eficacia terapéutica y además está contraindicado en pacientes hepatópatas. Recomendación aceptada.

– Antidiabético oral: debido que el paciente presenta continuas elevaciones de las concentraciones de glucemia en sangre desde su ingreso, se recomienda realizar controles de glucosa y en caso necesario, administrar insulina. Recomendación parcialmente aceptada: en sesión clínica se decide pauta de insulina, pero el facultativo responsable del paciente decide pautar glibenclamida.

– ß-bloqueantes: en sesión clínica con el Servicio de Digestivo y tras la revisión de guías de manejo de sangrado por varices esofágicas, el farmacéutico plantea la posibilidad de pautar un ß-bloqueante al alta para prevenir un nuevo episodio de sangrado. Se decide aceptar esta opción pero, sin embargo, en el momento del alta no se pauta. El equipo médico considera que el paciente es de edad avanzada y susceptible a los efectos adversos de los ß-bloqueantes. Como le programan revisión en tres semanas volverán a considerar esta opción.

– Soporte nutricional: no se considera, ya que el paciente tiene un buen estado nutricional (transferrina: 274, albúmina: 3,4, proteínas: 6,6) y se prevee una rápida recuperación.

Programas de educación sanitaria

El paciente vive institucionalizado en una residencia sociosanitaria de la tercera edad, sin deterioro cognitivo y con buena comprensión del tratamiento pautado. Además, la adherencia al tratamiento está asegurada ya que la medicación va a ser gestionada y administrada por personal sanitario especializado.

Información al alta

Aunque el paciente vive en una residencia, y no tiene que hacerse cargo directamente de supervisar su medicación, se le informa de cuál es su tratamiento, el motivo de su indicación y recomendación de administración usando una terminología sencilla y fácilmente comprensible para el paciente:

– Pantoprazol 40 mg: 'protector gástrico' que tomará indefinidamente salvo nueva orden de digestivo. Lo toma por las erosiones que tiene en el estómago, y deberá tomar un comprimido todas las mañanas antes del desayuno.

– Glibenclamida 5 mg comprimidos: antidiabético oral. Deberá controlar las concentraciones de azúcar en sangre y acudir a su médico de Atención Primaria (MAP) para hacer el seguimiento del tratamiento. Tomará un comprimido antes de la comida del mediodía hasta la revisión, luego seguirá la pauta que indique su MAP.

– Amilorida/hidroclorotiazida 5/50 mg comprimidos: diurético. Tomará un comprimido todas las mañanas para evitar la ascitis hasta nueva indicación del especialista de digestivo.

– Hierro (II), sulfato 525 mg comprimidos: antianémico. Tomará un comprimido todos los días al desayuno durante 3 meses, pasado ese tiempo se hará una analítica de control para observar si la anemia está corregida. Se le advierte que el hierro puede teñir las heces de negro para no confundir con una hemorragia digestiva.

– **Vitamina B1, B6, B12 comprimidos:** complejo vitamínico. Por el problema gástrico y hepático del paciente puede haber malabsorción de vitaminas, además el paciente presenta un déficit de vitamina B12. Tomará un comprido con el desayuno y otro con la cena de manera indefinida salvo nueva orden de digestivo.

Se le comenta al paciente que en la revisión de digestivo, después de una nueva prueba endoscópica, es posible que le sometan a una nueva sesión de ligadura y le añadan un ß-bloqueante que deberá tomar de manera crónica para prevenir nuevos episodios de sangrado.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar el tratamiento de la hemorragia activa y profilaxis de resangrado.	Para el tratamiento del sangrado activo están indicados: somatostatina, octreótido y terlipresina.
Profilaxis infecciones	Se suspende la profilaxis de PBE con ciprofloxacino debido a una probable reacción adversa. Valorar si en ausencia de fiebre y buena evolución clínica del paciente es necesario un nuevo tratamiento antibiótico.	Recomendar la administración de cefotaxima, ceftriaxona o amoxicilina/clavulánico como alternativa al ciprofloxacino.
Efectividad terapia	Nueva técnica endoscópica para observar si hay riesgo de resangrado. Profilaxis resangrado: disminuir la hipertensión portal que llevan asociada los pacientes cirróticos.	Recomendar previo al alta repetir endoscopia por si hiciera falta otra sesión de escleroterapia o ligadura. Profilaxis resangrado: recomendar tratamiento crónico con ß-bloqueante o mononitrato de isosorbida.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento con somatostatina: 5 días.	
Síntoma no tratado	Vigilar las concentraciones de glucosa elevadas en sangre que presenta el paciente durante su estancia hospitalaria a pesar de tratamiento con antidiabético oral.	Recomendar diluir la somatostatina en suero fisiológico, cambiar sueroterapia y administración de insulina.
Medicamentos no adecuados:	Revisar el tratamiento crónico en paciente hepatópata con escina. Revisar la idoneidad de torasemida como tratamiento hipotensor en paciente con ascitis.	Recomendar la suspensión de escina y la valoración de espirolonactona o furosemida como diurético de elección para la hipertensión arterial y ascitis.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar el descenso en la cifra de leucocitos en posible relación con la administración de ciprofloxacino. Hiperglucemia asociada a la administración de somatostatina incrementada por su dilución en suero glucosado.	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM (leucopenia).
Administración	Informar sobre la adecuada dilución de la somatostatina: en suero fisiológico y no en glucosado.	Información al prescriptor. Información al alta del paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento de su tratamiento.	Información al alta del paciente.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

Aspectos farmacoeconómicos

Comparación económica de las distintas alternativas terapéuticas para el sangrado por varices esofágicas, teniendo en cuenta los precios negociados por el Servicio de Farmacia:

- Somatostatina: fue administrado un bolus de 0,25 mg y luego una perfusión continua de 3 mg cada 12 h durante 5 días. Coste total tratamiento: 107,37 euros.

- Octreótido: la posología habitual puede ser entre 25 y 50 µg/h durante 5 días. Coste total tratamiento: entre 157,8 y 315,6 €.

- Terlipresina: para el peso del paciente la posología habitual es de 1,5 mg cada 4 h un máximo de 48 h. Coste máximo total del tratamiento: 388,08 €.

Terlipresina no está incluida en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, por ello, salvo excep- ciones, no suele ser un medicamento solicitado. El Servicio de Digestivo escoge habitualmente como primera opción la somatostatina que es la opción más costo-efectiva.

Destacar también el ahorro que supone no sólo al hospital, sino al sistema sanitario de salud en general, la suspensión de tratamientos crónicos inadecuados y/o ineficaces: escina 8,77 €/mes y torasemida 5,57 €/mes.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Banares R, Albillos A, Rincon D *et al.* Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute varicela bleeding: a meta-analysis. Hepatology. 2002; 35(3):609-15. Summary for patients in: Gut. 2002; 51(5): 623-4.

2. De Franchis R. Somatostatin, somatostatin analogues and other vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. Meta-analyses. Dig Liver Dis. 2004; 36 Suppl 1:S93-100. Review.

3. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I *et al.* Emergency sclerotherapy versus vosaoactive drugs for varicela bleeding in cirrosis: a Cochrane meta-analysis. Gastroenterology. 2003; 124(5):1277-91.

4. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C *et al.* A randomised controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. J Hepatol. 2006; 45(4):560-7. Epub 2006 Jun 28.

5. Wang HM, Lo GG, Chen WC *et al.* Comparison of endoscopic varicela ligation and nadolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of first variceal bleeding in cirrhotic patients. J Chin Med Assoc. 2006; 69(10):453-60.

6. Banares, R. and Ripoll, C. Varices esofágicas. Rev esp enfem dig. 2004; 96(12):876. ISSN 1130-0108.

7. Sharara AI, Rockey DC. N Engl J Med. 2001; 345(9):668-81.

Fallo hepático agudo por intoxicación voluntaria debido a paracetamol

Inés Saavedra García y Elena Navas Armero.
Coordinador: Francisco José Hidalgo Correas.

Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes

Mujer de 20 años sin reacciones alérgicas conocidas ni antecedentes médicos o quirúrgicos de interés. Fumadora de 5-6 cigarrillos al día y bebedora ocasional en fines de semana. La paciente refiere stress psíquico por problemas personales recientes, pero en la actualidad no precisa ningún tipo de tratamiento.

Motivo de ingreso

Ingesta voluntaria de un número indeterminado de comprimidos de paracetamol, aproximadamente el contenido de un envase, y de un jarabe que no recuerda el nombre. Dos horas después, la paciente refiere haber vomitado algunos de los comprimidos. Aproximadamente 8 h después de la ingesta, alerta al servicio de emergencia alegando la ingestión de una dosis excesiva del fármaco. Una hora después ingresa en el Servicio de Urgencias con molestias gastrointestinales.

Pruebas de valoración objetiva y subjetiva

En urgencias se inicia tratamiento para la intoxicación por paracetamol con N-acetilcisteína (NAC) y se decide traslado de la paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para monitorización y control. En la UCI se serian las concentraciones de fármaco y se realizan pruebas de función hepática. Se incluye la monitorización de los valores de las enzimas hepáticas ALT y AST y estudios de coagulación.

La evolución de las concentraciones de paracetamol después de su ingreso en el hospital se muestra en la figura 1. El rango terapéutico oscila entre 10-20 µg/ml.

La evolución de los valores de las enzimas hepáticas se muestra en la figura 2 (valores normales 0-31 UI/l), y las alteraciones de la coagulación, valores del tiempo de protombina (TP) (valor normal 12-15 seg) e índice de Quick (valor normal del 75-100%) en la figura 3 y 4 respectivamente.

En los controles analíticos realizados a la paciente también se midió la función renal que en ningún momento se vio alterada, mantenién-

dose unos valores de creatinina sérica (Cr) alrededor de 0,7 mg/dl (valores normales 0,5-1,1 mg/dl). En las concentraciones de bilirrubina se observó un ligero aumento hasta alcanzar un máximo de 2,28 mg/dl (valores normales 0-1mg/dl) y una posterior mejoría al resolverse el cuadro de alteración hepática (figura 5).

Diagnóstico principal, secundario. Coenfermedades

Intoxicación voluntaria grave por paracetamol.

Hepatitis tóxica secundaria a la intoxicación.

Reacción de adaptación con alteración de las emociones y de la conducta.

Historia fármaco-terapéutica

Anteriormente al ingreso, la historia farmacoterapeútica de la paciente carece de interés ya que aunque padecía de stress psíquico no precisaba de tratamiento.

Durante su estancia en el hospital, el tratamiento fue encaminado a la intoxicación por paracetamol con NAC, que constó de la administración intravenosa (iv.) lenta de una dosis de carga de 150 mg/kg en 200 ml de glucosado al 5% seguida de una dosis de mantenimiento de 50 mg/kg en 500 ml de glucosado al 5% en perfusión continua de 24 h, a una velocidad de 63 ml/h. La duración del tratamiento se prolongó hasta las 96 h debido a que la paciente sufrió fallo hepático agudo repentino, con incremento de las enzimas hepáticas (figura 2), por lo que se decidió mantener el tratamiento hasta recuperación de la función hepática.

También se administró vitamina K para corregir los problemas relacionados con la coagulopatía, así como pantoprazol iv. por intolerancia oral. También necesitó alguna dosis de insulina rápida por incrementos de la glucemia. Al alta la paciente no necesitó tratamiento farmacológico.

Como medidas de soporte, la paciente estuvo 24 h en dieta absoluta, posteriormente requirió administración de nutrición parenteral total (NPT) con aporte de aminoácidos ramificados y adecuada a sus requerimientos calóricos, al cabo de 3 días fue sustituida por nutrición enteral. No precisó de ninguna otra medida como respiración artificial o requerimientos de diálisis.

Evolución clínica

Al ingreso en el Servicio de Urgencias, la paciente estaba consciente y orientada, bien hidratada y perfundida, normocoloreada y sin ictericia conjuntival. En la exploración física no se observó ninguna alteración salvo un dolor a la palpación en la zona de epigastrio, sin adenopatías ni signos de irritación peritoneal. Sus constantes vitales eran: tensión arterial (TA) de 137/79 mmHg, frecuencia cardiaca (FC) de 94 lpm y una saturación de oxígeno (Sat O_2) del 100%. Al ingreso se realizan pruebas analíticas obteniéndose una concentración sérica inicial de paracetamol superior a 150 µg/ml, Cr normal, leve aumento de la glucemia (161 mg/dl), de enzimas hepáticas ALT (82 U/l) y coagulación normal.

A las 3 h del ingreso en Urgencias, se inicia tratamiento con NAC (en la historia clínica no se reflejan administraciones previas). En posteriores analíticas, las concentraciones séricas de paracetamol disminuyen hasta 84 µg/ml, la Cr permanece normal, aumenta la glucemia, las enzimas hepáticas, y se presenta alteración en la coagulación.

Con estos criterios ingresa en UCI donde sus constantes vitales se normalizan (TA 128/70 mmHg y FC 75 lpm). Sin embargo, presentó deterioro del índice de Quick (disminuyó hasta el 33%), un TP de 25 segundos (a pesar de las dosis pautadas de vitamina K) e incremento súbito de las concentraciones de enzimas hepáticas (de valores iniciales en torno a 100-200 UI/l se incrementaron hasta un pico de ALT de 4.939 y

de AST de 3.976). Por ese motivo se mantuvo la perfusión de NAC hasta que a las 48 h después del pico de hepatotoxicidad se presentó mejoría.

Otros parámetros que se analizaron fueron la α-fetoproteína, que alcanzó un pico máximo de 13,5 ng/ml a los 5 días del ingreso y la bilirrubina, que alcanzo un pico de 2,28 mg/dl 36 h después de la ingestión del fármaco que posteriormente se normalizó. No se observó hipoglucemias ni signos de acidosis metabólica.

Es dada de alta en la UCI ante la buena situación clínica. Durante su estancia en la planta permanece hemodinámicamente estable, afebril y con mejoría de la función hepática. Debido al motivo de la intoxicación, fue valorada por el Servicio de Psiquiatría, no considerando necesario tratamiento psiquiátrico.

Al alta, todos los parámetros monitorizados (bilirrubina, coagulación, glucemia, etc) fueron normales, excepto las enzimas hepáticas ALT y AST que continúan descendiendo.

Resolución final

La paciente fue dada de alta sin complicaciones ni daños permanentes a nivel hepático. Las enzimas hepáticas continuaron en progresivo descenso hasta situarse en valores normales (10-20 UI/l) cuando se realizaron controles posteriores al alta.

2. DISCUSIÓN

Evolución clínica de la intoxicación por paracetamol

Los síntomas de hepatotoxicidad por paracetamol pueden tardar en manifestarse de 1-4 días, pero en algunos casos pueden ser evidentes a las 12 h después de la ingesta.

La evolución clínica de la intoxicación se divide en 4 fases en función del tiempo transcurrido tras la ingestión[1]:

- Fase 1 (12-24 h) en la que se pueden presentar síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dispepsia, anorexia y diaforesis. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos.

- Fase 2 (24-48 h) el paciente permanece asintomático (con aparente mejoría clínica) pero las enzimas hepáticas, bilirrubina y protrombina empiezan a elevarse.

- Fase 3 (72-96 h). Se empiezan a manifestar los signos y síntomas del fallo hepático. Puede aparecer dolor en el cuadrante abdominal superior derecho, ictericia, hipoglucemia y encefalopatía. Se produce prolongación del tiempo de protrombina por progreso de la necrosis hepática y puede conducir a una coagulopatía intravascular diseminada.

- Fase 4 (5-8 días). Los pacientes con daño hepático pueden desarrollar coma hepático y síndrome hepatorrenal y desencadenar la muerte; pero lo más frecuente es la recuperación del paciente, incluso en aquellos casos con hepatotoxicidad grave (por regeneración hepática).

En este caso se pudo observar que la evolución clínica de la intoxicación se ajustó a las distintas fases mencionadas anteriormente, con un pico de hepatotoxicidad en la fase 3 y recuperación posterior en fase 4.

En algunos casos de intoxicación, también se puede producir daño renal, desde oliguria hasta fallo renal agudo, debido posiblemente a un efecto directo del metabolito del paracetamol generado por la citocromo oxidasa renal, o bien por síndrome hepatorrenal. También hay documentados casos de pancreatitis y miocarditis, aunque raros. En la paciente, los valores de Cr permanecieron dentro de los valores normales.

La aparición de los efectos tóxicos en los adultos tiene lugar después de la ingesta de 10-15 g (150-250 mg/kg de peso) mientras que el efecto letal aparece con dosis superiores a 20-25 g. Pueden darse casos de hepatotoxicidad cuando se administran dosis pequeñas pero múltiples (se superan los 20-25 g en 24 h), o cuando se ingiere de forma crónica[1].

La paciente ingirió una dosis aproximada de 12,5 gr de paracetamol. Esta dosis fue calculada aplicando la formula $D=V_d*C_o$, (D=dosis, V_d=volumen de distribución y C_o=concentración paracetamol a tiempo cero[2]). C_o se obtiene extrapolando la recta obtenida por los valores Concentración/Tiempo en la figura 1 a Tiempo=0 (obteniéndose un valor de aprox. 190 µg/ml). V_d se obtiene multiplicando el valor de $Vd_{paracetamol}$=1 l/kg * peso=67 kg (obteniéndose un valor de 67 l). También podemos calcular la constante de eliminación (K_e) y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) utilizando las fórmulas: $K_e=(\ln C_1-\ln C_2)/t_2-t_1$ (C_1,C_2 son valores de concentraciones a unos determinados tiempos, t_1,t_2) y $t_{1/2}= 0,693/K_e$, obteniéndose valores de K_e=0,12 h^{-1} y de $t_{1/2}$=5,75 h [2].

La gravedad y pronóstico de la hepatotoxicidad se correlaciona con las concentraciones séricas de paracetamol en el momento de la ingestión y en relación con el tiempo transcurrido desde la misma según el nomograma de Rumack-Matthew utilizado en las intoxicaciones agudas (figura 6)[3]. Así, para una primera concentración obtenida de 154 µg/ml a las 9 h post-ingestión, el nomograma indica un riesgo de hepatotoxicidad probable.

En la intoxicación por paracetamol, las concentraciones de fármaco en sangre se han de obtener a las 4 h de la ingestión para que sean representativos de la gravedad de la intoxicación[3,4]; los tomados antes de las 4 h no son de utilidad. El antídoto se debe administrar lo más precozmente posible y si a las 4 h las concentraciones se localizan en el área superior del nomograma, el antídoto se debe continuar administrando, si están por debajo, debe suspenderse. En este caso, aunque las concentraciones de paracetamol a las 4 h post-ingesta se situaron en área inferior, el tratamiento con el antídoto se mantuvo durante 96 h debido al incremento súbito de las enzimas hepáticas (fig. 2).

Los principales hallazgos de laboratorio en una intoxicación por paracetamol son[4,5]:

- Coagulopatía progresiva con alteraciones en las concentraciones de INR, I de Quick y TP (fig. 3,4).
- Encefalopatía por aumento de bilirrubina (fig. 5).
- Alteraciones de la función hepática con aumento de enzimas hepáticas.

Algunos autores han propuesto el valor de la α-fetoproteína, utilizada como marcador tumoral del carcinoma hepatocelular y otras enfermedades no neoplásicas del hígado, como indicador de la intoxicación. El incremento de su valor es factor de buen pronóstico, ya que se asocia a procesos de regeneración hepática (en ausencia de carcinomas u otras alteraciones hepáticas)[6]. En este caso no se analizó de forma rutinaria, aunque se dispone de un valor incrementado con el tiempo (a los 5 días).

Otros hallazgos de laboratorio pueden incluir hipoglucemias, acidosis metabólica, elevación de la urea y creatinina e hiperamonemia.

La gravedad de la intoxicación se valora en función de las concentraciones alcanzados de transaminasas hepáticas (ALT; AST): grave si >1.000 UI/l y moderada entre 100-1.000 UI/l[5], pero no se correlaciona con la gravedad del fallo hepático (existen casos no fatales de elevación de hasta 30.000 UI/ml entre las 48-72 h de la ingesta).

Mecanismo de toxicidad hepática del paracetamol

El paracetamol es un analgésico no opioide y antipirético, sin acción antiinflamatoria ni efec-

tos adversos a nivel de la mucosa gastrointestinal, y por ello de amplio consumo en nuestro entorno. Su acción analgésica se debe al bloqueo de los impulsos del dolor a través de la inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa COX_1 y COX_2[1].

La absorción del paracetamol generalmente es completada entre 1,5-5 h después de la ingesta. Un 95% se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos (conjugándose con ácido glucurónico o sulfato) que se eliminan principalmente por vía renal, mientras que un 2% se excreta de forma inalterada por esta vía.

Aproximadamente un 3% se metaboliza por el sistema oxidasa mixto del citocromo P-450 (incluyendo las isoenzimas 2E1, 1A2 y 3A4) a un metabolito extremadamente reactivo, el N-acetilbenzoquinoneimida (NAPQI), que rápidamente es inactivado por el glutation y eliminado por la orina. En casos de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática previa, la semivida de eliminación del paracetamol se incrementa[1].

El principal efecto tóxico a nivel hepático consiste en una necrosis centrolobulillar hepática que se manifiesta sobre el 3º o 4º día. En la intoxicación, la vía principal de metabolización se satura, por lo que aumenta la eliminación vía citocromo P-450 y la producción del metabolito NAPQI, el cual no puede ser inactivado en su totalidad por el glutation (la velocidad de formación del NAPQI es superior a la de formación/regeneración del glutation). Con los depósitos de glutation agotados, el NAPQI reacciona con los grupos tioles del citosol, membranas celulares y retículo endoplásmico de los hepatocitos, provocando la necrosis centrolobulillar que conduce a fallo hepático agudo y muerte celular[1].

Actualmente se barajan otras hipótesis sobre el mecanismo por el cual el NAPQI produce hepatotoxicidad[3]:

- Formación de especies de radicales libres que inducen la peroxidación lipídica y la muerte de los hepatocitos.
- Alteración de la homeostasis del calcio a nivel microsomal, aumentando las concentraciones de calcio en el citosol, lo que provocaría una activación de fosfolipasas y proteasas y la inhibición de procesos enzimáticos intracelulares provocando la muerte celular.
- El NAPQI reacciona covalentemente con proteínas implicadas directamente en la respiración mitocondrial, provocando la inhibición de la misma.

Tratamiento de la intoxicación por paracetamol

Como en la mayoría de las intoxicaciones medicamentosas, el tratamiento consta de un lavado gástrico, la administración de carbón activado, y de un antídoto específico.

Lavado gástrico

Sólo efectivo durante las primeras 2-4 h tras la ingestión del paracetamol. Éste es el tiempo aproximado que tarda el paracetamol en absorberse por completo, una vez superado este tiempo no tiene sentido hacer un lavado cuya finalidad es la eliminación del fármaco antes de ser absorbido[7].

Carbón activo

Su administración es más efectiva que el lavado gástrico ya que absorbe bien el paracetamol, reduciendo la cantidad que se absorbe a nivel gastrointestinal. Pero es necesario administrarlo durante las primeras 4 h tras la ingesta[7]. Se puede administrar 50 mg de carbón activado con sorbitol.

En este caso habían transcurrido aproximadamente 9 h tras la ingesta cuando ingresó en Urgencias[7].

Antídoto

El antídoto específico para las intoxicaciones por paracetamol es la NAC. Se puede admi-

nistrar por vía oral (vo.) o iv. y en la elección de la vía va a depender el tiempo transcurrido desde la ingestión hasta el inicio del tratamiento.

– Vía oral: se emplea cuando el tiempo post-ingestión es inferior a las 10 h y el paciente tolera dicha vía. La duración del tratamiento es de 72 h[3,8]. La dosis a utilizar es una dosis de carga de 140-150 mg/kg (aproximadamente 7-10 g) y posteriormente 17 dosis de mantenimiento de 70 mg/kg cada 4 h.

– Vía intravenosa: se emplea cuando el inicio del tratamiento con NAC es superior a las 10 h tras la ingesta o el paciente no tolera vo.[8] La duración del tratamiento es discutida pero suele variar entre 16-20 h, aunque algunos autores proponen las 72 h, como en vo.[8] Inicialmente se emplea una dosis de carga de 150 mg/kg en 200 ml de glucosado 5% en 15 min, seguido de una dosis de mantenimiento de 50 mg/kg en 500 ml de glucosado 5% en 4 h y posteriormente 100 mg/kg en 1.000 ml de glucosado 5% durante las siguientes 16 h[4].

En el caso de la paciente, se administró el antídoto 10 h después de la ingesta por iv. El tratamiento con NAC no siguió el esquema terapéutico descrito (una dosis de carga y dos dosis de mantenimiento distintas), sino una sola dosis de mantenimiento de 50 mg/kg en perfusión continua. Por otra parte la duración del tratamiento fue de 96 h (superior al recomendado).

La NAC actúa proporcionando grupos sulfidrilo que van a reaccionar con el NAPQI, y de esta forma se evita que éste se una al glutation. La eficacia de la NAC se reduce notablemente después de 8 h post-ingesta, debido a que ya ha empezado la cascada de reacciones tóxicas en el hígado y el riesgo de necrosis hepática aumenta con el tiempo de forma proporcional[1]. La efectividad del tratamiento se monitoriza por la función hepática (las concentraciones de transaminasas).

Transplante hepático

Si no hay una evolución favorable tras el tratamiento, cabe la posibilidad de realizar un trasplante de hígado.

Soporte nutricional

Las fórmulas de aminoácidos (AA) para encefalopatía hepática presentan una proporción superior de AA ramificados tipo leucina, isoleucina y valina frente a AA aromáticos (fenilalanina y triptófano) y metionina, proporción inversa a la que ocurre cuando existe alteración hepática. Este tipo de mezclas está indicado en pacientes que desarrollan encefalopatía hepática, para acelerar la recuperación mental del paciente, aunque hacen falta más estudios a largo plazo[9,10].

Las grasas/lípidos utilizados en este tipo de pacientes son mezclas de triglicéridos de cadena media y larga (MCT/LCT), ya que se ha visto que producen una menor sobrecarga del metabolismo hepático[9,10].

La nutrición parenteral es la técnica de alimentación que permite aportar nutrientes directamente a la sangre en pacientes que no pueden alcanzar los requerimientos nutricionales por vía oral o enteral. Si no es posible la vía oral, la vía enteral es de elección para aportar nutrientes ya que es más fisiológica, mantiene la integridad de la mucosa intestinal, conlleva un menor riesgo de infecciones y supone menor coste[10].

Una de las indicaciones de soporte nutricional parenteral es la de ayuno o ingesta oral inadecuada durante más de 7-14 días[10]. En este caso, la paciente no cumplía criterios claros para recibir los soportes de nutrición parenteral que recibió a pesar de su fallo hepático, ya que al 4º día inició tolerancia oral y no se alimentó previamente por vía enteral[10].

En la última revisión de las recomendaciones realizadas por la ASPEN se refuerza el papel

de la nutrición enteral y se afirma que ésta debe ser la primera técnica a considerar en pacientes con ingesta oral de nutrientes insuficiente, reservando la nutrición parenteral cuando éstas no sean efectivas o cuando se contraindique.

Atención farmacéutica

En la tabla 1 se pueden observar algunas recomendaciones y consejos que puede aportar el farmacéutico en casos de intoxicación por paracetamol.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar el tratamiento con NAC durante su estancia en la UCI, al igual que el resto de fármacos y soporte nutricional en base a las recomendaciones e indicaciones. Iniciar terapia secuencial lo antes posible.	Recomendar dosis y duración del tratamiento con NAC, así como el cambio de NPT a NE. Recomendar tratamiento con pantoprazol vo.
Efectividad terapia	Control de la intoxicación: vigilar elevación de las enzimas hepáticas ALT, AST y la coagulación (TP e I Quick). Monitorización farmacológica: Paracetamol.	Recomendar la monitorización de la función hepática al igual que la coagulación durante el tratamiento con NAC. Administrar vitamina K si existe alteración de la coagulación. Recomendar la monitorización del paracetamol hasta observar reducción de las concentraciones a valores normales.
Reacciones adversas (RAMs)	Vigilar la aparición de posibles reacciones adversas (RAM) por la intoxicacion por paracetamol o por la administracion del antídoto. Vigilar signos y síntomas secundarios a la ingesta como vómitos, náuseas y dolor en epigastrio.	Informar al médico de las posibles RAMs que pueden aparecer con el paracetamol y NAC. El NAC raramente produce reacciones adversas salvo náuseas. Monitorización de las glucemias.
Administración	Informar sobre la correcta administración del antídoto: NAC iv.: dosis de carga de 150 mg/kg (en 500 cc de G5%) en 15 min. Seguido de una dosis de mantenimiento de 50 mg/kg (en 500 cc de G5%) en 4 h y posteriormente 100 mg/kg (en 1000 cc de G5%) durante las siguientes 16h. NAC vo.: dosis de carga 140-150 mg/kg y dosis de mantenimiento de 70 mg/kg cada 4h por 17 dosis.	Proporcionar información de la forma adecuada de la administración de la NAC y la duración del tratamiento. Informar de la posibilidad de tratamiento con el antídoto vía oral.
Educación al paciente	Informar del riesgo de hepatotoxicidad con dosis excesivas de paracetamol. Exposición crónica a fármacos inductores del citocromo pueden incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.	Informar al paciente de que el consumo crónico y excesivo de paracetamol se asocia a hepatotoxicidad. Evitar toma de alcohol: incrementa el riesgo en estos pacientes.

Tabla 1. Plan de atención farmacéutica.

Educación sanitaria

Riesgo de intoxicación

Hay riesgo de desarrollo de hepatotoxicidad cuando se ingieren 5-7,5 g de paracetamol (en adolescentes y adultos) y dosis mayores de 150 mg/kg en niños. La menor cantidad documentada que ha producido la muerte es de 10 g en adultos, pero la mayoría sobreviven a dosis mayores.

La exposición crónica a fármacos que inducen el citocromo (especialmente la CYP2E1) puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad (consumidores de alcohol de forma crónica o por toma de anticonvulsivantes).

El consumo crónico y excesivo de paracetamol, definido como dosis que exceden los 4 g/24 h en adultos y 90 mg/kg en niños durante varios días, se ha asociado con hepatotoxicidad. Existe mayor riesgo en pacientes que ingieren alcohol y pacientes jóvenes que reciben dosis de 50-75 mg/kg en ayunas por enfermedad febril o gastroenteritis.

Prevención

El paracetamol es ampliamente adquirido sin receta médica y está disponible en múltiples formas farmacéuticas y combinado con otros fármacos para el tratamiento de procesos catarrales, tos, dolor menstrual, etc.

La prevención se basa en conocer el máximo de dosis terapéutica y la intervención precoz en caso de sospecharse sobredosificación.

Información al alta

Las recomendaciones realizadas al alta de la paciente fue realizar un control médico hasta confirmar la recuperación total y la normalización de la función hepática.

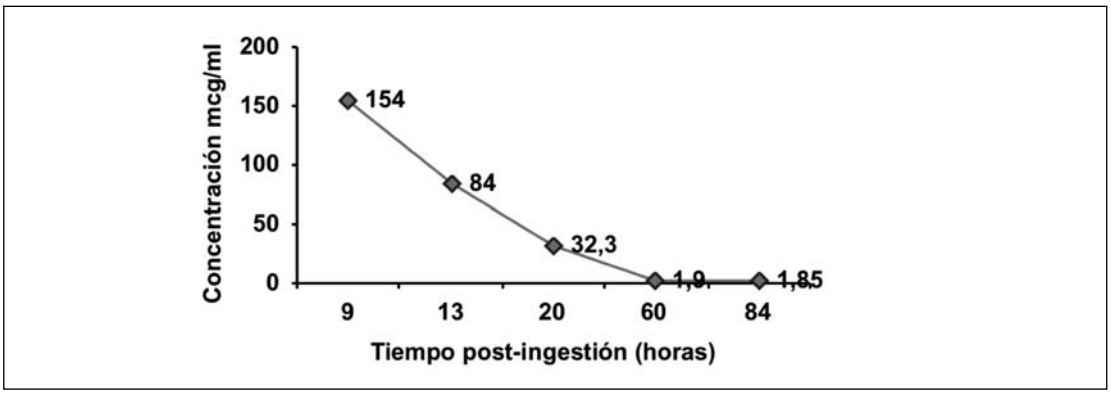


Figura 1. Concentración de paracetamol vs tiempo post-ingestión.

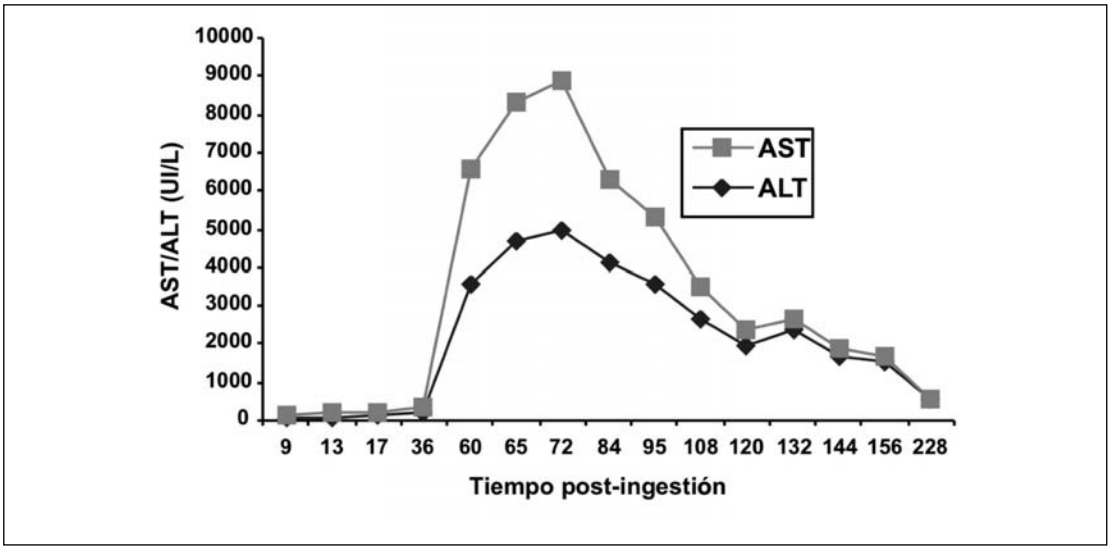


Figura 2. Niveles de enzimas AST/ALT vs tiempo.

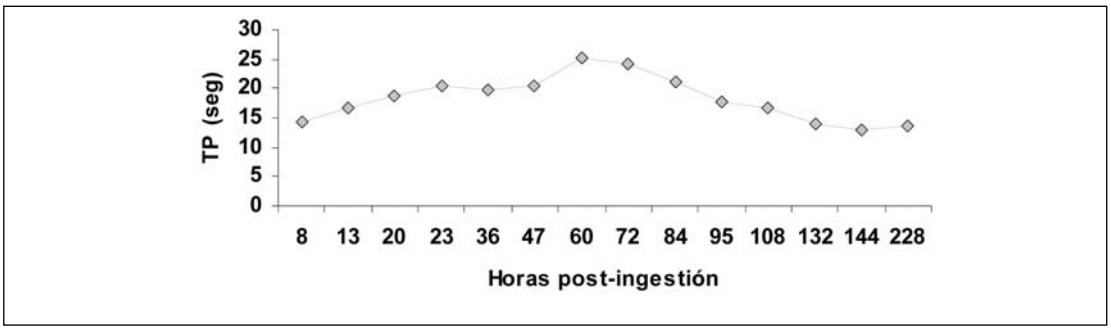


Figura 3. Valores de TP vs tiempo.

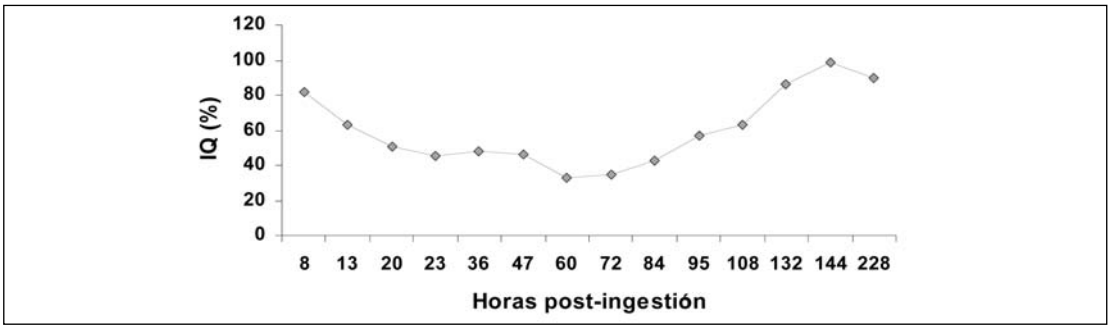


Figura 4. Valores del Índice de Quick vs tiempo.

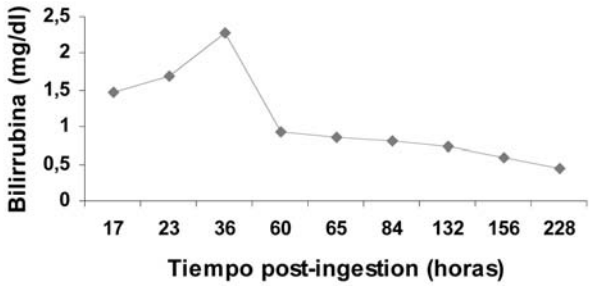


Figura 5. Niveles de bilirrubina vs tiempo.

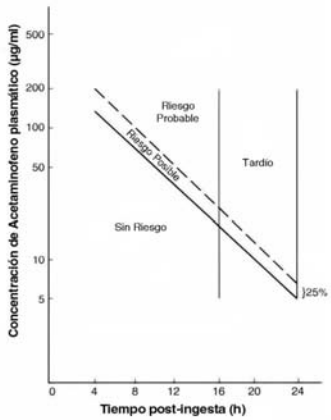


Figura 6. Nomograma de Rumack-Matthew para determinar el daño hepático después de una sobredosis de paracetamol.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Feria M. Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Florez Jesús, Armijo Juan Antonio, Miravilla Africa editores. Farmacología humana. 4ª ed. Masson. 2004. p375-408.

2. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. Chapter 9: acetaminophen (paracetamol). Elsevier. 1998. p155-66.

3. Kociancic T, Reed MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: how long is enough? Pharmacotherapy. 2003; 23(8):1052-9.

4. Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. Emerg Med J. 2002; 19(3):202-5.

5. James LP, Wells E, Beard RH *et al*. Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. J Pediatr. 2002; 140(5):522-6.

6. Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. Hepatology. 2005: 41(1);26-31.

7. Amigo M, Nogué S, Sanjurjo E *et al*. Eficacia y seguridad de la descontaminación digestiva en la intoxicación medicamentosa aguda. Medicina Clínica. 2004; 122(13): 487-92.

8. Michele Zell Kanter. Comparison of oral and iv. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1821-7.

9. Piñeiro G, Ortega P, Martín E *et al*. Terapéutica nutricional. En: Bonal Joaquín, Domínguez-Gil Alfonso, Cinta Maria, Napal Victor y Valverde Esteban editores. Farmacia Hospitalaria. 3ª ed. 2002; p1517-62.

10. Gomis P. Nutrición parenteral. En: Gil Hernández Ángel, Álvarez Hernández Julia, García de Lorenzo Abelardo, Montejo González Juan Carlos y Planas Vila Mercè editores. Tratado de Nutrición: Nutrición Clínica. Acción América Grupo. 2005; p169-204.

Pancreatitis aguda por mesalazina

Paula Pérez Puente y Víctor González Muñiz.
Coordinadora: Carmen Gallego Fernández.

Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 48 años de edad, diagnosticado de Enfermedad de Crohn tras ser sometido a una resección de íleo y en tratamiento con mesalazina. Consecuencia de su Enfermedad de Crohn presenta anemia megaloblástica en tratamiento con hierro, ácido fólico y vitamina B-12. No bebedor y fumador (10-12 cigarros-puros/24 h), sin alergias medicamentosas conocidas. No presenta dislipemia, ni diabetes, ni hipertensión arterial. Sin otros antecedentes personales de interés.

1er Episodio de ingreso hospitalario

Motivo del ingreso

A los seis meses de iniciar tratamiento acude a urgencias por un cuadro de dolor abdominal, localizado en epigastrio e irradiado a hipocondrio izquierdo de tres días de evolución acompañada de náuseas y vómitos.

En la exploración física general se encontró un abdomen con ruidos hidroaéreos escasos, sin signos de irritación peritoneal acompañado de una febrícula de 38 ºC.

La analítica al ingreso fue normal a excepción de Hb: 12,2 g/dl , VCM 74 fl, leucocitos 13.700 celulas/µl (neutrófilos 89%) y amilasemia de 12.630 UI/l.

Ante la sospecha de pancreatitis se solicita Eco abdominal que confirma el diagnóstico y descarta la litiasis biliar como causa de la misma.

Ingresa en la planta de digestivo con diagnóstico de pancreatitis aguda donde permanece quince días.

Evolución

Durante su ingreso se le suspende la medicación ambulatoria y se le pauta (tabla 1):

Metoclopramida 10 mg/8 h intravenosa (iv.), ranitidina 50 mg/8 h iv.

Para el control del dolor: metamizol 500 mg/6 h iv. y petidina 50 mg/6 h subcatánea (sc.) si no cede el dolor.

Soporte nutricional: restricción vía oral (vo.) y sonda nasogástrica (SNG) que se retiró tras 24 h e inicio de dieta blanda (caldos, pures, y manzanillas).

Sueroterapia: suero glucosado 5% 1.500 ml/24 h suplementado con 10 meq de K, y suero fisiológico 1.500 ml/24 h.

Cuatro días más tarde, presenta un pico febril de foco desconocido, tratado empíricamente con ampicilina 1 g/6 h iv. y netilmicina 150 mg/12 h iv.

Pruebas durante el ingreso: Se le realizó un TAC abdominal en el que se observó un páncreas aumentado de tamaño y borramiento de la grasa peripancreática.

El control de las enzimas pancreáticas se hizo con analíticas seriadas que evidenciaron el día 2 y 4 amilasemias de 1.122 UI/l y 310 UI/l respectivamente.

Una evolución favorable permite decidir el alta a los quince días del ingreso y citarlo para control ambulatorio.

Tratamiento del paciente al alta: sulfato de hierro 256,3 mg antes de desayuno y almuerzo Vitamina B12 1.000 µg una vez por semana. Cleboprida 0,5 mg/8 h. Ranitidina 150 mg/12 h. Suplemento hiperproteico vitamínico mineral, tres veces al día.

Control Ambulatorio

Un mes después del alta hospitalaria, el paciente acude a consulta para control y seguimiento ambulatorio y se le vuelve a pautar mesalazina 500 mg/8 h para el tratamiento de su Enfermedad de Crohn.

2º Episodio de ingreso hospitalario

Motivo del ingreso

Un mes y medio después del alta hospitalaria y 15 días después de la consulta ambulatoria, el paciente acude a urgencias con un cuadro de dolor abdominal de localización epigástrica, irradiado a ambos hipocondrios de 4 días de evolución acompañado de náuseas, vómitos y sudoración.

Exploraciones complementarias

En la analítica, al ingreso se detectaron unos valores de amilasemia de 7.340 UI/l y leucocitos 16.700 células/µl. Le realizaron una ECO abdominal nuevamente que confirmó el diagnóstico de pancreatitis aguda y descartó la litiasis biliar como causa de la misma.

Vuelve a ser ingresado nuevamente en el servicio de Digestivo con diagnóstico de pancreatitis aguda.

Evolución

Durante su ingreso se le suspende nuevamente su medicación ambulatoria y se le pauta: metoclopramida 10 mg/8 h iv., ranitidina 50 mg/8 h iv., si TA >105 mmHg nifedipino 30 mg/24 h.

Desde el tercer día se le pauta dimeticona 40 mg desayuno, almuerzo y cena.

El manejo del dolor, soporte nutricional y la fluidoterapia se hizo igual que en el anterior ingreso.

Al igual que en el ingreso anterior, el paciente hace un pico febril a los 4 días que se trató con cefoxitina 1 g/6 h iv. y gentamicina 80 mg/12 h intramuscular (im.).

Durante este ingreso se le realiza un TAC abdominal y una colangiografía endoscópica retógrada (CPRE) que permitieron descartar las alteraciones biliopancreáticas como causa de la pancreatitis. Se realizaron analíticas los días 1 y 4 donde se detectaron valores de amilasemias de 1.132 y 232 UI/l.

El paciente mejora progresivamente durante su estancia en el servicio de Digestivo y es dado de alta 14 días después de su ingreso totalmente asintomático y con los valores de enzimas pancreáticas dentro de rango de normalidad.

Tratamiento del paciente al alta: cinitaprida 0,5 mg antes de cada comida, dimeticona 40 mg en desayuno, almuerzo y cena y ranitidina 150 mg/24 h.

Control Ambulatorio

Desde entonces se encuentra en régimen ambulatorio para controlar su Enfermedad de Crohn y no ha vuelto a tener episodios de pancreatitis.

	FECHA	ACONTECIMIENTO	TRATAMIENTO
	Dia -1	Medicación ambulatoria	Sulfato de hierro 256,3 mg/12 h Vitamina B12 1.000 µg/semanal Ac. fólico 5 mg/semana Mesalazina 500 mg/8 h
1º INGRESO	Día 0	1º EPISODIO PANCREATITIS	Metoclopramida 10 mg/8h iv. Ranitidina 50 mg/8 h iv. Metamizol 500 mg/6 h iv. Petidina 50 mg/6 h SC si dolor Restricción oral Suero glucosado 5% 1.500 ml/24 h Cloruro potásico 10 meq/24 h Suero fisiológico 1.500 ml/24 h
	Dia 1	Inicio tolerancia oral	Dieta blanda
	Día 4	Pico febril	Ampicilina 1 g/6 h iv. Netilmicina 150 mg/12 h iv.
	Día 15	Alta	Sulfato de hierro 256,3 mg/12 h Vitamina B12 1000 µg semanal Cleboprida 0,5 mg/8 h Ranitidina 150 mg/12 h
	Día 45	Revisión en consulta	Mesalazina 500 mg/8 h
2º INGRESO	Día 60	2º EPISODIO PANCREATITIS	Suspende medicación ambulatoria Metoclopramida 10 mg/8 h iv. Ranitidina 50 mg/8 h iv. Nifedipino 30 mg/8 h si TA>105 mmHg Metamizol 500 mg/6 h iv. Petidina 50 mg/6h sc. si dolor Restricción oral Suero glucosado 5% 1.500 ml/24 h Cloruro potásico 10 meq/24 h Suero fisiológico 1.500 ml/24 h
	Dia 61	Inicio tolerancia oral	Dieta blanda
	Día 63	Flatualencias	Dimeticona 40 mg/8 h
	Dia 64	Pico febril	Cefoxitina 1 g/6 h Gentamicina 80 mg/12 h
	Día 74	Alta	Cinitaprida 0,5 mg/8 h Dimeticona 40 mg/8 h Ranitidina 150 mg/8 h

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

La pancreatitis aguda es una inflamación aguda del páncreas que se presenta en dos formas: edematosa y necro-hemorrágica. Se caracteriza por dolor epigástrico irradiado a hipocondrios o a la espalda, náuseas, vómitos, íleo paralítico y, en la forma necrohemorrágica, shock. Cursa con elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) en suero y orina. Las cifras de amilasa normalmente se normalizan transcurridas 48-72 h, incluso persistiendo los signos de pancreatitis. Sin embargo, las concentraciones de lipasa pueden permanecer elevados durante 7-14 días. Los datos de laboratorio suelen revelar leucocitosis, hipocalcemia e hiperglicemia. En cuanto a los estudios radiológicos, su principal utilidad es para descartar otros diagnósticos, por ej, vísceras perforadas. Los criterios de Ramson e Imrie se utilizan para evaluar el pronóstico.

Las pancreatitis de curso leve (alrededor de 80% de los pacientes) tienen una tasa de morbilidad mínima y una mortalidad que se acerca a cero; el proceso inflamatorio afecta sólo al páncreas y los tejidos peripancreáticos, y generalmente resuelven espontáneamente en alrededor de una semana.

El 90% de los casos, los agentes etiológicos son alcohol y colelitiasis. El 10% restante se explican por otras causas: traumatismos, complicación post-quirurgica, infecciones, tumores, fármacos (tabla 2), hiperlipoproteinemia e hiperparatiroidismo[1,2].

Acido 5-aminosalicílico	Lamivudina
Acido valproico	Mercaptopurina
Asparraginasa	Octeótrido
Azatioprina	Opiáceos
Carbamazepina	Anticonceptivos orales
Cisplatino	Paracetamol
Citarabina	Pentamidina
Didanosina	Rifampicina
Enalapril	Esteroides
Eritromicina	Sulfametoxazol/Trimetoprim
Estrógenos	Sulindac
Furosemida	Tiazidas
Interferón alfa	Tetraciclinas

Tabla 2. Fármacos más comúnmente asociados a pancreatitis.

Este paciente presenta signos clínicos y de laboratorio compatibles con el diagnóstico de pancreatitis aguda. Por lo tanto, nos encontramos ante un cuadro de pancreatitis aguda, sin un claro factor desencadenante salvo la relación cronológica entre la toma de mesalazina y el desarrollo de la pancreatitis, evidenciado por una elevación de las enzimas pancreáticas. La evolución temporal de las enzimas pancreáticas, los ingresos hospitalarios por pancreatitis y la toma de mesalazina se muestran en la figura 1:

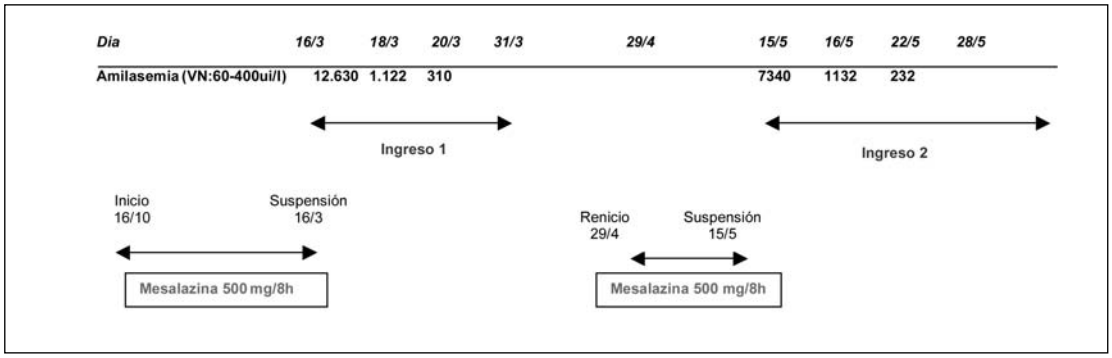


Figura 1. Evolución temporal de valores amilasemia, admón. de mesalazina, ingresos hospitalarios por Pancreatitis Aguda

Se observa una secuencia cronológica compatible con la administración de mesalazina y la aparición de pancreatitis por lo que se realiza una revisión bibliográfica en la que se encuentran los siguientes artículos que describen casos similares de pancreatitis y enfermedad inflamatoria intestinal asociada a la administración de derivados de 5-aminosalicílico (tabla 3):

AUTOR	CASOS	EDAD	TIEMPO DE TOMA	ENFERMEDAD	FÁRMACO
Paul Ac: Indian J Gastroenterol, 2000	1	10 a	TLP	C.U	5-aminosalicílico
Decog G Therapie, 1999	29	12-43 a	Primer mes (71.4%)	15 C.U. 13 E.C, 1 O	Mesalazina
Daniel F Inflamm Bowel Dis. 2004	3	29-41 a	3-21 d	1 E.C. 2 C.U.	5-aminosalicílico
Schworer H Dtsch Med Wochenschr 2000	1	34 a	10 d	E.C.	5-aminosalicílico
Adachi E Indian J Pancreatol, 1990	1		9 d	C.U.	5-aminosalicílico
Eckardt VF Dtsch Med Wochenschr. 1991	3	22,29 y 43 a	7-30 d	1 C.U. 2 E.C	Mesalazina
Delgado Fontaneda E Rev Esp Enferm Dig. 1991	1	28 a	10 dias	CU	Sulfasalazina
EC: Enfermedad de Crhon ,C.U. : Colitis Ulcerosa, O: Otros, EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, TLP: toxicidad a largo plazo					

Tabla 3. Casos de pancreatitis asociada a derivados de 5-aminosalicílico

Aplicamos el algoritmo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia[3] para conocer el grado de imputabilidad de la pancreatitis descrita por el clínico a la administración de mesalazina y obtenemos el siguiente resultado descrito en la tabla 4:

CRONOLOGÍA: Intervalo entre la administración del medicamento y el efecto indesable
Es compatible (+2)

BIBLIOGRAFÍA: Grado de conocimiento en la bibliografía de la relación medicamento-efecto adverso
Es compatible (+2)

RETIRADA DEL MEDICAMENTO: Evolución del efecto indeseable
Mejora con la retirada (+2)

READMINISTRACIÓN
Positiva, reaparición del efecto (+3)

EXISTENCIA DE CAUSA ALTERNATIVA
Falta de información (0)

TOTAL: 9 PUNTOS

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

– No clasificada falta	– Improbable <0
– Condicional 1-3	– Posible 4-5
– Probable 6-7	– Definida >8

Tabla 4. Algoritmo del Sistema Español de farmacovigilancia.

Por tanto:

– La secuencia temporal es compatible con un caso de reacción adversa a derivados de 5-Asa a largo plazo.

– Las enzimas pancreáticas mejoran con la retirada del fármaco y empeoran al existir una nueva exposición

– La pancreatitis es un efecto adverso conocido de los derivados de 5-Asa. Ésta es una reacción poco habitual aunque ya descrita en la bibliografía (tabla 3).

Por lo tanto, y según el algoritmo aplicado, podemos establecer relación de causalidad entre la aparición de pancreatitis y la toma de mesalazina, como incluida en la categoría de "DEFINIDA".

Tratamiento integral del paciente y valoración crítica según Guías de Práctica Clínica

El tratamiento de la pancreatitis aguda reside en el manejo de sus complicaciones. Los objetivos primarios son optimizar la hemodinámica del paciente, monitorizar y mantener su estatus respiratorio, darle soporte nutricional y manejar adecuadamente las infecciones que se puedan presentar. Una vez estabilizado el paciente, se procederá a la evaluación y tratamiento etiológico.

Existen 5 intervenciones importantes a considerar:

1. Estabilización hemodinámica del paciente

En la pancreatitis leve, la hidratación intravenosa del paciente mediante la reposición adecuada de fluidos es una medida de soporte elemental, necesaria en tanto que el paciente mantiene el ayuno y se recupera del episodio.

2. Monitorización del status respiratorio

A causa de la respuesta inflamatoria sistémica con el escape de fluidos hacia los pulmones y el riesgo consiguiente de desarrollar Síndrome de Distres Respiratorio Agudo es importante la monitorización respiratoria, de tal manera que medidas de soporte, tales como la administración de oxígeno y soporte ventilatorio, puedan

ser iniciadas si la presión parcial de oxígeno (PaO_2) disminuye.

3. Manejo del dolor

El dolor de la PA es muy intenso y su alivio debe ser un objetivo terapéutico de primer orden. La pauta debe ser establecida buscando el control continuo del dolor y no pautar a demanda del paciente. Un analgésico muy utilizado es el metamizol magnésico aislado o en combinación de antiespasmódicos aunque la mejor eficacia se logra con el uso de opiáceos (petidina o buprenorfina), ya sea en *bolus* o en infusión continua, a excepción de la morfina, contraindicada en la pancreatitis aguda por su efecto sobre el esfínter de Oddi.

En el caso de nuestro paciente para lograr el control del dolor se pautó de forma continuada una asociación de metamizol magnésico y espasmolítico y en caso de no ceder el dolor administración de petidina iv.

4. Soporte nutricional

El ayuno es una medida aceptada y aplicada de forma sistemática en la pancreatitis aguda ya que se pretende buscar un reposo funcional del páncreas. Además, el cese de la alimentación oral es una medida obligada para el control sintomático de un paciente que tiene dolor abdominal, frecuente interrupción motora del tránsito y una afectación inflamatoria, más o menos grave, del tramo digestivo superior. Otra medida que ayuda a evitar la estimulación pancreática, y a la vez previene la úlcera de estrés, es la utilización de inhibidores de la secreción, como inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos-H_2, tal y como ocurrió en este caso que se prescribió ranitidina intravenosa que se mantuvo durante toda el ingreso del paciente.

En episodios leves no tiene razón prolongar el ayuno mucho más allá de 5 días, tiempo suficiente en la mayoría de las ocasiones para normalizar las cifras de las enzimas pancreáticas. Nuestro paciente tardó cuatro días en alcanzar estos valores de normalidad, pero dado que desde el segundo día alivió sus síntomas y reinició su tránsito intestinal, a las 24 h se decidió iniciar dieta oral.

El inicio de la tolerancia oral a líquidos debe ser progresivo y se puede prolongar hasta 4 días. Dado el corto tiempo de ayuno de nuestro paciente no hizo falta una reintroducción tan escalonada a la alimentación oral y bastaron unas pruebas de tolerancia antes de iniciar la dieta blanda.

Diversos estudios han demostrado que la aspiración continua del contenido gástrico a través de sonda nasogástrica carece de valor terapéutico en ausencia de íleo. No existe por tanto indicación de sondaje nasogástrico en los episodios leves. Nuestro paciente mantuvo sonda nasogástrica durante 24 h, posteriormente retirada debido a molestias.

5. Manejo de infecciones

La necrosis infectada es una de las complicaciones más severas de la pancreatitis aguda, que responde mal al tratamiento antimicrobiano. Aun así es preciso la utilización de antibióticos de amplio espectro para prevenir su aparición. Nuestro paciente no presentó complicaciones de este calibre. La utilización de antibióticos fue como tratamiento empírico de una posible infección de foco desconocido tras hacer un pico febril que finalmente se achacó a una flebitis[4,5,6].

Plan de atención farmaceútica

Recomendaciones a la prescripción

En general el manejo del paciente ante este caso de pancreatitis aguda por mesalazina, ha sido bastante adecuado a lo descrito en las diferentes Guías de práctica clínica. La estrategia terapéutica fue similar en ambos episodios dado la semejanza de los mismos.

Sería discutible, dada la baja severidad del proceso, la utilización de sonda nasogástrica

ya que la necesidad de descompresión del tramo digestivo no es demasiado importante. A pesar de no ser una medida necesaria , el tiempo de sondaje fue muy reducido.

En cuanto al soporte nutricional, quizás hubiera convenido un mayor tiempo de ayuno, pero dada la rápida recuperación del tránsito intestinal y el alivio sintomático del paciente, el clínico decidió acortar este periodo y como consecuencia de esto hacer una reintroducción a la vía oral menos secuenciada que la que aconsejan algunas guías clínicas.

No tenemos información en la Historia Clínica sobre el manejo del estatus respiratorio del paciente, por lo cual esta parte de la terapéutica no la podemos valorar.

El manejo del dolor fue bastante acertado, la asociación de la pirazolona con el antiespásmodico logró un control casi continuo del dolor del paciente, pese a que en ocasiones hubo que hacer uso de otras alternativas más potentes como los opiáceos.

No se planteó ninguna otra estrategia terapéutica dada la baja severidad del proceso. Antisecretores, antiproteásicos y antagonistas de mediadores inflamatorios, son terapéuticas de utilidad potencial en el tratamiento de la pancreatitis aguda, aunque los trabajos que han utilizado la somatostatina no mostraron efectividad comprobada, sin embargo, dos meta-análisis sugieren un claro efecto positivo sobre el curso evolutivo. Aunque se hubiera planteado la necesidad de su utilización, no existiría evidencia suficiente como para recomendar el uso de estos fármacos, ya que realmente aún no han demostrado eficacia clínica y existen resultados bastante contradictorios. Similar situación existe para el lexipafant (antagonista del factor de activación plaquetaria) y para el agente antiproteásico gabexato-mesilato, que pese a esperanzadores resultados mostrados inicialmente, al final no han resultado tener un peso de eficacia suficiente como para poder ocupar un lugar en la terapéutica de esta enfermedad[7,8].

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN DE ACTUACIÓN
Necesidad de sondaje nasogástrico	Discutible, dada la baja severidad del proceso	Aconsejar la retirada del sondaje nasogástrico
Efectividad tratamiento	Seguimiento del control del dolor	Cambio de tratamiento analgésico
Reacciones adversas cruzadas	Estudio de posibles reacciones adversas	Informar del riesgo de reacciones de hipersensibilidad cruzada
Recomendaciones al paciente	Revisión de las recomendaciones nutricionales en enfermedad de Crohn	Información al paciente sobre habitos nutricionales aconsejables

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica.

Información al alta

No se prescribió al paciente tratamiento al alta para su enfermedad de base ni para el episodio ya resuelto de pancreatitis. Sin embargo, nos parece conveniente, desde el punto de vista farmacéutico, hacerle una serie de recomendaciones, tanto farmacológicas como de hábitos dietéticos, que en un futuro podrían serle útiles y evitar nuevas complicaciones.

A. Hábitos alimenticios

No existe una dieta única y exclusiva para la enfermedad de Crohn, ya que la gran mayoría de los pacientes puede realizar una dieta variada y equilibrada.

Basándonos en las Recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral[9] aconsejamos al paciente:

– Suprimir de su dieta aquellos alimentos mal tolerados.

– En caso de esteatorrea importante puede utilizar como fuente lipídica aceites ricos en triglicéridos de cadena media.

– No retire los lácteos de su dieta porque son muy importantes para una alimentación sana y completa. Una opción puede ser tomarlos en pequeñas cantidades a lo largo del día o utilizar leche sin lactosa ricas en proteínas, vitaminas y minerales.

– Evitar las comidas abundantes, distribuyendo los alimentos en varias tomas de pequeñas cantidades, así como comer con calma, masticar bien y reposar despues la comida.

B. Recomendaciones farmacológicas

Pese a no estar descrito en la bibliografía la contraindicación del uso de salicilatos en pacientes que han sufrido episodios previos de pancreatitis, recomendamos a nuestro paciente precaución en el uso de salicilatos (sulfasalazina, osalazina, acido acetil salicílico….)

Esta sugerencia está basada en que el mecanismo de acción por el cual la mesalazina es capaz de originar cuadros de pancreatitis, a pesar de estar todavía en investigación, parece estar mediado por mecanismos de hipersensibilidad a la fracción salicílica del fármaco, con lo cual, fármacos que se relacionen estructuralmente con el 5-Asa podrían desencadenar nuevos episodios de pancreatitis.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Springer J, Steinhart H. Acute pancreatitis: prognosis and treatment. En: Mc Donald J, Burroughs A, Feagan B, editores. Evidence Based Gastroenterology and Hepatology. Londres: BMJ Books. 1999; p.271-93.

2. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol. 2005; 39(8):709-16.

3. Rodríguez JM. Farmacovigilancia. En: Gamundi MC, coordinador. Farmacia Hospitalaria. 3ª ed. Barcelona: Doyma, S.L; 2002; p.575-98.

4. Ruiz R. Pancreatitis aguda. Rev Gastroenterol Peru. 1998; 18 Supl 1.

5. Carballo L. Pancreatitis Aguda. En: Ponce Garcia J, editor. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. 2º ed. Barcelona: Doyma S.L; 2006; p.405-18.

6. Garnacho J, Garcia de Lorenzo y Mateos A, Ordóñez FJ. Soporte nutricional en la pancreatitis aguda. Nutr Hosp. 2005; 20Supl2:25-7.

7. Andriulli A, Leandro G, Clemente R *et al.* Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12:237-45.

8. McKay CJ, Curran F, Sharples C *et al.* Prospective placebo-controlled randomized trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. Br J Surg. 1997; 84:1.239-43.

9. García P. Recomendaciones Nutricionales en la enfermadad inflamatoria intestinal. En: Leon M, Manual de Recomendaciones Nutricionales al Alta Hospitalaria. 1ª Ed. Madrid: You&us, S.A. 2001; p.45-50.

Reflujo gastroesofásico Grado III

Marta Caja Calvo y Rocío Romero del Barco.
Coordinador: Raúl Ferrando Piqueres.

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes

Mujer de 60 años, fumadora y obesa. Bebedora de un vaso de vino con las comidas. Vida autónoma, pasea 1,5 km todos los días. Hipercolesterolemia pura en tratamiento. Herpes Zoster lumbar de repetición. Insomnio de conciliación. Cuadro ansioso depresivo. Accidente cerebro-vascular isquémico un mes antes del ingreso. Tratamiento habitual: clorazepato dipotásico 5 mg 1 cada 24 h, atorvastatina 20 mg 1 cada 24 h, clopidrogel 1 cada 24 h, lormetazepam 2 mg/noche, lorazepam a demanda.

Motivo de ingreso

El paciente acude a urgencias por cuadro de disfagia, pirosis y borborigmos de repetición 2-3 veces por semana, lo que le imposibilita continuar con su vida cotidiana.

Estos síntomas son compatibles con el diagnóstico de ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico), por lo que se decide el ingreso en el servicio de medicina digestiva, para hacerle las pruebas pertinentes.

Pruebas realizadas y diagnóstico

Analítica cursada en urgencias: hemograma y bioquímica sin alteraciones.

El tratamiento empírico con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) tiene valor diagnóstico en los pacientes con síntomas típicos de ERGE[1,2,3] (grado de evidencia 1b), y parece ser que la sensibilidad y especificidad aumentan cuando se utilizan dosis superiores a la convencional (40 mg/12-24 h). Con esta finalidad a su ingreso en planta se le pautó omeprazol 40 mg/24 h administrado antes del desayuno.

En cuanto a las pruebas realizadas se siguieron las recomendaciones actuales de la guía clínica de la ERGE de la Asociación Española de Gastroenterología[1] (figura 1).

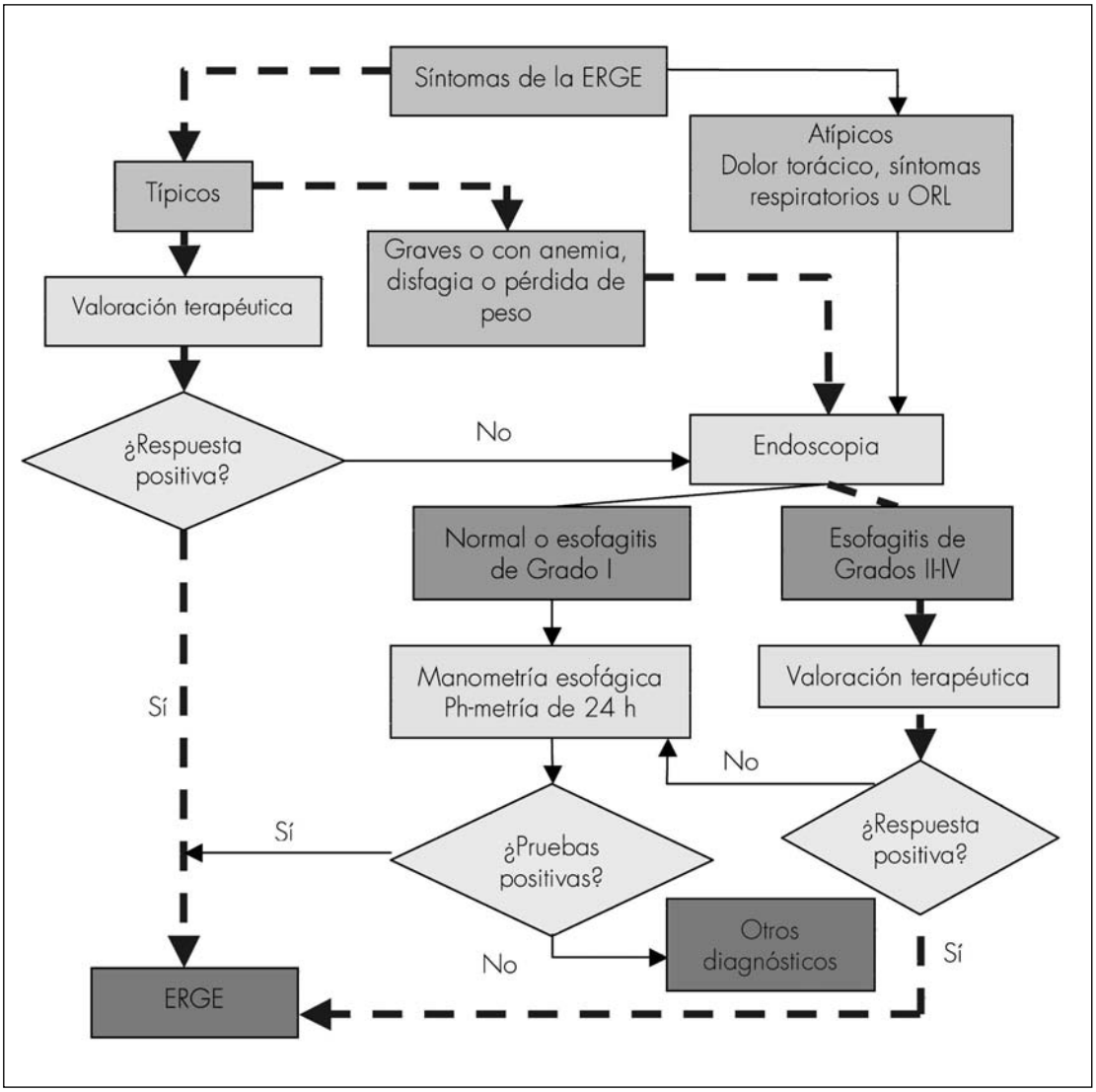


Figura 1. Diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). (Las líneas discontínuas en color gris refieren a la ruta de diagnóstico del caso clínico descrito.)

La realización del tránsito esófago-gastroduodenal evidenció la presencia de reflujo gastroesofágico moderado, y dado que la paciente refería disfagia, uno de los síntomas considerados como "de alarma", se optó por realizar una gastroscopia, de la cual se le diagnosticó enfermedad por reflujo gastroesofágico Grado III de Savary-Miller.

Historia farmacoterapeútica

Se ingresó para seguimiento en el servicio de medicina digestiva donde se le pauta: dieta hiposódica y sin grasas, se le mantuvo su tratamiento habitual domiciliario (excepto el lorazepam) y se le añadió omeprazol 40 mg/24 h (tabla 1).

		FECHA INICIO	FECHA FIN	OBSERVACIONES
FÁRMACOS	OMEPRAZOL vo.	día 1 (40 mg) día 6 (20 mg)		Reducción de dosis por mejoría de la situación clínica.
	CLOPIDROGEL (75 mg/24 h)	día 1	día 5	Control del paciente por una posible potenciación de las reacciones adversas de las benzodiazepinas (sedación, inestabilidad al caminar…) debido a la interacción con el omeprazol.
	CLORAZEPATO DIPOTASICO vo. (5 mg/24 h)	día 1	día 5	
	LORMETAZEPAM (2 mg/noche)	día 1	día 5	
	ATORVASTATINA (20 mg/noche)	día 1	día 5	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica. Vía oral: vo.

Está descrita la interacción del omeprazol con las benzodiazepinas por inhibición del citocromo P450 y con la consecuente potenciación de sus efectos tóxicos, sin embargo la información que se tiene al respecto es muy limitada; por ello se le mantuvo la terapia con las benzodiazepinas.

El tratamiento empírico con omeprazol, al doble de la dosis habitual, mejoró significativamente los síntomas de la paciente.

Evolución clínica

Tras cinco días de estar ingresada la paciente se encontraba asintomática, por lo que se le dio el alta añadiéndole a su tratamiento habitual omeprazol 20 mg/24 h (dosis convencional) en el desayuno durante 8 semanas y una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas específicas para esta patología, tal y como se describe en el apartado Plan de actuación farmacoterapéutica. El omeprazol se le indicó para prevenir posibles complicaciones de la esofagitis y como profilaxis de las recurrencias.

Resolución final

A los dos meses, en la revisión de consultas externas, el paciente había experimentado una clara mejoría tanto de la pirosis como de la disfagia, por lo que se le mantuvo el tratamiento con omeprazol a la dosis estándar de forma indefinida. En cuanto a las recomendaciones higiénico-dietéticas realizadas, la paciente informó de un cumplimiento relativo, sobre todo en lo concerniente al consumo de tabaco.

2. DISCUSIÓN

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)[1,4]: patología digestiva caracterizada por un conjunto de manifestaciones clínicas que están relacionadas por la existencia de un escape anormal del contenido gástrico al esófago, que por su frecuencia e intensidad puede llegar a producir alteraciones inflamatorias en la mucosa (esofagitis) y/o daño tisular.

La causa principal del ERGE parece ser el mal funcionamiento de la barrera antirreflujo existente en la unión esófago-gástrica y en concreto la disfunción del esfínter esofágico inferior (EEI), bien por mantener una presión en reposo anormalmente baja o bien porque presenta relajaciones prolongadas espontáneas que permiten el reflujo.

Los síntomas principales[5] de esta patología son la pirosis y regurgitación. Otros, más inespecíficos pero comunes, son náuseas, hipo, sialorrea, borborigmos y epigastralgia, así como los síntomas respiratorios, entre los que se pueden encontrar la tos y la tendencia asmatiforme o el desarrollo de neumonías. Se catalogarían como signos de alarma[5] aquellos que se manifiesten como pérdida de peso, anemia, odinofagia evidente y hemorragia digestiva.

Tratamiento integral del paciente con ERGE

Los objetivos terapéuticos del tratamiento del ERGE son: remisión de los síntomas, curación de las lesiones, resolución y prevención de las complicaciones, evitar la recidiva y mejorar la calidad de vida.

Los cambios en el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas[1,4] (tabla 2) son la primera elección en la estrategia terapéutica de la ERGE. Muchas de estas medidas son empíricas y existen pocos estudios que demuestren su eficacia (evidencia científica débil).

En cuanto al tratamiento farmacológico, los fármacos disponibles para uso clínico se diferencian, según su acción farmacológica, en dos grandes grupos: los que actúan sobre la secreción ácida gástrica (antiácidos, alginatos y antisecretores) y los que activan la motilidad digestiva (procinéticos).

Los **antiácidos y alginatos** durante muchos años han sido los fármacos más utilizados.

Algunos ensayos clínicos han demostrado que solos o combinados entre ellos son más efectivos que el placebo para el control puntual de los síntomas leves, aunque no existe evidencia sobre su impacto en la curación[1,6]. Debido a esto no estaba indicado su uso en el paciente, además de estar descrita una interacción entre los antiácidos y alginatos con la atorvastatina por disminución de su absorción y con posible disminución de su efecto.

Los **antagonistas H2** (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y roxatidina) indicados a la dosis convencional resultan suficientes para el tratamiento de las formas leves-moderadas de ERGE, pero con el inconveniente de que no se puede predecir individualmente los pacientes que van a responder, si bien se puede prever que serán menos cuanto más grave sea la esofagitis.

Los ensayos clínicos que comparan los antagonistas H_2 *vs* placebo han demostrado que son más eficaces que el placebo en el tratamiento de los síntomas de la ERGE y la curación de la esofagitis[1,6].

La paciente fue diagnosticada de una esofagitis Grado III (múltiples erosiones que abarcan la circunferencia del esófago) considerada como grave, por lo que se descartó iniciar el tratamiento con un anti-H_2 para evitar una falta de respuesta y empeoramiento de la sintomatología.

Los **IBP**, son los fármacos de elección en todas las formas clínicas de ERGE[1,6,7], dado que existe una relación directa entre el grado de antisecreción, tanto en cuanto a magnitud (elevación del pH gástrico y esofágico), como en duración del efecto y eficacia terapéutica, medida en términos de tasa y rapidez de la remisión de los síntomas y de la curación de la esofagitis.

Existen pocos estudios que comparen las diferentes dosis eficaces para un mismo IBP y los resultados no son concluyentes. No obstante, los ensayos realizados apuntan que el omeprazol a la dosis diaria de 20 mg es superior a la de 10 mg, mientras que lansoprazol resulta igual a la dosis de 15 mg y de 30 mg cada 24 h.

Los IBP, comparados con placebo, son beneficiosos en la curación de la esofagitis (Grado II a IV de Savary-Miller[1]). La comparación de los diferentes IBP a dosis estándar (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg) no ha mostrado diferencias significativas, aunque los recientes estudios con esomeprazol apuntan a una mínima

superioridad de este último en relación con omeprazol. Cuando se presenta fracaso terapéutico a dosis convencionales, el doblar la dosis del IBP es eficaz[4,6,7].

Por todo esto se decidió tratar la esofagitis de la paciente con un IBP, el omeprazol, que es uno de los incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital y cuyo perfil de eficacia y seguridad es suficientemente conocido. Además, como se describe en el apartado de Pruebas realizadas el tratamiento empírico con el IBP se utilizó también como medio de diagnóstico de ERGE.

En cuanto a los pacientes con esofagitis que requieren un tratamiento de mantenimiento y control de las recidivas, existen diversos ensayos clínicos que demuestran que los diferentes IBP son iguales de eficaces y que en algunos casos el tratamiento de mantenimiento a dosis inferiores a la estándar también previene las recurrencias. En este caso al paciente se le mantuvo el tratamiento con omeprazol a la dosis estándar de 20 mg que es la dosis mínima eficaz recomendada para la terapia de mantenimiento de la esofagitis erosiva cicatrizada.

Un estudio de coste-efectividad publicado en 2002[8] concluye que el tratamiento empírico con IBP seguido de tratamiento a demanda/intermitente es más coste-efectivo que el tratamiento de mantenimiento en pacientes con ERGE no complicada. En el caso que nos ocupa no estaría indicado el tratamiento intermitente ya que la paciente tiene una esofagitis considerada como grave para lo que está indicado el tratamiento crónico con un IBP.

Los IBP, indicados a las dosis convencionales, y con la ventaja de que se administran en una sola toma, lo que facilita el cumplimiento, consiguen los resultados más efectivos (comparados con los antagonistas H_2), a la vez que más rápidos, cualquiera que sea la variable que se analice (remisión de síntomas, curación de esofagitis, terapia de mantenimiento y control de recidiva) (nivel de evidencia 1a).

Es aconsejable administrarlos 15-30 min antes de una comida que por lo común es el desayuno; sin embargo, existen estudios que demuestran que si se administran antes de la comida del mediodía o de la merienda se inhibe mejor la secreción ácida nocturna. Si se indican a dosis alta (por lo común, doble o más de la convencional), es aconsejable fraccionar la dosis total para ser administrada en dos tomas.

Los procinéticos incrementan el tono del EEI, mejoran el peristaltismo y, en consecuencia, el aclaramiento esofágico y activan el vaciamiento gástrico. Por su mecanismo de acción tienen indicación racional en la ERGE, especialmente cuando predomina la regurgitación.

En este grupo se incluyen metoclopramida, domperidona, cisaprida y cinitaprida.

La cisaprida ha sido el fármaco más utilizado y estudiado, mostrando ser eficaz en el tratamiento de la ERGE tanto en los pacientes con o sin esofagitis, y su efecto es comparable al de los antagonistas H_2. No existe relación entre la dosis de cisaprida y la respuesta clínica[1].

El tratamiento de mantenimiento con un procinético más un antagonista H_2 es más eficaz que con cualquiera de los dos por separado, aunque la evidencia es muy limitada como para recomendar su uso, y son menos eficaces que el tratamiento con un IBP.

Los efectos secundarios son una importante limitación de estos agentes; los trastornos del ritmo cardiaco asociados al uso de cisaprida han dejado a este fármaco fuera del arsenal terapéutico. Los efectos sobre el sistema nervioso central de metoclopramida hacen preferible el uso de domperidona, en los casos aislados en que se considera indicar un procinético (gastroparesia).

En este caso sí que se podría haber añadido un procinético (domperidona) al tratamiento con el IBP ya que podría haber mejorado los trastornos de la motilidad gastrointestinal implicados en el reflujo gastroesofágico (aumento del tono del EEI).

Resumen de las recomendaciones (grado A) de las principales guías clínicas en gastroenterología[1,6,7]:

– Se considera de elección un IBP a la dosis convencional, como primera línea terapéutica en la mayoría de los pacientes, incluido cuando se indican de forma empírica, esperando una remisión rápida de los síntomas y tasas globales de curación de esofagitis a las 8 semanas del 80-90 % y a dosis alta en las formas graves o complicadas (Grado III-IV de Savary-Miller) de la ERGE y en caso de mala respuesta terapéutica. La duración del tratamiento se establece según la gravedad de la enfermedad, variando entre límites tan amplios como 4-12 semanas.

– En la terapia de mantenimiento, los IBP también son de elección, habitualmente a la dosis convencional, pero pueden ser necesarias dosis mayores (doble y triple) en algunos pacientes, mientras que otros pueden controlarse con la dosis mínima eficaz. La duración del tratamiento es en principio indefinida; no obstante, resulta oportuno ensayar la supresión del tratamiento en un plazo prudencial (0,5-2 años), en particular en las formas leves o moderadas.

– El tratamiento intermitente, que consiste en indicar un IBP a la dosis convencional cuando el paciente tiene una recidiva y durante un corto período (2-4 semanas), es una alternativa coste-efectiva a la terapia de mantenimiento. Aunque se dispone de poca experiencia, aporta la ventaja de ajustar el consumo de IBP a la necesidad del paciente.

Por lo tanto, como la ERGE es una enfermedad crónica (sobre todo en los pacientes que cursan con esofagitis grave), se requiere terapia de mantenimiento en principio indefinida, por ello se le mantuvo el omeprazol cuando volvió a la visita de control a los dos meses ya que los IBP también se consideran de elección en esta situación.

Plan de atención farmacéutica

En planta, el farmacéutico revisó la historia clínica, analizó el tratamiento habitual y realizó una entrevista al paciente sobre el empleo de la medicación estableciendo un plan de atención farmacéutica (tabla 2). También participó activamente con el médico en el seguimiento y evolución del caso (repaso diario de las constantes y analíticas realizadas, resultados de las pruebas diagnósticas).

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisión de todo el arsenal terapéutico disponible: antiácidos, alginatos, antisecretores y procinéticos.	Recomendar la administración de un IBP ya que son de elección por su eficacia en todas las formas clínicas de ERGE además de tener valor diagnóstico.
Efectividad de la terapia	Control de los síntomas: disfagia, pirosis y borborigmos.	Proponer iniciar tratamiento con omeprazol al doble de la dosis habitual (40 mg/24 h) ya que se trata de un caso de esofagitis grave.
Duración del tratamiento	Prevención de las complicaciones: nuevas ulceraciones, hemorragia digestiva, esófago de Barret. Profilaxis de las recurrencias.	Una vez remitidos los síntomas recomendar continuar con una dosis de mantenimiento de omeprazol 20 mg/24 h en principio indefinida.
Dosis	Ajustar la dosis de IBP en función de que se utilice como tratamiento o como profilaxis.	

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Insuficiencia orgánica	Control de la función hepática (ALT, AST y GGT normales). En pacientes con deterioro de la función hepática una dosis de 10-20 mg es generalmente suficiente debido al aumento de la biodisponibilidad y de la vida media plasmática del omeprazol.	No es necesario un ajuste de dosis.
Interacciones farmacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas. El omeprazol debido a la reducción de la acidez gástrica puede disminuir la absorción de determinados fármacos. Además se metaboliza por el citocromo P450 pudiendo prolongar el aclaramiento de algunos fármacos (benzodiazepinas).	Realizar un seguimiento del tratamiento con clorazepato dipotásito y lormetazepam para prevenir un aumento de sus efectos por acumulación (aunque las dosis de ambos fármacos son bajas).
Reacciones adversas reales o potenciales	El omeprazol es bien tolerado. Las reacciones adversas son leves y de caracter reversible: alteraciones gastrointestinales, cefaleas, elevación de las enzimas hepáticas...	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.
Administración	Informar sobre la correcta administración: omeprazol 15-30 min antes del desayuno.	Información a enfermería. Información al alta del paciente.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

En primer lugar se evaluaron los posibles factores de riesgo de ERGE: la edad (mayor de 55 años), la obesidad, el consumo de alcohol y tabaco, el pasear 1,5 km/cada 24 h (el ejercicio físico y en particular la carrera a pie pueden provocar una relajación transitoria del esfínter esofágico inferior) y el cuadro ansioso-depresivo (algunos datos clínicos y experimentales sugieren que el estrés psicológico y las enfermedades psiquiátricas podrían ejercer un papel aditivo en el nivel de percepción sintomática).

En el análisis del tratamiento farmacológico habitual, el farmacéutico detectó que las benzodiazepinas consumidas son uno de los medicamentos que pueden favorecer el reflujo gastroesofágico porque disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior (EEI). Actualmente falta información respecto a que la supresión de medicamentos que afectan al EEI tenga repercusión sobre la respuesta sintomática o curación de la esofagitis y teniendo en cuenta la enfermedad que motiva el uso de las benzodiazepinas, se optó por no retirarlas del tratamiento.

En cuanto a la selección del tratamiento a partir de toda la información revisada sobre las distintas opciones terapéuticas, se eligió el tratamiento con un IBP ya que tiene una eficacia demostrada en la esofagitis grave en comparación con el resto de alternativas.

Además se sometió a un especial control de la paciente por parte de enfermería para detectar cualquier reacción adversa debido a la interacción del omeprazol con las benzodiazepinas.

Al alta, el farmacéutico en colaboración con el médico responsable, elaboró una tabla recogiendo las recomendaciones higiénico-dietéticas y modificaciones sobre el estilo de vida que consideró relevantes para prevenir el reflujo gastroesofágico (tabla 3).

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON ERGE
– Evitar las comidas copiosas y las ingestas tardías antes de acostarse.
– Evitar el sobrepeso y las prendas ajustadas sobre el abdomen.
– Evitar componentes de la dieta que aumentan el reflujo gastroesofágico (grasas, café, alcohol, chocolate, ajo, cebollas, bebidas carbonatadas, bebidas con cafeína, cítricos y zumos).
– Evitar el ejercicio físico si desencadena síntomas.
– Dormir con la cabecera elevada y/o sobre el lado izquierdo en caso de predominio nocturno de los síntomas.
– Evitar el decúbito las 2–3 h que siguen a las comidas para disminuir la exposición ácida del esófago en caso de predominio nocturno de los síntomas.
– Evitar en lo posible los medicamentos que desencadenan el reflujo: diazepam, alprazolam, teofilina, morfina, barbitúricos, dopamina, nitratos, alendronato, progesterona, secretina, antagonistas alfa y beta adrenérgicos, anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos y otros).

Tabla 3. Recomendaciones higiénico-dietéticas para pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

También se elaboró un informe farmacoterapéutico para el paciente recogiendo todo el tratamiento prescrito al alta y donde se le explicó la utilidad de la medicación que toma, modo de empleo y principales efectos secundarios que puede desencadenar. Para facilitar el cumplimiento se le aportó una planilla horaria que refleja la hora a la que se debe administrar cada medicamento. Toda esta información no sólo se le comunicó por escrito, sino que también se le explicó personalmente, facilitando su comprensión y solucionando todas las dudas.

Los consejos dados por el farmacéutico sobre el estilo de vida, alimentos que se deben evitar, hábitos tóxicos que deben abandonar como el tabaco o la copa de vino de las comidas, etc., fueron de bajo cumplimiento, probablemente por la incomodidad que causan al paciente y porque el alivio sintomático obtenido con el tratamiento farmacológico induce al incumplimiento. Esto es lo que sucedió con nuestra paciente que aunque redujo el consumo de vino de las comidas sólo a algún fin de semana y redujo las grasas y el café de su dieta, le fue imposible abandonar el tabaco y seguir las recomendaciones posturales. En cuanto al tratamiento farmacológico el paciente no tuvo ninguna reacción adversa ni a su tratamiento habitual ni al omeprazol.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico, elaborada por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCI). Última revisión año 2003.

2. Numans ME, Lau J, De Wit NJ. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease. A meta-analysis of diagnostic test characteristics. Ann Intern Med. 2004; 140:518-27.

3. Van Pinxteren B, Numans ME, Lau J. Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of the effect of acid-suppresant drugs in empirical treatment and in endoscopy-negative patients. J Gen Intern Med. 2003; 18:755-63.

4. Marzo M, Alonso P, Bonfill X. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Gastroeneterol Hepatol. 2002; 25:85-110.

5. Dent J, Armstrong D, Delaney B. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outpouts, Gut. 2004; 53:1-24.

6. De Vault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2005; 100:190-200.

7. Armstrong D, Marshall J, Chiba N *et al*. Canadian Consensus Conference on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Adults - Update 2004. Can J Gastroenterol. 2005; 19(1):15-35.

8. Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. Comparison of on-demand esomeprazole with conventional omeprazole strategies. Pharmaeconomics. 2002; 20:267-77.

Úlcera péptica secundaria a AINEs en artritis reumatoide

José Miguel Guzmán de Damas e Isabel Moya Carmona.
Coordinador: José Manuel Fernández Ovies.

Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes del paciente

Mujer de 57 años con artritis reumatoide (AR) desde hace 9 años. Último brote hace 4 meses. En seguimiento por Reumatología con múltiples tratamientos de fondo (metotrexate y cloroquina) que se suspendieron por ineficacia. Hipertensión arterial con mal control por incumplimiento terapéutico. Obesidad. Dislipemia. *Diabetes mellitus* no insulino-dependiente en tratamiento con antidiabético por vía oral (vo.). Epilepsia sintomática por traumatismo craneoencefálico hace 6 años. Intervenciones: apendicectomizada. Alérgica a penicilina. Fumadora de 20 cigarrillos al día. Bebedora moderada (2-3 copas de vino al día). Vida sedentaria.

Tratamiento domiciliario (tabla 1)

Ibuprofeno 600 mg/8 h, leflunomida 20 mg/24 h, enalapril 20 mg/24 h, fenitoína 100 mg/8 h, simvastatina 20 mg/24 h, metformina 850 mg/24 h.

Motivo de consulta

El paciente acude al centro hospitalario por presentar vómitos en posos de café y deposiciones melénicas desde hace dos días (hasta tres deposiciones día).

Exploración

Tensión Arterial: 90/50 mmHg. Frecuencia Cardiaca: 113 latidos/minuto. Temperatura: 38,5 °C. Consciente, orientada temporo-espacialmente, palidez cutánea, sudoración profusa. Cuello sin adenopatías ni signos meningeos. ACP: Tonos rítmicos sin soplos cardiacos. Murmullo vesicular conservado. No roncus ni sibilancias. Abdomen: blando y depresible, no doloroso a la palpación profunda. No masas ni megalias. Blumberg negativo. Peristaltismo presente. Tacto rectal positivo. Exploración neurológica normal.

Pruebas complementarias

Analítica urgente: hemoglobina 7,28 gr/dl; hematocrito 22,1%; leucocitos 16,21x 10^3/µl; 80 % neutrófilos y 20% linfocitos; plaquetas 220

mil/mm^3; glucemia 370 mg/dl; urea 75,7 mg/dl; creatinina 1 mg/dl. Na 137 mEq/l; K 3,5 mEq/l; GOT 42,4 UI/l; GPT 55 UI/l; EKG: ritmo sinusal 113 lpm; RX de torax: no cardiomegalia. No signos de condensación. Sin hallazgos significativos. Analítica de orina (sedimento): leucocitos 10-20 leucocitos /campo, >10.000 UFC/cc campo. Nitritos positivos.

Ante la exploración clínica y los hallazgos de laboratorio, se realiza una endoscopia urgente donde se objetiva una hernia de hiato sin lesiones en saco herniario y una úlcera bulbar FORREST IIB por lo que se procede a una actuación terapéutica con adrenalina, reposición de la volemia con suero salino 0,9%, transfusión sanguínea (previa realización de pruebas cruzadas) de 4 unidades de concentrados de hematíes e inicio del protocolo de pantoprazol (administrado en forma de bolo intravenoso (iv.) de 80 mg seguido de una infusión de 8 mg/h) con buena respuesta y cediendo el sangrado.

Se corrigen glucemias hasta 110 mg/dl con pauta de insulina rápida según reflolux/h. Se inicia antibioterapia con cefuroxima 500 mg cada 12 h vía oral (vo.), paracetamol 650 mg para el control de la fiebre y se solicita urocultivo.

Durante su estancia en el área de observación la paciente presenta una crisis generalizada tónico-clónica de diez minutos de duración que se controla con diazepam 10 mg iv. en perfusión de duración de 5 min y se solicitan unos concentraciones de fenitoína con resultados infraterapéuticos (<10 µg/ml). Al presentar una segunda crisis generalizada, se inicia protocolo de impregnación con fenitoína iv. (Dosis de Impregnación: por iv. (12-15 mg/kg), a una tasa de 50 mg/min, durante 20 min, en solución salina sin presentar nuevas crisis.

Una vez estabilizado el cuadro a las 6 h, ingresa asintomática en el servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de: "Hemorragia digestiva alta y anemia secundaria por ulcus péptico en paciente consumidor de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Crisis generalizadas tónico clónicas en paciente epiléptica conocida secundarias a incumplimiento terapéutico en el contexto de un síndrome febril por ITU (Infección del Tracto Urinario) en paciente diabética."

Durante su estancia en planta al paciente se le restaura el tratamiento domiciliario (excepto el tratamiento para AR) permaneciendo afebril con buen control de la tensión arterial, de las cifras de glucemia y sin nuevos episodios de sangrado ni crisis epilépticas. El farmacéutico sugiere un control de concentraciones de fenitoína, antes de comenzar el tratamiento. Se recibe las concentraciones en rango terapéutico (15 µg/ml) por lo que se procede a la administración de fenitoína 100 mg cada 8 h vo. Así mismo, el farmacéutico considera de elección el tratamiento antibiótico con norfloxacino 400 mg cada 12 h teniendo en cuenta que es alérgica a la penicilina y que la paciente es diabética, y que presenta lo que se considera infección urinaria complicada, para lo que es de elección el tratamiento con una fluoroquinolona entre 7-14 días.

En planta, se obtiene resultado de analítica general con hemograma, bioquímica y coagulación normales. Urocultivo negativo, Antígeno *Helicobacter pylori* en heces negativo.

Al cuarto día del ingreso, el reumatólogo cambia el tratamiento, prescribe diclofenaco oral 50 mg cada 12 h, leflunomida 20 mg cada 24 h y omeprazol vo. cada 24 h. El farmacéutico recomienda al reumatólogo naproxeno 500 mg cada 12 h en vez de diclofenaco debido a que éste fármaco ha sido implicado en la producción de episodios cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Además, se informa detalladamente al paciente de los beneficios del tratamiento anticonvulsionante y de las graves consecuencias que conlleva el incumplimiento terapéutico y el abuso de alcohol con este fármaco.

Se procede a la modificación del tratamiento de base, tomando en consideración la recomendación del servicio de Farmacia (tabla 2).

Al alta está asintomático y tolera alimentación oral, con las siguientes recomendaciones:

– Dieta diabética hiposódica, libre de grasas saturadas.

– Evitar tabaco y alcohol.

– Control estricto de los factores de riesgo vascular (cifras de TA y glucemias).

– Dormir 8 h/24 h y cumplimiento de su tratamiento antiepiléptico.

– En el caso de nuevas infecciones urinarias: Ingesta hídrica abundante, 2 a 3 l en 24 h, corrección de hábitos miccionales (micciones cada 3 h y después de la relación sexual), corrección de hábitos intestinales (constipación), higiene anal hacia atrás tras la micción.

El tratamiento farmacológico durante la estancia en el hospital se detalla en la tabla 1.

FÁRMACOS	TRATAMIENTO DOMICILIARIO	TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO						TRATAMIENTO DOMICILIARIO
	Dia 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Ibuprofeno vo. 600 mg cada 8 h	X							
Leflunomida vo. 20 mg cada 24 h	X				X	X	X	X
Enalapril vo. 20 mg cada 24 h	X		X	X	X	X	X	X
Simvastatina 20 mg cada 24 h	X		X	X	X	X	X	X
Fenitoína 100 mg cada 8 h	X		X	X	X	X	X	X
Metformina 850 mg cada 8 h	X		X	X	X	X	X	X
Transfusión sanguínea		X	X					
Adrenalina iv.		X						
Insulina rápida sc.		X						
Pantoprazol iv. 8 mg/h		X	X	X				
Cefuroxima vo. 500 mg cada 12 h		X						
Paracetamol vo. 650 mg cada 8 h		X						
Diazepam iv.		X						
Fenitoína iv.		X						
Diclofenaco vo. 50 mg cada 12 h					X			
Omeprazol vo. 20 mg cada 24 h					X	X	X	X
Naproxeno vo. 500 mg cada 12 h						X	X	X
Norfloxacino vo. 400 mg cada 12 h			X	X	X	X	X	X

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

Los AINEs) son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en la práctica clínica diaria para el tratamiento de la inflamación y el dolor en los problemas osteoarticulares y músculo esqueléticos. Adicionalmente, este uso se ha incrementado recientemente por el amplio uso de la aspirina como antiagregante en la prevención de eventos cardiovasculares. Igualmente, el incremento de la esperanza de vida ha elevado la edad media de la población susceptible de patología osteoarticular, principal indicación de los AINEs.

El espectro de la morbilidad inducida por AINEs va desde las náuseas y dispepsia (con una prevalencia descrita hasta el 50 al 60%) a las complicaciones gastrointestinales (GI) graves, como úlcera péptica clara complicada por hemorragia o perforación, hasta en el 1 o 4% de los usuarios al año[1].

En España, se estima que alrededor de 6 millones de personas consumen AINEs de una forma significativa. El 33% de los fallecimientos acontecidos en España por complicaciones GI atendidas en el hospital son directamente atribuibles al uso de AINEs. En el año 2001, el 5,6% de los pacientes que ingresaron en un hospital por complicaciones GI (producidas tanto en el tracto digestivo alto como bajo) fallecieron por esta causa, lo que representó alrededor de 1.000 fallecimientos anuales en España directamente atribuibles al consumo de AINEs[1].

Por desgracia, los síntomas dispépticos no se corresponden con las alteraciones inducidas por los AINEs. Más del 80% de los pacientes con complicaciones graves relacionadas con estos medicamentos no presentan dispepsia previa. A la vista de falta de signos de alarma, es importante identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de sufrir morbilidad y mortalidad por el empleo de AINEs como son los pacientes mayores de 60 años, pacientes con historia previa de úlcera o de hemorragia digestiva, pacientes en tratamiento con esteroides y/o anticoagulantes o en pacientes con patología crónica especialmente cardiovascular.

Los efectos ulcerógenos de los AINEs se han atribuido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas y a la proliferación de las células de la mucosa. Las úlceras que provocan difieren de las no iatrogénicas en su patología y pronóstico. En especial, no se relacionan directamente con una infección por *Helicobacter pylori*.

Cuando existe una lesión en la mucosa relacionada con los AINEs se debe tratar tanto la úlcera activa como prevenir las lesiones futuras. Idealmente se debe interrumpir la administración del fármaco lesivo. Si es posible, está indicado administrar un fármaco antisecretor como un antagonista H2 o un inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante 4-8 semanas. La interrupción de los AINEs no siempre es posible a causa de una enfermedad subyacente grave. Sólo los IBP pueden cicatrizar las úlceras gástricas o duodenales independientemente de que se interrumpa o no el tratamiento con AINEs.

La Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Reumatología recomiendan con un Grado de evidencia A[2] que el paciente con antecedente de úlcera gastroduodenal que necesita tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, debe recibir un coxib o un AINEs clásico con gastroprotección con IBP o misoprostol. La asociación de IBP a un AINEs clásico reduce la incidencia de úlcera endoscópica en pacientes con antecedente reciente de úlcera gastroduodenal. Dos estudios de prevención secundaria en pacientes tratados con AINEs y con cicatrización reciente de úlcera gastroduodenal, han demostrado que la asociación de omeprazol al AINEs era más eficaz que la asociación con placebo o con ranitidina en la profilaxis de la recidiva ulcerosa[2].

No se dispone de datos respecto a la prevención de complicaciones de la úlcera por un

IBP en comparación con placebo en pacientes con antecedente de úlcera gastroduodenal que reciben AINEs. En el estudio de Chan *et al.*[3], el 4,4% de los pacientes tratados con naproxeno más omeprazol presentaron recidiva hemorrágica en comparación con el 18,8% del grupo tratado con naproxeno más erradicación de *Helicobacter pylori*, el cual podría considerarse como equivalente a un grupo placebo de omeprazol.

Un estudio reciente ha demostrado que la combinación de omeprazol con un AINEs clásico (diclofenaco) es similar al uso de un coxib (celecoxib) en la prevención de recidiva hemorrágica; la probabilidad de recidiva hemorrágica a los 6 meses fue 4,9% (IC95% 3,1-6,7) para celecoxib y 6,4% (IC95% 4,3-8,4) para omeprazol asociado a diclofenaco[4].

La asociación de misoprostol a un AINEs clásico reduce la incidencia de úlcera endoscópica y complicaciones en pacientes con antecedente de úlcera gastroduodenal.

Un ensayo clínico ha mostrado que en pacientes con cicatrización reciente de una úlcera misoprostol es superior a placebo en la prevención de recidiva ulcerosa por AINE[2].

Las evidencias con otros agentes antiulcerosos son limitadas o no han demostrado eficacia. A modo de resumen se puede señalar que famotidina a dosis altas (40 mg/12 h) ha demostrado reducir la frecuencia de úlceras gástricas y duodenales frente a placebo en pacientes que toman AINEs. Ranitidina a dosis estándar o dobles no ha demostrado esta eficacia.

La Sociedad Española de Reumatología recomienda con un grado A que la utilización de COX-2 a las dosis recomendadas es igual de seguro para el tracto digestivo alto que la combinación de un gastroprotector y un AINEs clásico[2].

Un estudio reciente aleatorio ha demostrado que en el paciente no infectado por *Helicobacter pylori* y con historia de hemorragia reciente por úlcera, la utilización de celecoxib 200 mg/12 h se asocia a un 4,9% de recidiva hemorrágica tras 6 meses de tratamiento. Esta frecuencia es similar a la observada (6,4%) con la combinación diclofenaco 100 mg/12 h más omeprazol 20 mg/24 h[4].

Según lo anteriormente descrito, en el caso clínico que nos ocupa, **el cambio de tratamiento (ibuprofeno por diclofenaco más omeprazol) por el reumatólogo se basa en una fuerte evidencia científica. Sin embargo dicha modificación no tiene en consideración el riesgo cardiovascular del diclofenaco.** En un meta-análisis realizado por Kearney at al.[5] los inhibidores de la COX-2 se asociaron con un incremento del riesgo de sufrir un episodio vascular (RR 1,42; IC 95% 1,13-1,76). En relación a diclofenaco, el riesgo es algo inferior a los nuevos COX-2 (RR 0,92; IC 95% 0,81-1,05). Sin embargo, si se compara éstos con el naproxeno, el riesgo es mayor (RR 1,57; IC 95% 1,21-2,03). **Estos datos sugieren que -en comparación con naproxeno- diclofenaco puede incrementar el riesgo de sufrir episodio vascular en un 70%.** En febrero de 2005 la FDA recomendó la utilización de naproxeno como el comparador preferido en la realización de ensayos clínicos como inhibidores selectivos de la COX-2. A pesar de ello, el estudio MEDAL[6] se hizo frente a diclofenaco, por lo que a día de hoy no conocemos cuál es la seguridad cardiovascular y gastrointestinal de etericoxib en comparación con naproxeno. En el estudio MEDAL el etoricoxib no se asoció con una mayor riesgo de sufrir un episodio cardiovascular de origen trombótico que el diclofenaco (HR 1,05 IC 95% 0,93-1,19). En cuanto a las complicaciones de origen gastrointestinal, no hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

También podríamos resaltar la utilización de pantoprazol administrado en forma de bolo iv. de 80 mg seguido de una infusión de 8 mg/h. Dicho protocolo fue autorizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo como uso compasivo y previamente aprobado por la Comisión

de Farmacia del Hospital. Numerosos estudios han confirmado que dicho protocolo consigue un pH >6 durante más del 90% del tiempo de administración.

La prueba más sólida de la eficacia de este tratamiento con IBP, tras la terapia endoscópica de la hemorragia por úlcera gastroduodenal, la constituye un estudio publicado recientemente por Lau *et al*[7]. Se incluyeron 240 pacientes con hemorragia activa o vaso visible no sangrante que fueron aleatorizados a recibir omeprazol o placebo a doble ciego. El omeprazol se administró en forma de bolo inicial de 80 mg, seguido de infusión iv. continua de 8 mg/h, durante 3 días. Se observó una menor incidencia de recidiva hemorrágica en el grupo tratado con omeprazol (4,2 frente al 20%; p <0,001), lo que se asoció a una menor necesidad de transfusión y de cirugía, así como a una menor mortalidad que no alcanzó la significación estadística. Por tanto, este estudio sugiere que el omeprazol, administrado a dosis elevadas por vía intravenosa, puede reducir la incidencia de recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico hemostático de pacientes con úlceras pépticas de alto riesgo de recidiva (shock hipovolémico, úlcera localizada en cara posterior de bulbo duodenal o parte alta de pequeña curvatura gástrica, úlcera de tamaño >2 cm, hemorragia activa Forrest Ia).

Entre las **medidas higiénico-dietéticas** se aconseja una dieta hiposódica, libre de grasa saturada. Así mismo se recomienda evitar tabaco y alcohol ya que estos son factores implicados en la patogenia de la úlcera péptica. No solo se ha observado una mayor frecuencia de úlcera entre los fumadores que entre los no fumadores, sino que la velocidad de cicatrización, altera la respuesta al tratamiento e incrementa las complicaciones relacionadas con la úlcera, como la perforación. Sin embargo, el mecanismo responsable del incremento de las úlceras entre los fumadores es todavía desconocido.

Aspectos farmacoeconómicos

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de la artritis en nuestro pais y la alta tasa de prescripción de AINEs para su tratamiento sintomático y el alto coste de los COX-2, los estudios de evaluación económica son un instrumento clave en la toma de decisiones con el fin de optimizar los limitados recursos sanitarios.

Se analizan 4 evaluaciones económicas. Un estudio realizado por la *University of Manchester* para el *National Health Service (UK)* examina el coste-efectividad de las siguientes estrategias para reducir la incidencia y el impacto de la toxicidad gastrointestinal inducida por AINEs (8): Co-prescripción de antagonistas H2; Inhibidor de la bomba de protones (IBP); Misoprostol; AINEs específico o COX-2 preferible.

El modelo económico sugiere que AINEs (COX-1) más un antagonista H2 o AINEs (COX-1) más IBP son las estrategias más coste-efectivas para evitar úlceras endoscópicas en pacientes que requieren terapia con AINEs a largo plazo[9].

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicados por la Universidad de California que compara las siguientes estrategias: AINEs; AINEs más IBP; COX-2.

El análisis encontró los siguientes resultados. La utilización de AINEs sin protector gástrico es la estrategia más coste-efectiva en pacientes que tienen bajo riesgo de desarrollar efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares. Sin embargo, para los pacientes de alto riesgo, la estrategia recomendada es el uso de AINEs junto con IBP.

Se analiza un estudio de coste-efectividad en España mediante modelización de tres alternativas de prescripción de AINEs en pacientes diagnosticados de artrosis[10]: AINEs sin gastroprotección a los pacientes de bajo riesgo y AINEs con gastroprotección a los expuestos a un riesgo medio y alto de presentar complicaciones; rofecoxib a todos los pacientes (alto y bajo riesgo); rofecoxib a los pacientes susceptibles de recibir

tratamiento combinado (AINEs más gastroprotección) debido al riesgo de complicaciones.

Los eventuales beneficios sanitarios derivados de la incorporación universal o parcial de un AINEs inhibidor selectivo de la COX-2 comportan un coste por unidad de beneficio de 24.000 o 36.000 €, según la alternativa. El impacto sobre el presupuesto de farmacia del centro se incrementaría en un 1,3% con la alternativa 2 y un 0,35% con la 3.

Por último, se hace referencia a un análisis coste-efectividad sobre el uso de celecoxib frente a los AINEs clásicos en el tratamiento de la artrosis en nuestro país[10]. Dicho estudio definine como unidad de efectividad a cada año de vida ganado tras la toma de celecoxib o AINEs. El análisis encuentra que el coste adicional por cada año de vida ganado secundario al uso de celecoxib frente a los AINEs clásicos asciende a 8.017 €.

En conclusión, todos los AINEs presentan problemas de seguridad gastrointestinal y cardiovascular. Existen unos AINEs más gastrolesivos que otros y unos AINEs –los más selectivos de la COX-2– más propensos a provocar episodios cardiovasculares que otros. Por tanto, es adecuado recomendar ibuprofeno y diclofenaco como AINEs que presentan una mayor seguridad gastrointestinal (sin menoscabo del uso de IBP cuando el riesgo del paciente lo justifique) y en el caso de pacientes con un riesgo cardiovascular elevado, naproxeno parece ser la mejor opción.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Evaluar el plan de tratamiento de la hemorragia digestiva por AINES y la anemia secundaria.	Se considera correcto, descartándose el empleo de somatostatina, dado la causa de la hemorragia, y de epoetina por no estar indicada y haberse corregido la anemia tras las trasfusiones sanguíneas.
Selección del tratamiento	Revisar la posología empleada del pantoprazol iv y su adecuación a la ficha técnica.	No es la indicada en ficha técnica. Se tramita por uso compasivo.
Selección del tratamiento	Evaluar la evidencia disponible del tratamiento con AINEs de pacientes con artritis reumatoide, úlcera péptica y alto riesgo cardiovascular.	Recomendar al prescriptor la administración de naproxeno 500 mg cada 12 h.
Selección del tratamiento	Revisar el antibiótico de elección para infección urinaria complicada en paciente diabética y alérgica a penicilina.	Informar al prescriptor, proponiendo norfloxacino 400 mg cada 12 h.
Efectividad terapéutica	Monitorización farmacológica de fenitoína. Rango terapéutico: 10-20 µg/ml.	Recomendar al prescriptor la monitorización de la fenitoína.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento anticonvulsionante.	Información al alta del paciente.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Lanas A, Andreu M, Bajador E *et al*. Estudio Nacional sobre mortalidad debida a complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de AINEs. Gastroenterol Hepatol. 2004; 27(3):185.

2. Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J *et al*. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología 2006. Disponible en *http://www.ser.es*.

3. Chan FK, Chung SC, Suen BY *et al*. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med. 2001; 344:967-73.

4. Chan FK, Hung LC, Suen BY *et al*. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med. 2002; 347:2104-10.

5. Kearney PM, Baigent C, Godwin J *et al*. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006; 332:1302–8.

6. Psaty BM, Weiss NS. NSAID trials and the choice of comparators—questions of public health importance. N Engl J Med. 2007; 356(4):328-30.

7. Lau JY, Sung JJ, Lee KK *et al*. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med. 2000; 343:310-6.

8. Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ, *et al*. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. Arthritis Rheum. 2005; 53(2):185-97.

9. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA *et al*. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling. Health Technol Assess. 2006; 10(38):1-183.

Profilaxis de la úlcera de estrés en paciente crítico

Susana Canales Ugarte y Miriam Heredia Benito.
Coordinadora: Paula de Juan-García Torres.

Hospital Universitario Guadalajara. Guadalajara.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente de 46 años sin alergias medicamentosas conocidas. No es diabético, hipertenso ni dislipémico. Intervenido de ulcus gástrico hace 15 años tras una hemorragia digestiva. Enolismo crónico de más de 150 gramos de etanol al día. Fumador con un índice paquetes/año de 9. No consume drogas ilícitas. No cardiopatía ni neumopatía conocidas.

El paciente acude al servicio de urgencias por un cuadro confusional secundario a deprivación alcohólica por suspensión súbita de la ingesta de etanol desde hace 3-4 días. Presenta un deterioro progresivo con agitación, temblor y alucinaciones visuales (microzoopsias), con sudoración profusa. No presenta fiebre, vómitos, melenas o hematemesis. Hemorragia por cortes fortuitos en brazos.

Durante la exploración física el paciente se encuentra consciente y orientado en lugar pero no en tiempo. Presenta un temblor muy marcado, múltiples hematomas en extremidades inferiores, insuficiencia venosa importante a nivel distal de extremidad inferior izquierda y boca séptica. Refiere ver bichos, y recuerdos repetidos de hechos pasados, aunque no oye voces. Las variables analíticas alteradas, probablemente en relación al diagnóstico, se exponen a continuación: GGT 711 UI/l (10-73), Mg 1,7 mg/dl (1,8-2,7), AST 88 UI/l (10-40), K 3,4 mmol/l (3,5-5,1), Hematíes 3,21 x 10^6/ml (4,70-6,10), Hemoglobina 12,1 g/dl (14-16,5) y Vitamina B_{12} 1.445 pg/ml (245-1.115).

Se establece el diagnóstico principal como síndrome de deprivación alcohólica *(Delirium tremens)*. Como diagnósticos secundarios, se consideran enolismo crónico, probable cirrosis hepática (con pancitopenia, hiperglucemia y coagulopatía) y encefalopatía hepática Grado I.

El paciente ingresa en el Servicio de Medicina Interna, donde se instaura tratamiento farmacológico (ver historia farmacoterapéutica en la tabla 1).

DÍA 1 (PLANTA)	DÍA 2 (PLANTA)	DÍAS 3-8 (UCI)	DÍAS 9-13 (PLANTA)
Tiamina 100 mg/24 h Im	Tiamina 100 mg/24 h Im	Tiamina 100 mg/24 h Im	**Tiamina 300 mg/24 h vo.**
Piridoxina 300 mg/24 h vo.	——		
Tiaprida 100 mg/24 h iv.	——		
Cianocobalamina 1 mg/24 h vo.	——		
Omeprazol 20 mg/24 h vo.	**Ranitidina 300 mg/24 h vo.**	**Ranitidina 50 mg/6 h iv.**	**Ranitidina 300 mg/24 h vo.**
Clorazepato 50 mg/4 h iv.	Clorazepato 50 mg/4 h iv. (alternando con diazepam)	Clorazepato 50 mg/4 h iv.	Clorazepato 50 mg/6 h vo. (reducción del 25% de la dosis diariamente)
Propranolol 40 mg/12 h vo.	**Atenolol 50 mg/12 h vo.**	Atenolol 5 mg/12 h iv.	Atenolol 50 mg/12 h vo.
Sulfato de Magnesio 1,5 g/24 h iv.	Sulfato de Magnesio 1,5 g/24 h iv.	Sulfato de Magnesio 1,5 g/24 h iv.	——
Cloruro Potásico 40 mEq/24 h (por dieta absoluta)	Cloruro Potásico 40 mEq/24 h (por dieta absoluta)	Nutrición Parenteral Total.	——
Lactulosa 10 g/8 h vo.	Lactulosa 10 g/8 h vo. (se suspende en estado crítico)	——	
Paromomicina 1,5 g/12 h vo.	Paromomicina 1,5 g/12 h vo. (se suspende en estado crítico)	——	
	Diazepam 10 mg/4 h iv. alternando con Clorazepato **(se suspende tras intervención farmacéutica)**	——	
	Propofol 400 mg/h (5 min) 200 mg/h (5 min) 140 mg/h (5 min) 100 mg/h (5 min) 60 mg/h (5 min)	Propofol en perfusión de velocidad variable.	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica. iv.: vía intravenosa vo.:vía oral

Las medidas no farmacológicas adoptadas son: sujeción mecánica de 5 puntos, curación de úlcera en pierna derecha con vendaje compresivo, dieta absoluta y sueroterapia (suero fisiológico 2.000 ml y suero glucosado 2.000 ml/24 h iv.).

Tras 12 h del ingreso en planta, el paciente empeora de forma progresiva, con gran agitación y múltiples alucinaciones visuales y auditivas, requiriendo incluso dosis máximas de benzodiazepinas alternadas. Ante la persistencia de las convulsiones, se decide la administración de propofol en perfusión continua de 25 min; sin embargo, tras la retirada de la perfusión el paciente sigue agitado, incluso con la administración de diazepam y clorazepato a demanda.

Ante la inestabilidad persistente del paciente, se decide mantener el tratamiento con propofol y trasladarlo a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se procede a instaurar ventilación mecánica, por el gran riesgo de depresión respiratoria.

Para valorar la gravedad del *Delirium tremens* y justificar el traslado a UCI se utilizó la escala normalizada del *Clinical Institute Withdrawal Assesment for Alcohol* revisada (CIWA-Ar), obteniéndose una puntuación de 24.

El paciente permanece en UCI durante 6 días, donde continúa el tratamiento con ventilación mecánica, evolucionando de forma satisfactoria, por lo que se vuelve a trasladar al Servicio de Medicina Interna con una puntuación CIWA-Ar de 5 (tranquilo, pero desorientado en tiempo y espacio, temblor de manos y alteraciones visuales leves).

En planta, se continúa su tratamiento hasta la estabilización completa del cuadro de abstinencia, retirando progresivamente las benzodiazepinas (reducción del 25% de la dosis diariamente). Fue valorado además por el servicio de psiquiatría, que inició tratamiento con fluoxetina 20 mg/24 h.

Dada la estabilidad del paciente (5 días consecutivos con una puntuación CIWA-Ar de 0), se le da de alta, citándose en consultas externas de Psiquiatría y Medicina Interna.

2. DISCUSIÓN

El riesgo de úlcera de estrés depende del tipo y severidad de la enfermedad subyacente. Estudios sobre los pacientes de UCI han estimado el riesgo de úlcera de estrés complicada con hemorragia clínicamente significativa en el 1,5-15% de los pacientes, debido probablemente a la isquemia mucosa que aparece en pacientes con shock, sepsis y trauma. Las úlceras de estrés son la causa más común de hemorragia gastrointestinal en los pacientes de UCI, y la presencia de hemorragia gastrointestinal debida a estas lesiones está asociada a una tasa de mortalidad 5 veces mayor comparada con los pacientes que no desarrollan hemorragia. Debido a que las consecuencias de la hemorragia gastrointestinal pueden ser severas, se ha estudiado considerablemente la prevención de la úlcera de estrés.

También se han descrito otros factores de riesgo adicionales que incluyen: shock, sepsis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, politraumatizados, quemados de más del 35% de la superficie corporal, trasplantados, trauma craneoencefálico o espinal, historia previa de úlcera péptica o hemorragia digestiva alta.

El incremento potencial del riesgo de neumonía nosocomial determina que en los pacientes intubados se haga profilaxis de úlceras de estrés. Los medicamentos que aumentan el pH gástrico pueden promover el crecimiento de bacterias en el estómago, concretamente bacilos gram negativos que se originan en el duodeno. El reflujo esofágico y la aspiración del contenido gástrico a lo largo del tubo endotraqueal pueden conducir a colonización endobronquial y neumonía.

Se ha comunicado en varios ensayos un incremento en la frecuencia de neumonía nosocomial en pacientes tratados con antiácidos o antagonistas H_2 comparados con sucralfato[1]. Sin embargo, estos hallazgos no han sido universales.

La gravedad de los síntomas de abstinencia del paciente a su ingreso en UCI (24 puntos en la escala CIWA-Ar) justifica el estrés del paciente y hace necesaria la profilaxis de úlcera de estrés. Además, el paciente presenta una historia previa de hemorragia digestiva alta, que es ya en sí un factor de riesgo para desarrollar una hemorragia clínicamente significativa debida a úlcera de estrés. Por tanto, en principio, la gastroprotección que se instaura con omeprazol resulta adecuada. Parece que los inhibidores de la bomba de protones, comparados con el resto de medicamentos que pueden utili-

zarse para reducir la incidencia de úlcera de estrés (antiácidos, antihistamínicos H_2, sucralfato y análogos de prostaglandinas) presentan las siguientes ventajas:

– Tienen un efecto más rápido e intenso en el mantenimiento del pH gástrico superior a 4.
– No están limitados por la mala tolerancia.
– Pueden ser más coste-efectivos[2].

Dichas ventajas hacen que éste sea el tratamiento prescrito inicialmente en la profilaxis de la úlcera de estrés en este paciente.

Pero hay dos aspectos que, una vez valorados, nos hacen cuestionar el uso de omeprazol:

1. Al analizar las posibles interacciones farmacológicas del tratamiento, detectamos que la combinación de omeprazol y clorazepato debería ser evitada. Ambos fármacos son metabolizados por los isoenzimas citocrómicos CYP2C19 y CYP3A4. El omeprazol ejerce un efecto inhibidor sobre los isoenzimas que afecta al metabolismo del clorazepato y su metabolito desmetildiazepam. Por tanto, la administración de omeprazol durante períodos cortos puede conducir a una acumulación de clorazepato[3].

2. Atendiendo al riesgo de desarrollar neumonía que supone la administración de medicamentos que aumentan el pH gástrico, parece que sucralfato podría asociarse a un menor riesgo de neumonía nosocomial en pacientes con ventilación mecánica.
   Sin embargo, cuando el paciente es intubado en UCI no se sugiere la profilaxis con este medicamento debido a que no tolera la vo. ni cuenta con sonda nasogástrica. También consideramos los datos que muestran una inferioridad de sucralfato en la prevención de hemorragia gastrointestinal con respecto a ranitidina.

Por ello, finalmente consideramos la administración de ranitidina por vo. como una alternativa adecuada de tratamiento al no estar recibiendo el paciente ningún tratamiento con AINEs.

Las benzodiazepinas son la base del tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. En general, las de acción prolongada se prefieren porque podrían conseguir mejor control de síntomas, con menos altibajos en su evolución y menos episodios de síndrome recurrente o convulsiones. Sin embargo, una reciente revisión Cochrane[4] concluye que actualmente no hay pruebas sólidas acerca de que unas BZD sean más efectivas que otras.

Los agentes que más eficacia han mostrado en la prevención de las complicaciones graves como convulsiones y *Delirium tremens* son clordiazepóxido y diazepam. Por lo tanto, la benzodiazepina utilizada al inicio del tratamiento (clorazepato) es adecuada para el control del *Delirium tremens*[4], pero teniendo en cuenta que el paciente es hepatópata, hubiera sido más correcto administrar una dosis de carga (10 mg de diazepam o 20 mg de clorazepato) seguida de dosis menores según síntomas (5 mg de diazepam o 10 mg de clorazepato) hasta conseguir un estado "tranquilo pero despierto"[5], reforzando la vigilancia para evitar sobresedación, y reevaluando la necesidad de dosis adicionales cada 1-2 h.

Esta pauta basada en los síntomas no presenta diferencias con el tratamiento pautado a dosis fijas en cuanto a eficacia, complicaciones y mortalidad, pero proporciona menos dosis de benzodiazepinas al final del tratamiento lo que conlleva un menor riesgo de sedación excesiva[6]. En nuestro caso no se llegó a instaurar esta pauta por el empeoramiento del paciente.

Aunque hay casos publicados en los que se administran simultáneamente varias benzodiazepinas y a dosis muy altas, no parece tener sentido administrar varios agentes con el mismo

mecanismo de acción. El sitio benzodiazepínico del receptor GABA puede saturarse, aumentando el riesgo de efectos adversos sin proporcionar un mayor efecto farmacológico.

En estos casos, en vez de asociar varias benzodiazepinas, debería optarse por otra alternativa de tratamiento, normalmente la administración de propofol (más documentado que fenobarbital) en perfusión. Este fármaco debe ser administrado en una UCI con ventilación mecánica por el gran riesgo de depresión respiratoria que conlleva[7,8]. Consideramos, por tanto, un riesgo innecesario el uso de propofol en una planta que no cuenta con ventilación mecánica, lo que invalidaría esta opción de tratamiento en una planta de hospitalización.

La administración del complejo vitamínico B_1-B_6-B_{12} en el síndrome de abstinencia alcohólica es una práctica muy extendida en nuestro hospital. Sin embargo, el tratamiento del *Delirium tremens* sólo incluye vitamina B_1 para prevenir el *Síndrome de Wernicke-korsakoff*, pero no vitamina B_6 ni B_{12}, a no ser que estén deficitarias. En este caso no se habían solicitado concentraciones de B_6, y los de B_{12} estaban por encima del rango normal.

Sin duda, tiaprida es el medicamento objeto de mayor discusión en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. En los años 80 comenzó a estudiarse en esta indicación, mostrando resultados beneficiosos en los estudios descriptivos, pero no en los comparativos frente a benzodiazepinas; en estos, tiaprida en monoterapia se muestra inferior por no prevenir la aparición de *Delirium tremens* y presentar mayor tasa de convulsiones. De hecho, los ensayos clínicos más recientes se han llevado a cabo con la combinación tiaprida/carbamazepina para asegurar la prevención de crisis comiciales[9].

Parece que la ventaja que tiaprida aporta sobre las benzodiazepinas, y la razón de su extenso uso en el medio hospitalario, es su menor riesgo de provocar depresión respiratoria, ya que permite reducir las dosis de benzodiazepinas para minimizar este riesgo. Pero, dado que no tiene efecto en las crisis comiciales y no está claro que prevenga el *Delirium tremens*, debería considerarse una alternativa al tratamiento convencional sólo en casos seleccionados con alto riesgo de depresión respiratoria (EPOC, neumonía), combinado con fármacos anticomiciales[5]. En este caso, se decide suspender el tratamiento con tiaprida y continuarlo con benzodiazepinas.

Es bien sabido que la asociación de un β-bloqueante a las benzodiazepinas mejora el control de síntomas con respecto a la monoterapia, pero el único β-bloqueante que ha demostrado mejorar el control de la hiperactividad simpática en adyuvancia a las benzodiazepinas en *Delirium tremens* es atenolol. Desaconsejamos por tanto el tratamiento instaurado con propranolol porque además puede provocar como efecto adverso un cuadro confusional, que hubiera sido muy perjudicial para este paciente. Se propone, por lo tanto el tratamiento alternativo con atenolol.

El papel de la nutrición enteral en la profilaxis del riesgo de hemorragia por úlcera de estrés sigue siendo incierto; parece que podría prevenir el agotamiento de las reservas de energía del epitelio gástrico y evitar así la necrosis y la úlcera. Sin embargo, ante el estado crítico del paciente, se decide instaurar nutrición parenteral total

En la tabla 2 se resume el plan de atención farmacéutica llevado a cabo.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN DE ACTUACIÓN
Selección de gastroprotección en paciente no crítico (tratamiento en planta).	La alternativa más adecuada es ranitidina oral, ya que omeprazol interacciona con clorazepato[3], y el paciente no está recibiendo AINEs (ranitidina previene la úlcera duodenal por AINEs, pero no ha demostrado prevenir la úlcera gástrica).	Se informa al prescriptor. Sustituye omeprazol por ranitidina vo.
Selección de profilaxis de úlcera de estrés en paciente crítico (tratamiento en UCI).	Aunque sucralfato puede estar asociado a menor riesgo de neumonía en pacientes intubados, el paciente no tolera la vo. ni cuenta con sonda nasogástrica. Atendiendo además a los datos que muestran la superioridad de ranitidina sobre sucralfato en la prevención de hemorragia, y a la interacción omeprazol-clorazepato, se propone ranitidina iv. como profilaxis de úlcera de estrés.	Se informa al prescriptor. Pauta ranitidina iv.
Selección de tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica.	La benzodiazepina empleada al inicio del tratamiento (clorazepato) es adecuada para el control del *Delirium tremens*[4]. Sin embargo, la administración de varias benzodiazepinas a dosis altas puede saturar el receptor GABA, aumentando el riesgo de efectos adversos sin elevar la efectividad[5]. Debe utilizarse una sola benzodiazepina.	Se informa al prescriptor. Suspende el tratamiento con diazepam.
Selección de tratamiento para hiperactividad simpática.	El medicamento indicado es un β-bloqueante, pero el único que ha demostrado mejorar la hiperactividad simpática en adyuvancia a las benzodiazepinas en *Delirium tremens* es atenolol.	Se informa al prescriptor. Sustituye propranolol por atenolol.
Medicamentos innecesarios	No se piden concentraciones de vitamina B6, por lo que no está indicada la administración de piridoxina.	Se informa al prescriptor. Suspende el tratamiento con piridoxina.
	Los concentraciones de vitamina B12 son superiores al rango normal, por lo que no se debe administrar cianocobalamina.	Se informa al prescriptor. Suspende el tratamiento con cianocobalamina.
	Tiaprida aumenta el riesgo de convulsiones con respecto a las benzodiazepinas, por lo que se considera una alternativa al tratamiento convencional en casos de alto riesgo de depresión respiratoria, combinado con anticomiciales[5,9]. Se considera más adecuado continuar con benzodiazepinas.	Se informa al prescriptor. Suspende el tratamiento con tiaprida.
Insuficiencia hepática	Se considera cambiar la pauta de dosis fijas de clorazepato por una pauta según síntomas, ya que tiene la misma eficacia, pero proporciona menor riesgo de sedación excesiva en hepatópatas[6].	Se informa al prescriptor. No se instaura la pauta según síntomas por el empeoramiento del paciente.
Interacciones	Omeprazol inhibe el metabolismo de clorazepato (CYP2C19 Y CYP3A4), pudiendo conducir a una acumulación de éste último[3].	Se informa al prescriptor. Sustituye omeprazol por ranitidina vo.
Reacciones adversas potenciales	Propofol debe administrarse en UCI con ventilación mecánica por el riesgo de depresión respiratoria[7,8].	Se informa al prescriptor. Decide el traslado a UCI.
	Propranolol puede provocar como efecto adverso un cuadro confusional que sería muy perjudicial para un paciente en abstinencia.	Se informa al prescriptor. Sustituye propranolol por atenolol.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN DE ACTUACIÓN
Terapia secuencial	A su vuelta de UCI el paciente tolera la vo., por lo que tiamina no debe administrarse por iv.	Se informa al prescriptor. Cambia tiamina a vo.
	A su vuelta de UCI el paciente tolera la vo., por lo que clorazepato no debe administrarse por iv.	Se informa al prescriptor. Cambia clorazepato a vo.
	A su vuelta de UCI el paciente tolera la vo., por lo que ranitidina no debe administrarse por iv.	Se informa al prescriptor. Cambia ranitidina a vo.
	A su vuelta de UCI el paciente tolera la vo., por lo que atenolol no debe administrarse por iv.	Se informa al prescriptor. Cambia atenolol a vo.
Nutrición	La nutrición enteral podría prevenir el agotamiento de las reservas de energía del epitelio gástrico y evitar así la necrosis y la úlcera, por lo que sería apropiada para este paciente.	Se informa al prescriptor, pero las condiciones críticas del paciente (convulsiones en aumento) obligan a la instauración de nutrición parenteral total.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Messori A, Trippoli S, Vaiani M *et al*. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ. 2000; 321(7269):1103-6.

2. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B *et al*. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med. 2005; 33:760-5.

3. Konrad A. Protracted episode of reduced consciousness following co-medication with omeprazole and clorazepate. Clin Drug Invest. 2000; 19:307-11.

4. Ntais C, Pakos E, Kyzas P et al. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2005; CD005063.

5. Monte R, Rabuñal R, Casariego EJ. Guías Clínicas de la Sociedad Gallega de Medicina Interna. Tratamiento hospitalario del Síndrome de Deprivación Alcohólica (2003) Servicio de Medicina Interna. Hospital Xeral de Lugo.

6. Daeppen JB, Gache P, Landry U *et al*. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. Arch Intern Med. 2002; 162:1117-21.

7. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL *et al*. Management of Alcohol Withdrawal Delirium. An Evidence-Based Practice Guideline. Arch Intern Med. 2004; 164:1405-12.

8. Debellis R, Smith BS, Choi S *et al*. Management of Delirium Tremens. J Intensive Care Med. 2005; 20:164.

9. Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J *et al*. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. Alcohol Alcohol. 2003; 38:168-75.

Episodio agudo de colitis ulcerosa

Mariona Nadal Llover.
Coordinadora: Blanca Martínez Sánchez.

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente con antecedentes familiares de colitis ulcerosa (CU), diagnosticado de proctosigmoiditis (CU limitada en 25-30 cm en recto y sigma) ulcerosa con afectación moderada-severa tras la realización de colonoscopia a los 14 años de edad. Inicialmente se trata con mesalazina (MES) vía oral (ov.), el tratamiento se discontinua por intolerancia del paciente al medicamento, se decide tratamiento con MES rectal únicamente cuando precise.

Durante un período de 2 años no asiste al hospital en ninguna ocasión.

Actualmente el paciente, de 16 años de edad, consulta por presentar cuadro de mareos de unos 15 días de evolución, especialmente al realizar esfuerzos, sin náuseas ni vómitos. Describe astenia y pérdida de peso sin anorexia. Refiere desde hace 3 semanas diarreas de 2 a 3 deposiciones al día con sangre y sin moco. No refiere dolor abdominal, ni tenesmo, ni urgencia. Presenta abdomen blando y depresible, sin masas ni megalias ni signos de irritación peritoneal.

Se inicia tratamiento con MES rectal asociada a prednisona oral, consiguiendo una notable mejora clínica, con disminución del número y aumento de la consistencia de las deposiciones. Debido a la pérdida de peso y con el fin de cubrir las necesidades calórico-proteicas del paciente, se suplementa su dieta con nutrición enteral. Durante el ingreso se detecta anemia ferropénica secundaria a la pérdida de sangre por rectorragias abundantes, tratada con hierro oral. Debido a la estabilidad clínica se determina dar de alta al paciente continuando el tratamiento y planificando la reducción progresiva de la dosis de prednisona.

Se realiza el seguimiento del paciente en consultas externas. Debido a que el paciente continúa con clínica de CU, a destacar abundantes deposiciones sanguinolentas, se considera al paciente como corticoresistente. Se decide asociar azatioprina (AZA) al tratamiento, por lo que previamente se realiza la valoración fenotípica y genotípica de la tiopurina metiltransferasa (TPMT).

Finalmente, 3 meses después del alta hospitalaria, el paciente es reingresado a causa de las abundantes rectorragias esporádicas, así como del aumento importante de las deposiciones sanguinolentas en las últimas semanas. Ante

la situación clínica se realiza una colonoscopia, la cual muestra afectación grave y continua de la mucosa cólica (extensión de 60 cm) con estenosis inflamatoria de la luz. Debido a que esta clínica ocurre en el contexto de tratamiento con prednisona más AZA (considerando al paciente refractario al tratamiento), pero preservando un buen estado general (sin deterioro nutricional y con exploración abdominal rigurosamente normal), se añade al tratamiento ciclosporina (CsA) y sulfametoxazol/trimetroprim (SMX/TMP). Debido a la mejoría clínica del paciente,, a pesar de los niveles infraterapéuticos de CsA, se determina dar de alta al paciente continuando el tratamiento. Al cabo de 10 días, ante el empeoramiento clínico del paciente, que requiere un nuevo ingreso, se ajusta la dosis de CsA hasta conseguir concentraciones plasmáticas terapéuticas sin que se obtenga una respuesta clínica favorable. Motivo por el cual se valora tratamiento quirúrgico, consensuándolo con el cirujano y la familia. Finalmente, un mes después de haberse iniciado el tratamiento con CsA, se realiza colectomía total con fístula mucosa y portador de reservorio ileo-anal en "J".

La historia farmacoterapéutica y las variables clínicas, las analíticas y las pruebas complementarias más relevantes del paciente se recogen en la tabla 1. A pesar de que se excluyen los datos específicos referentes al tercer ingreso, se ha considerado de interés docente mencionarlo para presentar un abordaje terapéutico completo de la CU.

	INGRESO 1		CONSULTAS EXTERNAS					INGRESO 2			
	Día 1	Día 5	Día 18	Día 35	Día 49	Día 69	Día 84	Día 100	Día 104	Día 109	Día 111
FÁRMACOS											
MES rectal	1 g 2/d	1 g 2/d	1 g 2/d	1 g 2/d	1 g 2/d	1 g 2/d	STOP				
Prednisona	60 mg 1/d iv.	50 mg 1/d vo.	40 mg 1/d vo.	30 mg 1/d vo.	40 mg 1/d vo.	20 mg 1/d vo.	50 mg 1/d vo.	50 mg 1/d vo.	40 mg 1/d vo.	25 mg 1/d vo.	25 mg 1/d vo.
AZA vo.							50 mg 2/d	50 mg 2/d	50 mg 2/d	50 mg 3/d	50 mg 3/d
CsA								100 mg 3/d iv.	100 mg 3/d iv.	75 mg 2/d vo.	75 mg 2/d vo
Hierro oral	100 mg 3/d	100 mg 3/d	100 mg 3/d	100 mg 3/d	100 mg 2/d	100 mg 3/d	100 mg 3/d	100 mg 3/d	100 mg 3/d	100 mg 3/d	100 mg 3/d
SMX/TMP vo.								800 mg 2/d	800 mg 2/d	800 mg 2/d	800 mg 2/d
CONCENTRACIONES SANGUÍNEAS											
CsA 100-200 ng/ml									188,2	290,2	71
INDICE DE TRUELOVE-WITTS											
Nº deposiciones	3	1	1	4	4	3	2	4	2	1	1
Sangre heces	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-
Hemoglobina 11,5-16 g/dl	8,9	8,3	10,1	9,6	10,1	10,7	10,1		9	9,6	
Temperatura ºC	<37	<37						<37	<37	<37	<37
Pulso lpm	85	72						80	90	70	60
VSG 1-15 mm/h	38	36	49		11	12			58	19	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y variables clínicas, analíticas y otras pruebas complementarias *(continúa en la página siguiente).*

	INGRESO 1		CONSULTAS EXTERNAS					INGRESO 2			
	Día 1	Día 5	Día 18	Día 35	Día 49	Día 69	Día 84	Día 100	Día 104	Día 109	Día 111
REACTANTES DE FASE AGUDA											
Plaquetas 150-450 k/mcl	578	636	698	477	450	445	554		645	558	447
PCR 0,1-0,5 mg/dl	0,9	0,3	1,7	<0,3	<0,3	<0,3			0,8	<0,3	<0,3
Fibrinógeno 150-450 mg/dl	617	458	548	321	324	366			493	-	627
OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS											
Hematocrito 35-45 %	27	25	26	31	31	33	31		27	30	31
VCM 80-100 mg/dl	74,2	74	72,8	75,1	76,8	80,5	80		77,9	78,8	79,8
Leucocitos 4,4-11,3 K/mcl	8,9	16	13.000	11.800	12.200	9.900	14.300		12.900	13.900	9.700
Glucosa 55-115 mg/dl	100	81	83	73	86	80			83	-	83
Colesterol total 130-170 mg/dl									137	145	141
Urea 10-50 mg/dl	30	33	29	25	28	26			20	-	33
Creatinina 0,4-1,3 mg/dl	0,8	0,6	0,6	0,7	0,6	0,8			0,6	0,7	0,9
Ión sodio 135-150 mEq/l	141,6	138,7	138,6	145,1	141,5	144			140,8	140,6	141,1
Ión potasio 3,5-5,5 mEq/l	5,1	4,8	4,8	4,3	4,4	1			4,6	5	3,8
Ión Magnesio 1,5-2,2 mEq/l									1,8	2	1,6
Proteínas 6,6-8,7 g/dl	7,2	7,1	7,2	7	6,6	6,6			6,7	6,7	
Albúmina 3,5-5 g/dl	4	3,9	3,9	4,2	4,1	4,2			3,8	4,1	
Ferritina 27-400 ng/ml	9,54	7,5	18,2	11,81	27,17	15,34			29,97	26,4	
Pruebas complementarias											
Inspección anal	Hemorroide externo Grado II, liliáceo, no trombosado.										
Serología CMV								Negativa			
Colonoscopia	Proctosigmoiditis ulcerosa (extensión de 30 cm) con patrón moderado-severo.							Afectación grave y continua de la mucosa cólica (extensión de 60 cm) con estenosis inflamatoria de la luz.			
TAC abdomen								Afectación inflamatoria de sigma y colon descendente.			
Gamagrafía intestino								Signos de actividad inflamatoria significativa a sigma y a colon descendente (especialmente en su tramo distal).			
Biopsia	Recto-sigma: inflamación intestinal compatible con CU con actividad moderada.							Mucosa colon izquierdo: inflamación intestinal compatible con colitis ulcerosa con actividad moderada.			

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y variables clínicas, analíticas y otras pruebas complementarias *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica de patogenia desconocida que afecta a la mucosa del colon. Suele presentarse en personas jóvenes, aunque puede aparecer en cualquier edad. La enfermedad cursa en forma de brotes de actividad y períodos de remisión. El síntoma más característico de las exacerbaciones es la diarrea con sangre, que puede asociarse a menudo con dolor abdominal, tenesmo y urgencia.

El tratamiento se dirige a controlar la inflamación, reducir los síntomas y reemplazar las pérdidas de líquidos y nutrientes. El abordaje terapéutico de la CU cuenta con tres grupos de medicamentos: los aminosalicilatos o compuestos 5-ASA que incluyen sulfasalazina (SSZ), olsalazina y mesalazina; los corticoesteroides considerados el "estándar de oro" y los inmunomoduladores que incluyen azatioprina, 6-mercaptopurina (6MP) y recientemente ciclosporina. En los últimos meses ha irrumpido el primer agente biológico en el manejo de la CU, el infliximab. Los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico generalmente necesitan la extirpación quirúrgica del intestino grueso.

El enfoque del tratamiento de inducción se determina según la extensión anatómica y la severidad clínica. Para poder objetivar el grado de actividad de la CU se utilizan índices que asocian variables clínicas y analíticas, siendo el más utilizado el de Truelove-Witts (tabla 2), e índices endoscópicos. Ambos índices tienen implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas. Por último, cabe destacar que la alteración de parámetros biológicos que actúan como reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, plaquetas, etc.) suele presentar una buena correlación con la gravedad de los brotes.

El paciente del caso presenta proctosigmoiditis activa con patrón de moderado a severo. La proctosigmoiditis, afectación de recto y sigma, se clasifica como CU distal por lo que debe tratarse diariamente con 1-4 g MES tópica combinada con 2-4 g MES oral o 40-60 mg prednisona para aliviar rápidamente los síntomas[3]. El principal rol de los 5-ASA es el mantenimiento de la remisión. La selección de 5-ASA depende de la tolerancia (los nuevos 5 ASA son tolerados por un 80% de los pacientes intolerantes a SSZ[3-5]), posología (relacionada con la adherencia) y coste (los nuevos 5-ASA son más costosos que la sulfasalazina). Las nuevas formulaciones de 5-ASA son seguras, la incidencia de eventos adversos no varía significativamente respecto a placebo[5]. El cumplimiento es básico para el éxito del tratamiento y puede ser una importante variable predictiva de recaída[5]. Nos encontramos ante un paciente joven y con experiencia previa de no adherencia, por lo que es vital consensuar el tratamiento e informar sobre la correcta utilización de los medicamentos para asegurar una adherencia óptima.

En la CU distal la terapia combinada (rectal y oral) es más efectiva que cualquiera de las vías de por sí[3,4]. La elección de la fórmula farmacéutica depende de la extensión anatómica: los supositorios son efectivos en la proctitis (afectación del recto) mientras que los enemas son efectivos en la CU distal; motivo por el cual en nuestro caso elegimos enemas como fórmula farmacéutica.

El uso de corticoesteroides sistémicos generalmente se reserva para pacientes con CU de moderada a severa que han presentado intolerancia o han fracasado con MES[2]. Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con corticoesteroides presentan efectos adversos. A corto plazo, se manifiestan efectos cosméticos, alteraciones del sueño y del humor, intolerancia a la glucosa (se recomienda su monitorización) y dispepsia. Los efectos asociados al uso prolongado (normalmente superior a las 12 semanas) son cataratas, osteoporosis (se recomienda la determinación periódica de la densidad mineral ósea), osteonecrosis femoral y miopatía.

Debido al riesgo de insuficiencia adrenal, la retirada de los corticoesteroides ha de realizarse gradualmente. No son útiles para mantener la remisión debido a que los riesgos del tratamiento a largo plazo sobrepasan su beneficio[2-4]. En nuestro paciente recomendamos la monitorización de las concentraciones sanguíneas de glucosa y la pauta de retirada gradual de los corticoesteroides.

El principal objetivo del uso de tiopurinas (AZA o 6MP) es el de disminuir y preferiblemente eliminar el uso de esteroides, debido a los efectos indeseables de los tratamientos a largo plazo[2,3]. Son efectivas en los brotes y en las remisiones. Los beneficios clínicos se obtienen a los 2-3 meses después del inicio del tratamiento, por lo que es necesario asociarlo con corticoesteroides si se requiere una respuesta rápida[1,2]. Las dosis utilizadas son 1,5-2,5 mg/kg/24 h de AZA y 1-1,5 mg/kg/24 h de 6MP[1-4]. La farmacocinética de la AZA está sujeta a una importante variabilidad interindividual que se debe, en gran parte, a un significativo polimorfismo genético de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). Por lo que previo a añadir AZA al tratamiento de nuestro paciente, recomendamos la valoración fenotípica y genotípica de la TPMT, para determinar la dosis y de esta manera prevenir efectos adversos[1,2]. La causa más prevalente de intolerancia son los síntomas similares a los gripales. A corto plazo puede producir mielotoxicidad dosis-dependiente, siendo la presentación más común la leucopenia. Recomendamos en nuestro caso la monitorización de la mielotoxicidad a través del recuento sanguíneo; así como de las complicaciones graves aunque menos descritas como la pancreatitis y la hepatoxicidad[2,3].

Una correcta fluidoterapia es fundamental para prevenir o corregir la deshidratación y el desequilibrio electrolítico. Los electrolitos están deplecionados a causa de las abundantes diarreas. Debemos realizar el control periódico del balance hidroelectrolítico y las recomendaciones para conseguir cubrir los requerimientos de fluidoterapia de nuestro paciente.

La anemia tiene una prevalencia elevada debido en gran parte a las pérdidas de sangre. En casos de anemia crónica se utiliza hierro intravenoso, reservándose las transfusiones para casos agudos. Nuestro paciente presenta una importante ferropenia que se trata con hierro oral según las concentraciones de ferritina.

Existe poca evidencia de la implicación de la dieta en la etiología o patogénesis de la CU. Sin embargo, los pacientes son propensos a la malnutrición y a sus perjudiciales consecuencias. Tampoco hay evidencia que la nutrición artificial modifique la respuesta inflamatoria[3]. No obstante, se aconseja un soporte nutricional artificial en los pacientes con brotes de CU con actividad grave, sobre todo si se prevé la necesidad de tratamiento quirúrgico a corto plazo o se asocia a desnutrición energético-proteica. En general, se recomienda el uso de dietas poliméricas, bien toleradas por la mayoría de pacientes. Las dietas a base de aminoácidos o péptidos son hiperosmolares pudiendo originar diarreas, lo cual limita la cantidad a administrar comprometiendo el aporte nitrogenado. Después de realizar la valoración nutricional de nuestro paciente, se recomienda la suplementación de la dieta introduciendo de forma gradual nutrición enteral polimérica para cubrir sus necesidades energéticas, siendo necesario la realización del seguimiento de su estado nutricional a *posteriori*.

El tratamiento de primera línea para un cuadro grave de CU son los corticoesteroides sistémicos a dosis plenas (1 mg/kg/24 h de prednisona), siendo aproximadamente la tasa de respuesta del 60%[3,4]. Hasta mediados de los 90, la proctocolectomía con o sin reservorio ileoanal, constituyó la única alternativa en los pacientes corticoresistentes. Este procedimiento cura al paciente de la enfermedad pero no está exento de complicaciones clínicas y psicosociales. La introducción de la CsA, aunque su indicación

no esté autorizada, ha proporcionado una nueva alternativa farmacológica para estos pacientes.

Se aconseja evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo al tercer día del tratamiento intensivo. Una frecuencia de deposiciones >8/24 h o proteína C reactiva (PCR) >0,45 mg/dl predice la necesidad de cirugía en un 85% de los casos[3]. Si a los 7-10 días de tratamiento con corticoides sistémicos a altas dosis no se obtiene beneficio, debe considerarse la colectomía o el tratamiento con CsA iv.[1-4]. En esta situación, es necesario descartar la posibilidad de superinfección causada por citomegalovirus (CMV) y valorar la instauración de tratamiento con ganciclovir que puede conducir a una importante mejora clínica[4].

Existe un único metaanálisis que evalúa la efectividad de la CsA en pacientes con CU grave. Éste concluye que el tratamiento con CsA se puede realizar en caso de CU grave, donde la intervención quirúrgica es la única opción, aunque esto no está basado en pruebas sólidas. La recomendación se basa en el hecho de que el tiempo de respuesta fue corto y los efectos adversos fueron leves y desaparecieron después de la interrupción del tratamiento. No existen pruebas que determinen la eficacia (en función de la tasa de colectomía) superior de CsA *vs* el tratamiento estándar, a pesar de ello, este efecto no se puede excluir dado el número reducido de pacientes que se estudiaron y debido a la rareza de este resultado[6].

Después de realizar tratamiento a dosis plenas con corticoesteroides sin obtener respuesta clínica favorable y de descartar la infección causada por citomegalovirus se decide, previa a la tramitación de uso compasivo al Ministerio de Sanidad, añadir CsA al tratamiento de nuestro paciente con el fin de evitar la intervención quirúrgica.

Una vez inducida la remisión clínica mediante la adición de CsA iv. (2-4 mg/kg/24 h repartidos en dos tomas) al tratamiento, puede realizarse terapia secuencial con CsA oral. Aunque la biodisponibilidad de la CsA vo. es del 30% en la práctica clínica la conversión se efectúa doblando la dosis diaria intravenosa[2] y a posteriori se monitorizan las concentraciones sanguíneas para realizar ajustes de dosis en caso de que se precise. Para el mantenimiento de la remisión se requiere la combinación de una triple terapia: CsA, corticoesteroides (en ambos se realizará una pauta descendiente durante 3 a 6 meses[3]), y únicamente los análogos de purina (6-MP o AZA) se mantendrán durante un tiempo prolongado. Cuando se establece la triple terapia se recomienda la profilaxis contra *Pneumocystis jirovenci* con trimetroprim/sulfametoxazol[1,2].

La mayoría de efectos adversos debidos a la CsA son leves e incluyen parestesias, hipertensión, hipertricosis, jaqueca, hiperkalemia, hiperplasia gingival y pruebas hepáticas anormales. Entre las complicaciones graves, aunque menos frecuentes, se encuentran nefrotoxicidad y convulsiones (especialmente en pacientes que presentan hipocolesterolemia o hipomagnesiemia)[2-4].

Se inicia tratamiento con CsA iv. con previa confirmación de la normalidad de la función renal y de las concentraciones sanguíneas de colesterol y magnesio. Se consiguen concentraciones sanguíneas terapéuticas y se obtiene una respuesta clínica favorable, por lo que se decide realizar la terapia secuencial. Aunque la terapia secuencial no se efectúa correctamente, obteniendo concentraciones sanguíneas teóricamente subterapéuticas, se observa inicialmente una correcta respuesta clínica. Conceptualmente, el término margen terapéutico es un criterio estadístico de modo que no define el perfil de la curva concentración-efecto para un paciente sino para una población determinada. En definitiva, el margen terapéutico no debe ser considerado en términos absolutos, sino como una estimación inicial que sirve de referencia para orientar o controlar el tratamiento de cada paciente en particular. La posología

prescrita de SMX/TMP no es una pauta profiláctica sino una terapia contra la infección causada por *Pneumocystis jirovenci*. Recomendamos la monitorización del tratamiento determinando: presión arterial, concentraciones sanguíneas de CsA (objetivo teórico 100-200 ng/ml), función renal y hemograma completo[3].

Nuestro paciente presenta CU severa y no responde al tratamiento médico intensivo, por lo que es candidato a intervención quirúrgica. La decisión de operar debe de ser tomada por el gastroenterólogo y el cirujano conjuntamente con el paciente y en este caso, también con los familiares debido a la edad del paciente. Se realiza proctocolectomía total con anastomosis ileoanal y reservorio en "J" que constituye en la actualidad el tratamiento quirúrgico de elección. Estos procedimientos quirúrgicos curan al paciente de la enfermedad, aunque no están exentos de complicaciones. Tras la cirugía, en un intervalo de tiempo variable, el reservorio experimenta un proceso de adaptación funcional y morfológico pudiendo volver a expresar un proceso inflamatorio similar al de la enfermedad original, denominado reservoritis. Su frecuencia es variable dependiendo fundamentalmente del tiempo de seguimiento y de los criterios diagnósticos utilizados. El diagnóstico se establece mediante criterios clínicos, endoscópicos e histológicos. El tratamiento se realiza con metronidazol o ciprofloxacino, en pacientes con frecuentes recaídas puede que haya de continuarse durante un tiempo prolongado[3,4]. Los probióticos, recientemente se ha comercializado VSL3, pueden utilizarse para la prevención de reservoritis y para su tratamiento crónico.

El colon, a pesar de no ser un órgano clave en la absorción de nutrientes, tiene un papel importante en mantener el equilibrio hidroelectrolítico del organismo, así como en la fermentación de algunos carbohidratos. Los objetivos del tratamiento dietético nutricional de la cirugía colónica se pueden concretar en: reducir las pérdidas intestinales de agua y electrolitos (evitando la deshidratación y la hiponatremia) y reducir el volumen total de heces y aumentar su consistencia (mejorando la calidad de vida del paciente). En nuestro paciente se informó a la familia sobre las recomendaciones nutricionales tras la intervención quirúrgica.

El plan de atención farmacéutica se resume en la tabla 3.

VARIABLE	LEVE	MODERADO	GRAVE
Nº deposiciones	<4	4-6	>6
Sangre en heces	-	+	++
Hemoglobina g/l	Varón	>14	10-14
	Mujer	>12	10-12
Temperatura ºC	<37	37-38	>38
Pulso latidos por minuto	<80	80-100	>100
VSG mm/h	<10	10-30	>30

Tabla 2. Índice actividad de Truelove-Witts.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Validación del tratamiento en base a la evidencia clínica.	Todos los tratamientos siguen las guías de tratamiento. En el caso de la CsA es necesario realizar los trámites para la solicitud de autorización como uso compasivo al Ministerio de Sanidad y Consumo.
Efectividad de la terapia	Analizar la falta de respuesta al tratamiento en función de los índices de actividad de la CU.	• Informar al prescriptor sobre la necesidad de asociar nuevos inmunosupresores: AZA y CsA. • Para garantizar la eficacia de la CsA se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones sanguíneas y mantenerlos dentro del rango terapéutico.
Duración del tratamiento	Evaluar la duración del tratamiento.	No existe un plan específico debido a que se trata de un proceso agudo.
Terapia coadyuvante	Evaluar la necesidad de la terapia coadyuvante.	• Realizar periódicamente el balance hidroelectrolítico con la finalidad de evaluar los requerimientos de fluidoterapia. • Evaluación del estado nutricional para la realización de consejos nutricionales. Se aconseja introducción paulatina de soporte nutricional con dieta enteral estándar y polimérica. • Realizar el seguimiento del estado nutricional. Semanalmente debe realizarse un control analítico que constará de: ionograma, función renal, función hepática, pruebas de coagulación y fórmula leucocitaria. Siempre que sea posible se realizará semanalmente: el control de peso y a partir de la recogida de orina de 24 h el aclaramiento de creatinina y el balance nitrogenado. • Realizar las recomendaciones nutricionales tras la intervención quirúrgica: – Suprimir: fibra vegetal no hidrosoluble, estimulantes del peristaltismo intestinal y alimentos flatulentos. – Reducir: el aporte de lactosa y el consumo total de grasas, reintroducirlos progresivamente según la tolerancia. – Fraccionar la dieta en un mínimo de 6 ingestas al día. – Aporte de agua mínimo de 1,5 l al día, repartido en pequeñas ingestas. – En caso de presentar un volumen muy elevado de heces líquidas, que ocasionan un cuadro de deshidratación es útil administrar: fármacos inhibidores del peristaltismo (difenoxilato, loperamida, etc.), suplementos de fibra vegetal hidrosolubles antes de las comidas principales (plantago ovata, goma guar, etc.) y soluciones de rehidratación oral.
Dosis	Adecuación de las dosis a las características del paciente. Control de los fármacos para garantizar la máxima respuesta clínica y minimizar la probabilidad de aparición de RAM.	Determinar el peso y el estadio de la adolescencia según Tanner. Se recomienda dosificar como adulto. Informar al prescriptor sobre: • Reducción gradual de la dosis de prednisona: 5-10 mg semanales hasta llegar a la dosis de 20 mg y posteriormente 2,5-5 mg por semana. • Monitorización de la actividad de TPMT para establecer las dosis iniciales de AZA. Realización de ajustes de dosis de mantenimiento según el recuento sanguíneo. • Determinación previo al tratamiento con CsA: – Clearence de creatinina debido a su potencial nefrotóxico; si precisa realizar ajustes de dosis. – Colesterol y magnesio debido a que el déficit de ambos incrementa el riesgo de convulsiones; si precisa corregirlos. – Tensión arterial debido a su potencial de provocar hipertensión; si precisa realizar tratamiento farmacológico. • Realización de ajustes de dosis durante el tratamiento en función de: concentraciones sanguíneas de CsA, tensión arterial y clearence de creatinina. Las concentraciones sanguíneas de CsA no son las terapéuticas por lo que sería necesario recalcular la dosis. • La dosificación en la terapia secuencial no se realiza de forma óptima, se recomienda la conversión doblando el total de la dosis diaria. • Tratamiento profiláctico con TMT/SMX: la recomendación es establecer una pauta profiláctica, no una terapéutica.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Insuficiencia orgánica: función renal	Calcular el clearence de creatinina previo y durante el tratamiento con CsA.	Informar al presciptor sobre: • Su potencial nefrotóxico. • Realizar ajustes de dosis si precisa. • Evitar el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos.
Interacciones: fármaco–fármaco	Revisar la existencia de interacciones clínicamente significativas.	Informar al prescriptor sobre: • La no existencia de interacciones clínicamente significativas en el tratamiento actual. • Las potenciales interacciones de CsA con fármacos concomitantes; básicamente por inhibición o inducción del metabolismo hepático y aumento de nefrotoxicidad.
Reacciones adversas reales o potenciales	Detección de RAM reales o RAM potenciales.	Informar al prescriptor sobre: • La necesidad de la monitorización de las RAM potenciales básicamente: – Nivel sanguíneo de glucosa. – Recuento sanguíneo, función hepática y control clínico de la pancreatitis. – Función renal, tensión arterial, hemograma completo y concentraciones de potasio. • Evitar infecciones secundarias a la terapia inmunosupresora triple: – profilaxis contra *Pneumocystis jirovenci* con SMX/TMP.
Administración	Correcta administración del fármaco.	Informar a enfermería sobre la administración de CsA: • Diluir cada ml de la ampolla de ciclosporina en 20-100 ml de SF ó SG5% en frasco de vidrio o poliolefinas. Iniciar la infusión inmediatamente. Administrar en infusión intermitente en 2-6 h. • Monitorizar los posibles signos de alergia durante los primeros 30 min de administración, debido a que contiene como conservante cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado).
Adherencia al tratamiento		Entrevista con el paciente y familiares para evaluar el grado de conocimiento de su patología y de su tratamiento.Diseñar y entregar a pie de cama el informe de planificación horaria del tratamiento del paciente al alta, dándole información oral y escrita precisa para la correcta utilización de los medicamentos y para asegurar una adherencia óptima. Comprobar que el paciente y sus familiares han comprendido la información esencial para la administración del tratamiento.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Lichtenstein G, Abreu M, Cohen R et al. American gastroenterological association institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006; 130: 935-9.

2. Lichtenstein G, Abreu M, Cohen R *et al.* American gastroenterological association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006; 130:940-87.

3. Carter M J, Lobo A J, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004; 53(Suppl 5):v1-v16. doi: 10.1136/gut. 2004. 043372.

4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2004; 99 (7):1371–85.

5. Sutherland L, MacDonald JK. Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com* (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wilwy & Sons, Ltd.).

6. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M *et al.* Ciclosporina A para la inducción de remisión en la colitis ulcerosa grave (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Issue 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 3).

Enfermedad de Crohn en tratamiento con Anti-TNF

Antonio Toledo López y Belén Oya Álvarez de Morales.
Coordinador: Juan Francisco Marín Pozo.

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes del paciente

Paciente mujer, de 46 años, fumadora con antecedentes personales de lumbalgias, ciatalgia y depresión de varios años de evolución. No presenta alergia conocida a fármacos. 5 años antes fue diagnosticada de gastritis erosiva antral mediante endoscopia, también ha padecido de abscesos perianales algunos resueltos con drenaje quirúrgico.

Durante estos episodios refería diarrea crónica por lo que se remitió a consulta de digestivo para estudio sugestivo de Enfermedad de Cronh. En tránsito intestinal se aprecia estenosis en tramo íleo terminal, así como algún asa dilatada con ulceraciones, observándose durante la realización de colonoscopia la mucosa rectal normal.

La paciente tuvo que ser ingresada para finalizar su estudio debido a una pérdida significativa de peso, para realizar aporte nutricional por sonda nasogástrica, tras varios días de ayuno.

Tras estudio durante el ingreso mediante TAC abdominal, enema opaco y gammagrafía con leucocitos marcados se confirma diagnóstico de Enfermedad de Cronh de íleo terminal con fístula ileocólica. El tratamiento durante el ingreso es ciprofloxacino, metronidazol y metilprednisolona por vía intravenosa (iv.), a los diez días se realizó la terapia secuencial, pasando toda la medicación a vía oral (vo.). El aporte nutricional se realiza en base a una dieta normocalórica y normoproteica estándar (historia farmacoterapéutica tabla 1).

Durante el ingreso la paciente disminuye el número de deposiciones, pudiendo aumentarse paulatinamente el aporte nutricional. Con la mejora de la sintomatología, la paciente es dada de alta, con el siguiente tratamiento: ciprofloxacino, metronidazol, prednisona, mesalazina y pantoprazol.

Se remite a cirugía para valoración de tratamiento quirúrgico de abcesos y de fístula perianal.

En posterior revisión se manifiesta aumento en el número de deposiciones por lo que se añade al tratamiento azatioprina. Previamente se realiza un test de actividad de tiopurina metil transferasa con valores normales por lo que el tratamiento se inicia a dosis de 50 mg/12 h.

Tras valoración por cirugía, no se detecta la presencia de fístula perianal por lo que se descarta el tratamiento quirúrgico inicial.

Habida cuenta que continúa con numerosas deposiciones diarreicas y persiste la presencia de fístula ileocólica se propone el tratamiento con Infliximab. Una vez aceptado por el paciente el tratamiento, se realiza un test Mantoux y placa de tórax con resultado negativo. Actualmente la paciente está recibiendo infliximab a la dosis de 5 mg/kg/toma cada 8 semanas desde hace 10 meses, sin necesidad de cirugía. La paciente actualmente presenta enfermedad de Crohn con actividad leve, mantiene una dieta sin lácteos refiriendo una mejora en su calidad de vida, acudiendo a la consulta de digestivo para revisión cada 6 meses.

	INGRESO (días)							AMBULATORIO (mes tras alta)					
	1	2	5	12	13	15	19	0	3	4	6	9	11
Ciprofloxacino 400 mg/12 h iv.													
Metronidazol 500 mg/8 h iv.													
Metilprednisolona 60 mg/24 h													
Sulpiride 100 mg/12 h iv.													
Nutrición enteral SNG													
Omeprazol 20 mg/24 h vo.													
Lorazepam 1mg/24 h vo.													
Ciprofloxacino 500 mg/12 h vo.													
Metronidazol 250 mg/12 h vo.													
Sulpiride 100 mg/8 h vo.													
Prednisona 45 mg/24 h vo. (pauta decreciente hasta mantener 5 mg/24 h)													
Mesalazina 400 mg/8 h vo.													...
Pantoprazol 20 mg/24 h vo.													...
Azatioprina 50 mg/12 h													...
Lormetazepam 1mg/24 h													...
Bromuro Otilonio 40 mg/12 h													...
Sulfato de hierro 525 mg/24 h													...
Infliximab 5 mg/kg (0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas													...
Nutrición enteral por SNG													
Nutrición enteral vo.													
Dieta líquida (sin lácteos)													...
Dieta astringente													
Dieta pobre en residuos													...

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) son dos patologías diferentes que están englobadas dentro de una entidad denominada Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Entre ambas comparten ciertos rasgos clínicos, evolutivos y patógenos; diferenciándose en la localización (recto y sigma con extensión proximal hasta colon en CU y todo el intestino en EC), las características de afectación (continua y superficial en CU y parcheada y transmural en EC), así como en algunos síntomas como la diarrea sanguinolenta o la inflamación de la mucosa propias de la CU. El caso que nos ocupa fue diagnosticado como Enfermedad de Crohn ileocólica, terminal y fistulizante.

Esta clasificación, junto con otros factores como la actividad de la enfermedad tras tratamiento con corticoides, malabsorción, estructuras fibróticas, etc, pueden indicarnos la severidad de la misma, ayudando en la toma de decisiones en el manejo del tratamiento farmacológico y quirúrgico de la Enfermedad de Crohn.

La Enfermedad de Crohn está distribuida por todo el mundo con un claro predominio en países industrializados, sobre todo en Europa del norte y en Norteamérica. La incidencia en España se sitúa en un 5.5/100.000, con una prevalencia de 60-120/100.000[1]. No existe predominio significativo de sexo y sí de la edad, ya que la enfermedad suele iniciarse entre los 15 y 35 años.

El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente, ya sea minimizando o evitando los síntomas, de manera que no le impidan una adaptación sociolaboral satisfactoria, y proporcionándole independencia de su médico y enfermedad.

Tratamiento de la EC fistulizante

La terapia antibiótica temprana está apoyada por las recomendaciones de GETECCU 2001[3], y por la guía de práctica clínica de la *British Society of Gastroenterology* para el manejo de la EII[2], en concreto metronidazol 400 mg tres veces al día se recomienda con un grado de evidencia A y ciprofloxacino 500 mg dos veces al día con un grado evidencia B. De acuerdo con estas recomendaciones, nuestra paciente recibió terapia antibiótica con ciprofloxacino y metronidazol iv. durante diez días, que posteriormente se pasó a vo. La asociación de antibioterapia (metronidazol, ciprofloxacino) de forma temprana se fundamenta en la falta de respuesta al tratamiento esteroide que presenta la enfermedad fistulizante[3].

En una revisión publicada en 2004[5], se apoya el uso de metronidazol en EC fistulizante, basándose en que es el antibiótico que ha sido evaluado en mayor número de ensayos clínicos, aunque parece necesario el mantenimiento de la terapia debido a una alta tasa de recurrencias al cese del mismo. Sin embargo, esta revisión considera que el uso de ciprofloxacino está apoyado en ensayos con un escaso número de pacientes, al igual que con metronidazol, hay un alto porcentaje de recurrencias. La combinación de ambos se ha examinado en un estudio de 14 pacientes mostrando similares resultados en cuanto a la recurrencia que con la monoterapia antibiótica.

El tratamiento con mesalazina ha demostrado su eficacia en la remisión de la EC grado moderado-severo; pero no existen ensayos clínicos que demuestren su efectividad en EC fistulizante[5]. Sin embargo, la paciente, tras el ingreso, fue tratada con mesalazina 400 mg/8 h.

El uso de esteroides iv. como hidrocortisona (400 mg/24 h) o metilprednisolona (60 mg/24 h) está indicado en pacientes con EC severa (grado B). Aunque los corticoides son potentes antiinflamatorios efectivos para la inducción de la remisión en EC activa, no han mostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad fistulizante, asociándose con aumento de la incidencia de cirugía en dos ensayos clínicos[5]. En nuestro

caso, la paciente sí recibió corticoides (metilprednisolona) desde el comienzo por iv., posteriormente se pasó a prednisona vo. cuyas dosis fueron disminuyendo gradualmente, ya que reducciones bruscas o más rápidas pueden relacionarse con recidivas. El problema que plantea el uso de corticosteroides es que aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con ellos, desarrollarán corticodependencia o corticorrefractariedad, siendo necesario plantearse tratamiento inmunomodulador con fármacos como azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, micofenolato de mofetil, talidomida o infliximab.

Los metabolitos de la purina, azatioprina y 6-mercaptopurina son de los pocos agentes que han demostrado eficacia en EC fistulizante en ensayos clínicos controlados. La dosis de azatioprina no ha sido estandarizada variando según las guías y revisiones bibliográficas entre 1,5 y 3 mg/kg/24 h[2].

En nuestro caso se realizó un análisis de la actividad de la enzima Tiopurina Metil-Transferasa (TPMT) en sangre, mediante HPLC, previa al tratamiento con azatioprina. Esta enzima, implicada en el metabolismo de la azatioprina, presenta varios polimorfismos genéticos cuya expresión se traduce en metabolizadores ultrarrápidos, rápidos y lentos. La administración de azatioprina en individuos metabolizadores lentos puede provocar la aparición de fenómenos de toxicidad grave, de ahí la importancia de la determinación de la actividad enzimática de la TPMT. En nuestro paciente, esta actividad (51 nmol/gHb/h) se ajustaba a los valores de referencia (>20 nmol/gHb/h).

Otros inmunomoduladores utilizados que han demostrado eficacia en EC son el metotrexato, micofenolato de mofetil y otros inmunosupresores como ciclosporina, pero aunque se utilizan, no disponen de ensayos que avalen su uso en la enfermedad fistulizante.

En el caso que nos ocupa, el tratamiento con inmunosupresores (azatioprina 50 mg cada 12 h) fue instaurado tres meses después del diagnóstico inicial, manteniéndose la mesalazina y la terapia antibiótica. Algunas guías[3] recomiendan el uso temprano de inmunosupresores en la EC fistulizante.

En un análisis farmacoeonómico[6], la combinación de azatioprina con metronidazol demostró ser la más coste-efectiva como terapia inicial en el tratamiento EC fistulizante.

En pacientes con EC fistulizante que no responden adecuadamente al tratamiento convencional (incluidos antibióticos y terapia inmunosupresora) está indicado el infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que neutraliza al factor de necrosis tumoral, citoquina implicada en el proceso inflamatorio que caracteriza a la EC. Estudios como el de GETAID[3] demostraron un mayor porcentaje de pacientes que conseguían remisión prescindiendo de esteroides en el grupo de azatioprina/mercaptopurina más infliximab, *Crohn Disease Activity Index* (CDAI) <150, que en el grupo azatioprina/mercaptopurina más placebo, tanto en la semana 12 como en la 24 y 52 (figuras 1 y 2)

Infliximab es el único fármaco que se ha evaluado en el contexto de un ensayo clínico controlado, doble ciego, en el tratamiento de la enfermedad fistulizante. En pacientes con fístulas, la administración de tres dosis de 5 mg/kg iv. en las semanas 0, 2 y 6 consiguió el cierre de fístulas en el 55% de los pacientes y una reducción de las mismas, mayor al 50% en un 68% de los pacientes (figura 3). La media de duración de respuesta es de 12 semanas.

La eficacia de infliximab como terapia de mantenimiento para EC ha sido demostrada en varios estudios, la posología es de 5 mg/kg cada 8 semanas, esta dosis podría incrementarse hasta 10 mg/kg si hay pérdida de respuesta. Aunque existen pocas evidencias en cuanto a la duración de la terapia de mantenimiento con infliximab[7].

En cuanto a las reacciones adversas derivadas del uso de infliximab, existe una alerta de la Agencia Española del Medicamento[8] por

aparición de 28 casos nuevos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab, por lo que antes de iniciar el tratamiento es necesario descartar infección mediante radiografía de tórax y prueba de tuberculina. Existe otra alerta por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en los pacientes tratados con infliximab, como medida de precaución no se aconseja iniciar tratamiento en pacientes con ICC.

En nuestro caso, estas pruebas fueron negativas por lo que se pudo iniciar el tratamiento con infliximab a una dosis de 5 mg/kg, actualmente la paciente continúa con infliximab cada 8 semanas tras 10 meses de tratamiento, refiriendo una disminución en el número de deposiciones diarias, por lo que podemos considerar que existe una respuesta satisfactoria.

Complicaciones

En la fase aguda de la EC es común la aparición de desnutrición con pérdida de peso (aproximadamente el 75% de los pacientes hospitalizados con Enfermedad de Crohn presenten pérdidas de peso), déficit de proteínas, vitaminas y minerales. Las principales causas de desnutrición son: anorexia, incremento de pérdidas intestinales e inflamación sistémica.

La indicación de nutrición enteral para la prevención y mantenimiento de la malnutrición, en la fase aguda y en el mantenimiento de la remisión de la Enfermedad activa de Crohn, está apoyada por las Guidelines de la ESPEN9 para nutrición Enteral en Gastroenterología (Grado evidencia B), describiendo que la malnutrición tiene un impacto negativo en el curso clínico de la enfermedad y la mortalidad. Además se señala que la nutrición enteral mejora considerablemente la calidad de vida del paciente (Grado evidencia C). Otro motivo para implantar el aporte nutricional es que la malnutrición puede acarrear una disminución de la densidad mineral ósea de este tipo de pacientes, aumentado el riesgo de osteopenia y osteomalacia, hecho que se agrava por el uso de corticosteroides.

Nuestra paciente inició aporte nutricional enteral con una dieta normocalórica y normoproteica, ante la dificultad para mantener el peso, la escasa ingesta, poco apetito y el alto número de deposiciones diarias (de 6 a 8). La nutrición enteral fue bien tolerada y se suspendió al iniciar dieta oral, iniciando en ese momento soporte nutricional vo., con una duración prevista de al menos tres meses, con objeto de mejorar su estado nutricional.

Se ha estudiado también el uso de ácido eicosapentanoico del aceite de pescado como terapia adyuvante en EC, pero su uso está limitado por el elevado número de cápsulas que debe tomar el paciente, no estando recomendado su uso como práctica habitual.

Otra de las complicaciones frecuentes de la EC es la obstrucción intestinal, ocurre debido a que la enfermedad tiende a engrosar la pared intestinal con inflamación, edema y cicatrización del tejido, estrechando el paso. En un tránsito intestinal realizado a la paciente se apreciaba estenosis en el tramo de íleon terminal, y algún asa con ulceraciones.

La presencia de diarrea en estos pacientes es muy habitual, el tratamiento de la misma es delicado, ya que su etiología puede deberse a la EII, pero también a infecciones concurrentes, infecciones virales o intolerancia a la lactosa. Nuestra paciente refería diarrea, con múltiples deposiciones al día tanto diurnas como nocturnas, sin productos patológicos.

En caso de necesidad de tratamiento antidiarréico, la loperamida puede administrarse con seguridad en la mayoría de los casos, evitándose en los brotes agudos de la enfermedad ya que pueden precipitar el desarrollo de megacolon tóxico. Pacientes con resección ileal y que presenten diarrea "salina" pueden beneficiarse del uso de la colestiramina o colestipol. En este caso hay que tener especial atención con las posibles interacciones farmacológicas de la coles-

tiramina con fármacos como la warfarina, ya que se reduce la absorción de esta última, estando contraindicada su asociación. Colestiramina también reduce la absorción de otros fármacos como betabloqueantes, diuréticos tipo tiazidas, digoxina, etc, en estos casos se recomienda separar las tomas de ambos, preferentemente adelantando una hora la toma del fármaco en cuestión a la de la colestiramina.

Atención farmacéutica

En el manejo del paciente con EC, existen diversos puntos donde el farmacéutico puede actuar (tabla 2):

1. Seguimiento nutricional y consejos dietéticos, en nuestro caso se recomendó una dieta pobre en residuos, evitando la ingesta de cereales integrales, frutos secos, verduras y frutas, cafeína, grasas saturadas, comidas picantes, bebidas carbonadas, alcohol y tabaco. También es importante recomendar a estos pacientes eliminar de su dieta la leche y los productos que contengan lactosa, ya que pueden provocar diarrea.

2. El farmacéutico además puede intervenir en la detección y resolución de las complicaciones e interacciones (fármaco-nutrición enteral, alimentos-nutrición enteral) que pueden surgir en pacientes con nutrición enteral portadores de sonda nasogástrica.

3. Tratamiento con infliximab: Antes de iniciar dicho tratamiento hay que tener en cuenta algunas consideraciones debido a los efectos adversos que puede producir, lo más frecuente es que aparezcan reacciones relacionadas con la perfusión (cefalea, disnea, urticaria…), trastornos de la piel o infecciones, por lo que es necesario realizar un seguimiento de estos pacientes para detectar estos posibles efectos secundarios. También se ha relacionado su uso con la aparición de enfermedades desmielinizantes, tumores y linfomas, autoanticuerpos, insuficiencia cardiaca, tuberculosis… en estos casos no se recomienda iniciar tratamiento con infliximab.

4. En el caso de nuestra paciente existe un problema de salud no tratado como es la diarrea, ya que refiere varias deposiciones al día y en la historia farmacoterapéutica no aparece ningún medicamento para su tratamiento. Por lo que el farmacéutico podría intervenir proponiendo algún medicamento para dicho problema.

5. Por último, la medicación que necesitan estos pacientes incluye vías de administración tópica, oral e intravenosa. Parte de esta administración la realiza el paciente por sí mismo. El farmacéutico tiene un papel importante en la educación sanitaria de estos pacientes, aconsejando y explicando al paciente y a sus cuidadores los problemas que origina el proceso de esta enfermedad, para evitar en la medida de lo posible la frustración que suele acompañar a estos pacientes. Por lo tanto se debe explicar al paciente el potencial curso de la enfermedad y los cambios de vida necesarios para mejorar su calidad de vida.

	INGRESO	ALTA
1. Seguimiento nutricional	Debido a la pérdida de peso y a la malnutrición que presentaba la paciente, de acuerdo con las recomendaciones, se inició nutrición enteral, con una dieta normocalórica y normoproteica. Posteriormente se inició dieta oral, se recomendó dieta pobre en residuos y sin lactosa.	Consejos dietéticos: dieta pobre en residuos, evitando la ingesta de cereales integrales, frutos secos, verduras y frutas, cafeína, grasas saturadas, comidas picantes, bebidas carbonatadas, alcohol y tabaco.
2. Interacciones (fármaco-alimentos)	La absorción de ciprofloxacino se reduce con la administración concomitante de soluciones orales nutricionales y productos lácteos. Por tanto, deberá administrarse 1 ó 2 h antes o al menos 4 h después de la ingesta. Sulpirida se recomienda administrar con las comidas.	Mesalazina se aconseja tomar con alimentos, para disminuir la irritación gástrica.
3. Tratamiento inmunosupresor y anti-TNF	Infliximab, se ha relacionado su uso con la aparición de enfermedades desmielinizantes, tumores y linfomas, insuficiencia cardiaca, tuberculosis (en nuestro caso se descartó mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina)... en estos casos no se recomienda iniciar el tratamiento. Es necesario realizar un seguimiento a estos pacientes para detectar y tratar los efectos secundarios que puedan aparecer, lo más frecuente es que aparezcan reacciones relacionadas con la perfusión (cefalea, disnea, urticaria...), además de trastornos de la piel o infecciones.	Azatioprina, mediante la monitorización de la actividad de la TPMT, se identifican pacientes con baja actividad de la enzima (mayor riesgo de mielosupresión) y con alta actividad (en los que las dosis estándar son subterapéuticas). En el caso de nuestra paciente la actividad de dicha enzima se encontraba en valores normales. Se debe instruir a los pacientes en comunicar cualquier evidencia de infección, hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de la médula ósea.
4. PRM detectados	La paciente refiere diarrea (varias deposiciones al día) y en la historia farmacoterapéutica no aparece ningún medicamento para su tratamiento. Por lo que el farmacéutico podría intervenir proponiendo algún medicamento para dicho problema no tratado.	
5. Educación sanitaria	El farmacéutico tiene un papel importante en la educación sanitaria de estos pacientes, aconsejando y explicando al paciente y a sus cuidadores los problemas que origina el proceso de esta enfermedad, para evitar en la medida de lo posible la frustración que suele acompañar a estos pacientes, explicando el potencial curso de la enfermedad y los cambios de vida necesarios para mejorar su calidad de vida.	

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

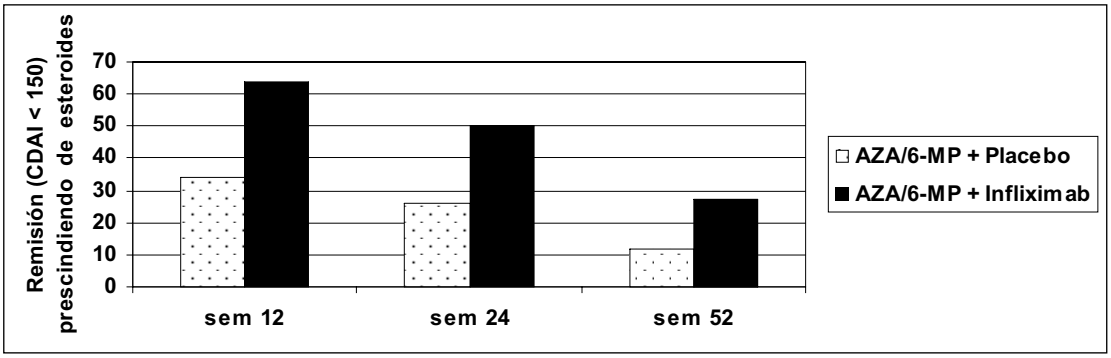


Figura 1. Resultados GETAID. Grupo fracaso a AZA.

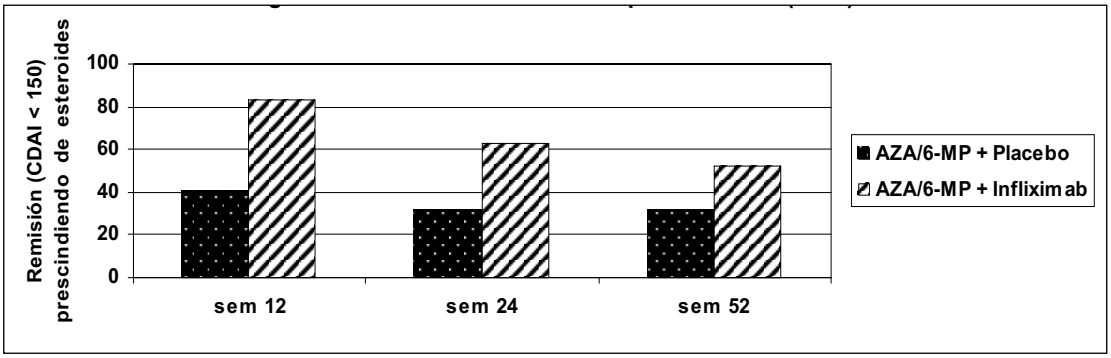


Figura 2. Resultados GETAID. Grupo AZA naive (n=57).

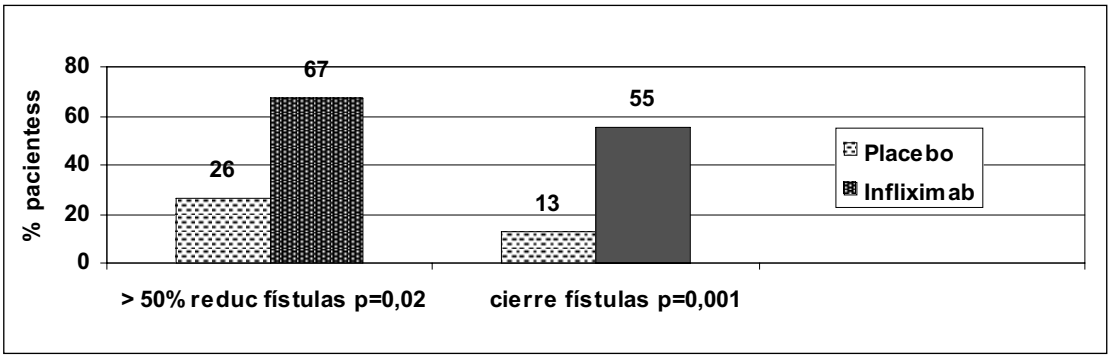


Figura 3. Remisión de enfermedad fistulizante.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. García R. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Guías Clínicas. 2003; 3(12).

2. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004; 53(Suppl V):v1-v16.

3. Domenech E, Esteve-Comas M, Gomollón F *et al*. Recomendaciones para el uso de Infliximab en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001. Gastroenterología y Hepatología. 2002; 25(3):162-9.

4. Lémann M, Mary JY, Duclos B *et al*. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependend Crohn´s disease patients: A randomized placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2006; 130:1054-1061.

5. Thomas A, Judge MD, Gary R *et al*. Treatment of fistulizing Crohn´s disease. Gastroenterol Clin of North Am. 2004; (33):421-54.

6. Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F et al. Cost-utility of initial medical management for Crohn´s disease perianal fistulae. Gastroenterology. 2001; 120:1640-56.

7. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA *et al*. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn´s disease. Neth J Med. 2006; 64 (7):219-29.

8. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab (Remicade®). Diciembre 2000. En *http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/infliximab.htm*. [consultado: febrero de 2007]

9. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F *et al*. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr. 2006; 25:260-74.

Manejo de medicamentos en el acto quirúrgico

Belén Hernández Muniesa y Esther Ramírez Herráiz.
Coordinadora: Mª Carmen Girón Duch.

Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

1. DESCRIPCION

Varón de 61 años de edad en estudio por dolor abdominal y anemia, con obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia en tratamiento farmacológico, no fumador y sin hábito alcohólico. Hace 7 meses, sufre una cardiopatía isquémica de tipo infarto agudo de miocardio (IAM) y un episodio de fibrilación auricular paroxística durante el ingreso, necesitando la colocación de dos stent coronarios. Desde entonces se mantiene asintomático desde el punto de vista cardiovascular. Como tratamiento farmacológico habitual el paciente recibe enalapril, simvastatina, clopidogrel, pantoprazol, sulfato ferroso, atenolol, ácido acetilsalicílico, nitroglicerina oral y diazepam 5 mg por las noches. De la historia clínica se extrae que el paciente es alérgico a propifenazona.

El paciente es sometido a una endoscopia digestiva alta, en la que se visualiza una masa friable en la segunda porción de duodeno proximal de unos 2 cm, que impresiona de ampuloma benigno. Se le cita para cirugía programada, informándole sobre el procedimiento quirúrgico (duodenopancreatectomía cefálica (Whipple) con colecistectomía y resección de la vía biliar), así como sobre el procedimiento anestésico (anestesia general) con epidural para el control del dolor, previo consentimiento del paciente.

Al ingreso, el paciente está consciente, orientado, no presenta dificultad respiratoria, ni dificultad en masticación y deglución, no vómitos, no incontinencia, no edemas ni ascitis. Se muestra ansioso y desinhibido, no refiere dolor y no presenta fiebre.

El día previo a la cirugía, se le realiza un proceso de limpieza de tubo digestivo, se administra enoxaparina 40 mg subcutánea (sc.), y por la noche, 1mg de lorazepam vía oral (vo.) (tabla 1).

En la mañana de la cirugía se coloca un catéter epidural, se toma una vía periférica y se le administra midazolam 2 mg vía intravenosa (iv.). Como consideraciones para el proceso anestésico se tiene en cuenta que es un paciente de 90 kilos de peso y 165 cm de talla, hipertenso en tratamiento, ASA III, (categoría III de riesgo según *American Society of Anesthesiologists),* y que ha sufrido un IAM. Como profilaxis

quirúrgica se administra cefazolina 2g iv. en dosis única y una segunda dosis 4 h más tarde.

Como parte de la anestesia general se emplean los siguientes fármacos:

En la fase de inducción, etomidato 20 mg en bolo, fentanilo 400 µg, succinilcolina 80 mg en bolo, cisatracurio 12 mg (media hora antes de cirugía), así como bupivacaína 5 mg/ml 10 ml en bolo, como anestésico local vía epidural.

En la fase de mantenimiento se utiliza como hipnótico un agente anestésico inhalado (inh.), sevoflurano, a dosis 1-2 veces la concentración mínima alveolar (CMA) y oxígeno/aire a 0,45%. Como analgésico se emplea una infusión continua de bupivacaína 1,25 mg/ml con fentanilo 5 µg/ml a 3 ml/h, y como relajante muscular 4 mg de cisatracurio a los 45 min de iniciada la cirugía y 2 mg posteriormente. El paciente entra en bradicardia por lo que se administra un bolo de atropina 2 mg.

Como profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), en la última fase de la cirugía se emplea ondansetron 4 mg iv.

Durante la intervención para mantener una buena función cardiaca y perfusión tisular se administran 5.500 ml de cristaloides (cloruro sódico 0,9% y ringer lactato así como 1.000 ml de coloides (hidroxietilalmidón) como fluidoterapia, monitorizando saturación de oxígeno, pCO_2, electrocardiograma, pulso (pulsioximetría), presión arterial, temperatura, diuresis y presión venosa central (PVC), a lo largo de todo el procedimiento.

Tras 5 h de cirugía, el paciente ingresa en UCI para el postoperatorio inmediato con los siguientes valores: PA 140/80 mmHg, FC 80 lpm, Sat O_2 100%; caliente, bien prefundido, normocoloreado, bien nutrido e hidratado; somnoliento; auscultación cardiaca y pulmonar normal, pulsos periféricos simétricos, permeables, y sin signos de edemas ni trombosis venosa profunda.

En la valoración del abdomen postcirugía presenta abdomen en íleo.

Como tratamiento del dolor postoperatorio se continúa con la bomba de analgesia epidural iniciada en quirófano (bupivacaina 1,25 mg/ml + fentanilo 5 µg/ml), a dosis continua de 3ml/h y bolos de 5ml en forma de analgesia controlada por paciente (PCA), con dosis máxima de 30 ml a las 4 h, durante tres días. Tras 24 h de vigilancia en UCI y dada su buena evolución, el paciente es dado de alta con abdomen doloroso pero sin signos de peritonismo, drenaje hemático escaso y regular control de dolor con analgesia epidural. Al ingreso en Cirugía General y Digestivo (CGD), y durante el primer día en planta, el paciente presenta hiperpirexia transitoria (37,8 °C) como consecuencia del estrés y respuesta inflamatoria postquirúrgicos. Tras 72 h de dieta absoluta se prescribe nutrición parenteral total (NPT) con aportes de 14 g de nitrógeno, 70 g de lípidos, 250 g de glucosa, aporte basal de electrolitos y un total de 2.015 kcal, adaptados a sus necesidades. 24 h más tarde sufre extravasación de la misma, suspendiéndose y reiniciándose fluidoterapia (glucosalino 3.000 ml + 60 mEq de cloruro potásico). El 3° día postcirugía se prescribe paracetamol 1g/8 h iv. y ketorolaco 30 mg/8 h iv., continuando con el catéter epidural hasta el 4° día postcirugía que se procede a su retirada. El paciente evoluciona favorablemente aunque se queja de dolor en herida quirúrgica, presentando abdomen blando, depresible, algo distendido y peristaltismo positivo. Se inicia tolerancia y se prescribe nutrición enteral oligomérica por sonda nasoyeyunal.

7 días postcirugía, el paciente refiere dolor abdominal súbito hipogástrico intenso y fuerte distensión abdominal. Como valores en la analítica se observa: Hb 9,6 g/dl; leucocitos 9.600 mm^3; TA 80/40 mmHg; FC 86 lpm, por lo que se añade gelafundina 500 ml y SF 0,9% 500 ml (TA 96/55 mmHg y FC 76 lpm). Por persistencia de intenso dolor abdominal y distensión se pide CT de abdomen y nuevo hemograma, reinterviniéndose de urgencia por sangrado postcirugía de whipple.

TRATAMIENTO HABITUAL	DÍA PREVIO CIRUGÍA	DÍA DE LA CIRUGÍA			POSTCIRUGÍA	
		PREQUIRÓFANO	FASE INDUCCIÓN	FASE MANTENIMIENTO	DÍA POSTCIRUGÍA	DÍAS POSTERIORES
Enalapril 20 mg/24 h vo.	Enoxaparina 40 mg sc.	Midazolam 2 mg iv.	Etomidato 20 mg	Sevoflurano	Analgesia epidural (PCA) bupivacaína + fentanilo durante 4 días	Paracetamol 1g/8 h iv. (desde el 3º día postcirugía)
Simvastatina 10 mg/24 h vo.	Lorazepam 1mg vo.	Cefazolina 2 g iv. Cefazolina 2 g 4 h después.	Fentanilo 400 µg iv.	Oxígeno/aire 0,45%		Ketorolaco 30 mg/8 h iv. (desde el 3º dia postcirugía)
Clopidogrel 75 mg/24 h vo.	Atenolol 50 mg/día vo.		Succinilcolina 80 mg iv.	Bupivacaína 1,25 mg/ml + fentanilo 5 µg/ml a 3 ml/h epidural		
Pantoprazol 20 mg/24 h vo.			Cisatracurio 12 mg iv.	Cisatracurio 4 mg iv. Cisatracurio 2 mg iv.		
Sulfato ferroso 525mg/24h vo.			Bupivacaína 50 mg epidural	Atropina 2 mg iv. (por bradicardia puntual)		
Atenolol 50 mg/día vo.				Ondansetrón 4 mg iv. como profilaxis de náuseas y vómitos		
Ácido acetilsalicílico 100 mg/24 h vo.			Ringer lactato y Cloruro sódico 0,9% (5.500 ml)			
Diazepam 5 mg/24 h vo.			Hidroxietilalmidón (1.000 ml)			

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

Un punto clave en la atención farmacéutica al paciente quirúrgico, es realizar un análisis detallado de la medicación previa al ingreso y evaluar los beneficios y complicaciones asociados a su retirada. [i]

El paciente puede estar recibiendo medicamentos, cuya retirada puede producir problemas en el control de su enfermedad subyacente, así como síndrome de retirada en tratamientos de larga duración. Asimismo, se deben evitar todos aquellos fármacos capaces de interaccionar negativamente con los agentes anestésicos o que puedan afectar al procedimiento quirúrgico.

En el caso presentado, el paciente continúa en tratamiento con atenolol, ya que para la mayoría de las indicaciones los ß-bloqueantes no deben ser suspendidos previamente a la cirugía. A su vez, el atenolol ha demostrado su beneficio en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo, cuando se administra en el periodo perioperatorio. Por el contrario, enalapril, clopidogrel y ácido acetilsalicílico fueron suspendidos. El enalapril, 24 h antes, y respecto al clopidogrel y ácido acetilsalicílico, el paciente ya había dejado de tomarlos previo al ingreso, sin constar en la historia clínica el número exacto de días. En estos se recomienda su retirada 5-7 días antes, tiempo necesario para recuperar el 70% de la función plaquetaria[1].

En cuanto a las heparinas de bajo peso molecular, es imprescindible separar su última administración por lo menos 12 h de la inserción del catéter epidural, para evitar la formación de hematomas en el canal vertebral. La misma precaución ha de tenerse en su retirada. Una vez implantado el catéter, es preciso esperar al menos dos h para la administración de una nueva dosis.

El impacto del farmacéutico en este periodo incluye la obtención de una historia farmacoterapéutica completa. La información recogida debe ser complementaria a la registrada por el facultativo especialista y personal de enfermería. Para evitar errores en esta etapa, pedir al paciente que traiga su medicación habitual puede ayudar a aclarar la información aportada por el mismo, que previo a la cirugía, suele mostrarse ansioso y confuso.

Con el fin de disminuir la ansiedad y facilitar el proceso anestésico, se recomienda la administración de premedicación, siendo común la utilización de benzodiazepinas por su amplio índice terapéutico, baja incidencia de depresión cardio-respiratoria y alteraciones vegetativas, así como buena relación coste-efectividad. En el caso presentado se emplea midazolam 2mg iv., benzodiazepina de potencia moderada y duración de acción corta. Previo al proceso anestésico en sí mismo, se pueden administrar otros fármacos como: analgésicos, si el paciente presenta dolor previo a la cirugía, antieméticos profilácticos, antiácidos en pacientes con riesgo de aspiración, y antimicrobianos como profilácticos.

La profilaxis antibiótica perioperatoria (PAP) es un proceso de probada eficacia en la prevención y control de la infección nosocomial, que consiste en la utilización adecuada de antimicrobianos preoperatorios con el fin de reducir la incidencia de infecciones postoperatorias. De acuerdo con el grado de contaminación bacteriana y con el riesgo posterior de infección, los procedimientos quirúrgicos se clasifican en: cirugía limpia, limpia-contaminada, contaminada y sucia. La duodenopancreatectomía se clasifica como proceso limpio-contaminado, considerándose apropiado y coste-efectivo el uso de cefazolina. La administración del antimicrobiano debe realizarse siempre dentro de un periodo de 2 h antes del inicio de la cirugía, siendo el momento más recomendable el previo a la incisión quirúrgica (coincidiendo con la inducción anestésica), y a dosis elevadas (cefa-

zolina 2 g). La duración óptima se desconoce aunque siempre que sea posible debe limitarse a una única dosis de fármaco, y en caso de intervenciones de larga duración o duración superior a la esperada, está indicada una segunda dosis en un intervalo de tiempo respecto a la primera no superior a 2 veces la semivida del fármaco[2].

La *American Society of Anesthesiologists* (ASA) clasifica a los pacientes sometidos a un proceso anestésico, según su riesgo inherente, en 5 categorías. El caso presentado se incluye en la categoría ASA III, que implica pacientes con enfermedad severa que limita su actividad pero no incapacita.

Existen tres técnicas anestésicas: anestesia loco-regional, sedación y la anestesia general, que produce depresión reversible del SNC dando lugar a pérdida de repuesta fisiológica y percepción de todo estímulo externo[3]. Esta última puede ser de dos tipos: exclusivamente iv. (Tiv.A), o bien como en el caso presentado, combinada con gases anestésicos, siendo su objetivo lograr sedación, pérdida de memoria y analgesia efectiva con pérdida de sensación dolorosa, condición óptima para dar paso al procedimiento quirúrgico.

En la práctica anestésica son tres los principios básicos: hipnosis, analgesia y relajación muscular, así como existen tres fases: inducción, mantenimiento y fin.

En la fase de inducción se utilizan anestésicos iv. hipnóticos como etomidato, midazolam, propofol, tiopental, ketamina y agonistas opioides. Los cuatro primeros actúan inhibiendo el GABA a nivel de SNC, la ketamina, antagonizando el efecto excitatorio de neurotransmisores NMDA, y los agonistas opiodes estimulando los receptores opioides. El anestésico iv. ideal es aquel con inicio de acción y aclaramiento rápidos, facilitando así el control del estado anestésico. Propofol es el anestésico más ampliamente utilizado en esta fase por su elevada lipofilia, rápida distribución al SNC e inicio de acción, así como aclaramiento hepático y extrahepático elevado.[3] Sin embargo, en el caso presentado se emplea etomidato que produce menor repercusión hemodinámica, siendo adecuado en pacientes cardiópatas.

En la fase de mantenimiento el planteamiento es diferente. El uso de anestésicos inh. respecto a los inh. permite un mayor control de la profundidad de la anestesia, ya que existen dispositivos sofisticados disponibles para monitorizar la concentración de los mismos.[3]

Se emplea un circuito cerrado de bajo flujo que permite que el aire espirado por el paciente sea vuelto a inspirar por el mismo. Previamente el aire espirado pasa por un filtro que elimina el anhídrido carbónico enriqueciéndose con una pequeña cantidad de gas anestésico y de oxígeno. Este sistema es más económico y permite reducir a su vez la exposición del personal sanitario a los gases anestésicos.

Desflurano, isoflurano y sevoflurano son los anestésicos inh. más empleados. La elección del anestésico depende de las características y factores de riesgo del paciente como: insuficiencia hepática, renal, edad, peso, función cardiaca y respiratoria, de la duración de la intervención, y del tipo de procedimiento, ya que existen diferencias en cuanto a potencia, efectos adversos y coste. Todos están indicados tanto en la fase de inducción, cuando no está disponible la vía iv., como en la de mantenimiento. En esta última se acepta una concentración mínima alveolar (CMA) de 1,3%, necesaria para prevenir cualquier movimiento en el 95% de los pacientes[4].

En el caso presentado se empleó sevoflurano, por su eficacia, perfil de efectos adversos, su menor capacidad de producir efectos sobre la función cardiaca, su comienzo de acción rápido y corta duración[4].

Entre los efectos adversos de los anestésicos inhalados destacan: hepatotoxicidad, neurotoxicidad, náuseas y vómitos.

La hepatotoxicidad está relacionada con el

grado de metabolismo y puede manifestarse de forma severa como hepatitis fatal. Hay algunos factores predisponentes como tiempo de exposición, obesidad, género masculino e intervalos cortos entre exposición. Particularmente el halotano es el anestésico con mayor tasa de hepatotoxicidad (1/35.000). El sevoflurano, aunque tiene un metabolismo más extendido que enflurano y desflurano, no tiene metabolito activo, presentando por ello un menor riesgo de hepatotoxicidad.

Las náuseas y vómitos postoperatorios se limitan normalmente a las dos primeras horas tras la cirugía y se presentan con una frecuencia media de 25%, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Todos ellos producen depresión respiratoria dosis dependiente, aunque desflurano es el agente que produce una mayor irritación y malestar.

También pueden tener efectos sobre la función cardiaca, siendo sevoflurano, isoflurano y desflurano los que presentan menor potencial para producir arritmias cardiacas.

Entre otras toxicidades cabe destacar la hipertermia maligna, siendo el halotano el de mayor potencial de riesgo, así como la agitación postanestésica (agitación, *delirium*), más común en niños y con una tasa de incidencia para desflurano y sevoflurano mayor que para halotano.

Otro grupo de fármacos empleados durante el proceso quirúrgico son los bloqueantes neuromusculares. Estos se utilizan como adyuvantes para facilitar la intubación traqueal y la cirugía. Existen dos grupos según su mecanismo de acción: despolarizantes y no despolarizantes. Como despolarizantes, la succinilcolina produce un bloqueo neuromuscular profundo, afectando a todos los músculos incluidos los de las cuerdas vocales, presenta una duración de acción ultra-corta (2 min de vida media), y produce numerosos efectos adversos como alteraciones cardiovasculares, hipercalemia, mioglobinemia, aumento de la presión intracraneal, gástrica e intraocular, y mialgias. En la práctica clínica y pese a sus efectos adversos, gracias a su corta duración de acción se emplea para facilitar la intubación endotraqueal[5].

Con el fin de conseguir un bloqueo más prolongado, tanto en la fase de inducción como de mantenimiento se utilizan los bloqueantes musculares no despolarizantes. A este grupo pertenecen el atracurio, cisatracurio, mivacurio, pancuronio, rocuronio y vecuronio. El cisatracurio es uno de los 10 isómeros del atracurio, más potente, con un comienzo de acción más prolongado y con menos reacciones derivadas de la liberación de histamina[5].

Otro aspecto a considerar en el manejo perioperatorio del paciente, es la administración de fluidos para prevenir la deshidratación, mantener un volumen circulatorio efectivo y prevenir la perfusión inadecuada a los tejidos[6]. Además, en los pacientes sometidos a cirugía y a un proceso de limpieza digestiva previo sin reemplazo de fluidos, el déficit de los mismos se ve aumentado, dependiendo el volumen empleado, de la presión venosa central (PVC), diuresis y de las pérdidas insensibles.

En el postoperatorio, el paciente orinó poco (650 ml), debido a que la cirugía estimula la producción de hormona antidiurética y a que los líquidos quedan retenidos en el lugar del trauma por la cirugía. Normalmente, al segundo-tercer día postcirugía estos concentraciones caen, y los líquidos retenidos vuelven a la circulación general.

Los 5 litros entre cristaloides y coloides que el paciente recibió en quirófano, se emplearon para compensar tanto la pérdida de sangre y de fluidos como las pérdidas insensibles de agua. La elección de un tipo u otro de fluidos depende de sus propiedades biológicas y fisicoquímicas. Sin embargo, hay pocos estudios a gran escala que marquen diferencias en los efectos producidos en el paciente.

Los cristaloides, aportan iones inorgánicos y moléculas orgánicas disueltas en agua. El so-

luto puede ser glucosa o cloruro sódico dando lugar a soluciones isotónicas, hipertónicas o hipotónicas con respecto al plasma[6].

Los coloides se clasifican en coloides semisintéticos (gelatinas, dextranos e hidroxietilalmidón) y derivados naturales del plasma (albúmina humana, plasma congelado fresco y solución de inmunoglobulinas). Su papel es reducir la viscosidad de la sangre por hemodilución, mejorando con ello los parámetros hemodinámicos y cardiovasculares. En la práctica clínica, ante la ausencia de una guía clara en la literatura disponible, se emplea como fluidoterapia una combinación de ambos tipos de soluciones. La evidencia sugiere que la resucitación con coloides presenta menor riesgo de edema y como consecuencia menor frecuencia de náuseas, vómitos y dolor postoperatorio, así como una mejor calidad en la recuperación postoperatoria[6].

En el postoperatorio, el objetivo fundamental de la fluidoterapia es mantener la diuresis (1-2 litros/24 h), así como reponer las pérdidas insensibles a través de la piel y de los pulmones (respiración), que se calculan aproximadamente en 1,5 litros/24 h. Los requerimientos medios son de 40 ml/kg de fluidos, 2 mEq/kg de sodio y 1mmol/kg de potasio. Asimismo, habrá que reponer otras pérdidas por aspirado nasogástrico y drenajes.

Respecto al dolor postoperatorio, a pesar del aumento de atención en los últimos años, continúa siendo infratratado.

La analgesia durante la fase de mantenimiento de la anestesia se consigue con infusión epidural de bupivacaina + fentanilo que se mantiene en el postoperatorio. A pesar de que el paciente esté inconsciente, tanto la incisión quirúrgica como la manipulación producen dolor que puede inducir respuestas indeseables, como aumento de la frecuencia cardiaca. Además, la administración de un potente analgésico evita que tenga que utilizarse una dosis excesiva de gas anestésico.

El postoperatorio de una duodenopancreatectomía es previsiblemente doloroso por lo que se indica continuar con la analgesia epidural iniciada en quirófano, siendo ésta la única capaz de bloquear las raíces sensitivas y solo mínimamente las motoras. La mezcla analgésica supone la asociación de un anestésico local y un opioide, potenciándose los efectos analgésicos y reduciéndose la dosis total necesaria de cada uno de ellos para disminuir así sus efectos secundarios.

La evidencia disponible pone de manifiesto que la analgesia epidural proporciona una mejor analgesia postoperatoria que la administración parenteral de opioides ($p < 0{,}001$), con menores complicaciones de náuseas, vómitos y prurito[7]. Además, la analgesia controlada por paciente (PCA) presenta como ventaja su precisión y conveniencia, ya que el paciente determina cuando requiere tratar su dolor.

Por otro lado, los efectos adversos de la analgesia epidural se pueden minimizar con una estrecha vigilancia del paciente. El farmacéutico puede informar sobre los más frecuentes como: prurito, causado por la liberación de histamina, depresión respiratoria, aunque es poco frecuente y puede ser revertida con naloxona, retención urinaria, hipotensión, disminución de la motilidad gastrointestinal, así como de otros más serios y menos frecuentes como el riesgo de parálisis durante la inserción del catéter.

De forma conjunta a la infusión de analgesia epidural, es necesaria la adición de medicación de rescate, generalmente combinaciones de un AINEs con paracetamol o tramadol.

Aunque el uso de paracetamol es extremadamente común por su acción analgésica y no afectar a la función plaquetaria ni producir efectos adversos gastrointestinales, el límite de dosis recomendado (4 g) a menudo es pasado por alto[8].

Los AINEs son efectivos y sus beneficios son particularmente notables cuando se emplean en combinación con opioides, permitiendo dismi-

nuir su dosis y efectos adversos. Su uso puede verse limitado por sus efectos adversos, siendo los más comunes los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos y sangrado). Ketorolaco, empleado en este caso, presenta una frecuencia de hemorragia intestinal baja pero su riesgo se ve incrementado cuando se emplea en pacientes ancianos con historia de hemorragia gastrointestinal y cuando se utilizan dosis diarias por encima de los 120 mg más de 5 días. Sin embargo, los AINEs son ampliamente empleados y la evidencia indica que su potencial beneficio clínico supera el riesgo de sangrado postoperatorio[8].

Dentro de las complicaciones derivadas del proceso anestésico se encuentran las náuseas y vómitos postoperatorios. Existen una serie de factores dependientes de la anestesia asociados con un mayor riesgo emético como son: la utilización de opioides, el empleo de óxido nitroso durante la anestesia en procedimientos de alto riesgo emético, así como el uso de anestésicos halogenados. También hay dos factores dependientes de la cirugía que pueden influir en el riesgo de NVPO como son: su duración, aumentando el riesgo un 60% por cada 30 min, así como el tipo de cirugía, siendo una de las de mayor riesgo, la cirugía abdominal[9].

Existe un arsenal terapéutico para la prevención y tratamiento de las NVPO:

Fenotiazinas como prometacina y proclorperacina; anticolinérgicos como escopolamina; antihistamínicos como dimenhidrinato e hidroxicina; corticoesteroides, administrados en la fase de inducción anestésica a dosis profilácticas de 8-10 mg, aunque estudios recientes señalan que dosis inferiores (2,5-5 mg) son igualmente efectivas; así como benzamidas y antagonistas serotoninérgicos.

Entre las benzamidas destaca la metoclopramida (procinético). Los resultados de un metaanálisis ponen de manifiesto que metoclopramida es tan efectivo como ondansetrón en la prevención de náuseas postoperatorias (59% *vs* 48%, p= 0,125), y que previene los vómitos en el 35% de pacientes respecto al 50% con ondansetrón (p <0,001).

Entre los antagonistas serotoninérgicos se encuentran ondansetrón, granisetrón y dolasetrón aprobados tanto para la prevención como para el tratamiento, siendo las dosis más efectivas: 8 mg iv. y 16 mg vo.

Existen distintos regímenes como: monoterapia (dexametasona, proclorperacina o anti 5-HT_3); doble terapia (normalmente anti 5-HT_3 + dexametasona); y triple terapia (anti 5-HT_3 + dexametasona + droperidol), eligiéndose uno u otro en función de los factores de riesgo que presente el paciente[9].

Pacientes con un solo factor de riesgo no requerirán profilaxis, mientras que en pacientes con dos o más factores de riesgo, o con historia previa de NVPO, sí será necesaria, a la vez que evitar en la medida de lo posible la utilización de óxido nitroso y anestésicos volátiles.

El caso presentado trata un paciente con más de un factor de riesgo, sometido a cirugía abdominal de larga duración bajo anestesia general con sevoflurano, haciéndole candidato a profilaxis, y eligiéndose en este caso ondansetrón.

Aunque según las evidencias disponibles la metoclopramida podría haberse utilizado como antiemético de elección, ésta disminuye la frecuencia cadiaca en mayor medida que ondansetrón siendo la frecuencia de los efectos adversos similar en ambos casos.

En cuanto a estudios que comparan metoclopramida frente a ondansetrón, existe controversia al respecto, ya que los resultados difieren de forma estadísticamente significativa, bien demostrando superioridad de ondansetrón o bien probando igualdad en ambos casos.

Dentro de los antagonistas 5-HT_3 , el ondansetrón es el más coste efectivo, por lo que se eligió este último.

Por último, en el periodo postoperatorio, la influencia del estado nutricional en la morbi-mor-

talidad ha sido documentada en diversos estudios. Reestablecer la ingesta oral tan pronto como sea posible, conseguir un control metabólico adecuado y lograr la movilización temprana del paciente, son aspectos clave en el cuidado postoperatorio del mismo. El objetivo fundamental de un adecuado soporte nutricional en cirugía es prevenir y tratar la desnutrición cuando se esperan periodos prolongados de ayuno y elevado catabolismo[10].

En este caso, el paciente inició nutrición parenteral total y luegon pasó a nutrición enteral, siendo la dieta indicada en casos de amplia resección pancreática, como éste, una dieta normoproteica y oligomérica[10].

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Pass SE, Simpson RW. Discontinuation and reinstitution of medications during the perioperative period. Am J Health Syst Pharm. 2004; 61:899-912.

2. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Mensa J *et al.* Profilaxis con antimicrobianos en cirugía. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002; 20(7):335-40.

3. Eger EI II. Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. Am J Health Syst Pharm. 2004; 61:S3-10.

4. Stachnik J. Inhaled anesthetic agents. Am J Health Syst Pharm. 2006; 63:623-33.

5. Bettelli G. Which muscle relaxants should be used in day surgery and when. Curr Opin Anaesthesiol. 2006; 19:600-6.

6. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Anesth Analg. 2005; 100:1093-106.

7. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ *et al.* Efficacy of postoperative epidural analgesia. A meta-analysis. JAMMA. 2003; 290(18):2455-63.

8. Strassels S, Mc Nicol E, Suleman R. Postoperative pain management: a practical review, part I. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62:1904-16.

9. Wilhelm S, Dehoorne-Smith M, Kale-Pradhan P. Prevention of postoperative nausea and vomiting. Ann Pharmacother. 2007; 41:68-78.

10. Weimann A, Braga M, Harsanvi L *et al.* ESPEN Guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. Clin Nutr. 2006; 25:224-44.

Seguimiento nutricional en paciente ORL

Francisco Javier Barbazán Vázquez y Consuelo Pellicer Franco.
Coordinadora: María del Mar López-Gil Otero.

Complexo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra.

1. DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso de un paciente de 61 años fumador y bebedor con neoplasia de laringe, desnutrido al ingreso, que tras ser laringuectomizado sufre disfagia postquirúrgica por lo que es candidato a recibir soporte nutricional por sonda nasogástrica (SNG). Acude a urgencias con dificultad respiratoria, tos escasa y afonía. En la exploración general se detecta bultoma de gran tamaño en la región lateral izquierda del cuello. Se aprecia síndrome constitucional, con delgadez extrema, acompañada de astenia y anorexia. Como antecedentes de interés, el paciente padece de EPOC asociada al tabaco (fumador de 20 cigarrillos/24 h), bebedor habitual y no refiere alergia a medicamentos.

Se realiza TAC que muestra neoplasia de laringe con adenopatías cervicales bilaterales. La biopsia de fragmento de mucosa laríngea se informa como carcinoma epidermoide avanzado por lo que se realiza una laringuectomía supraglótica con vaciamiento ganglionar bilateral.

Recuperado el peristaltismo se coloca una sonda nasogástrica. Tras comprobar mediante radiología que el extremo distal de la sonda se localiza en estómago, se comienza nutrición enteral (NE) con una fórmula inmunomoduladora. Además, dado el bajo nivel sérico de albúmina (1,9 g/dl) y la presencia de edemas, se decidió administrar albúmina en perfusión intravenosa (iv.) durante 3 días.

El paciente es valorado por la unidad de nutrición de nuestro hospital mediante valoración global subjetiva (VGS), resultando en la categoría C o con desnutrición severa (figura 1). Además se hace constar que es fumador y bebedor importante y que vive solo en su domicilio, con un sustento basado en la economía rural. Se realizan medidas antropométricas basales (al inicio del soporte nutricional): peso actual =38 kg, peso habitual =54 kg, pliegue tricipital =5 mm, circunferencia del brazo =250 mm; parámetros bioquímicos basales: albúmina =1,9 g/dl (3,5-5), proteínas totales =3,5 g/dl (6,5-8,5) y marcador inmunológico: linfocitos =1,2 % (24-44).

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA					
A	HISTORIA				
	1. Cambios de peso – Pérdida en los últimos 6 meses: Peso actual ..... Kg peso habitual ..... Peso perdido ..... kg % pérdida de peso: <5 % 5 – 10% >10 %				
	Cambios en las 2 últimas semanas: Aumento de peso ☐ Sin cambios ☐ Pérdida de peso ☐				
	2. Cambios en la ingesta dietética (comparado con la ingesta normal) – Sin cambios ☐ – Cambios ☐ Duración ..... Semanas Tipos: ☐ Ayuno ☐ Líquidos hipocalóricos ☐ Dieta líquida completa ☐ Dieta sólida insuficiente ☐				
	3. Síntomas gastrointestinales (> 2 semanas de duración) Ninguno ☐ Náuseas ☐ Vómitos ☐ Diarrea ☐ Anorexia ☐ 4. Capacidad funcional – Sin disfunción (capacidad total) ☐ – Disfunción ☐ Duración ..... Semanas Tipos: Trabajo Reducido ☐ Ambulatoria sin trabajo ☐ Encamado ☐ 5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales – Diagnóstico primario (específico)..... – Requerimientos metabólicos (estrés) Sin estrés ☐ Estrés bajo ☐ Estrés moderado ☐ Estrés alto ☐				
B	EXAMEN FÍSICO	Normal (0)	Déficit ligero (1)	Déficit moderado (2)	Déficit severo (3)
	Pérdida de grasa subcutánea (triceps, torax)				
	Pérdida de masa muscular (cuádriceps, deltoides)				
	Edema maleolar				
	Edema sacro				
	Ascitis				
C	VALORACIÓN (seleccionar uno) No se establece un método numérico para la evaluación este test. Se valora en A, B o C según la predominancia de síntomas con especial atención a las siguientes variables: pérdida de peso, cambios en la ingesta habitual, pérdida de tejido subcutáneo y pérdida de masa muscular. A = Bien nutrido				
	B = 5–10% pérdida de peso en las últimas semanas Reducción de la ingesta en la últimas semanas Pérdida de tejido subcutáneo				
	C = Malnutrición severa >10% severa pérdida de peso Severa pérdida de masa muscular y tejido subcutáneo Edema				
Detsky, AS et al. What is subjective global assessment of nutricional status? JPEN. 1987:(11)8-13.					

Figura 1. Tomado de: Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos. Página 45.
© Novartis Consumer Health S.A. - 2004 Depósito legal: M-2677-2004. ISBN: 84-95076-41-1.

Además se calculan parámetros de desnutrición como: porcentaje de pérdida de peso (30% en 6 meses) e índice de masa corporal (IMC) (15,8 kg/m^2). Con estos resultados se cataloga al paciente en desnutrición tipo mixto (calórico-proteica) en grado severo. Se calculan sus necesidades calóricas mediante la ecuación Harris-Benedict corregida por los coeficientes de actividad y de estrés metabólico, dando un valor entre 1.300 – 1.500 kcal/24 h.

Se inicia nutrición inmunomoduladora (tabla 1), siguiendo una pauta progresiva en infusión continua con nutribomba, que se inicia con 500 ml a 20 ml/h, manteniendo 2.000 ml de suero glucosalino con potasio. Al día siguiente se pasa a 750 ml de nutrición a 32 ml/h, con 1.500 ml de sueroterapia, y así progresivamente hasta alcanzar 1.500 ml NE más 500 ml de agua y retirada de sueroterapia.

Dada la buena tolerancia de la NE, a los cinco días se cambia a 2.000 ml de una fórmula normocalórica, normoproteica con fibra, repartida en 4 tomas de 500 ml administradas en aproximadamente hora y media y además 1.000 ml de agua al día (incluye agua de lavados de sonda y administración de fármacos).

A los dos días de haber comenzado con fibra el paciente sufre episodios de diarrea, pudiendo ser su causa la propia fibra o el anti-histamínico H2 (ranitidina). Se suspende la ranitidina y se cambia por fórmula magistral de omeprazol, elaborada por el servicio de farmacia (SF). También se adoptan otras medidas para controlar la diarrea: se cambia la NE a una dieta sin fibra en 4 tomas de 500 cc a pasar en 2 h, y en caso de que se repita la diarrea con más de 3 deposiciones al día se volvería a una infusión continua lenta por bomba. La diarrea se resuelve satisfactoriamente y se reintroduce la formulación con fibra en la misma pauta.

Se administra su medicación por la SNG y el servicio de farmacia interviene realizando recomendaciones de administración y suministrando formulaciones adecuadas para vía nasogástrica. La unidad de nutrición reevalúa semanalmente al paciente: control de peso, analítica completa de sangre y orina de 24 h. Tras 17 días de inicio del soporte nutricional, recupera niveles normales de albúmina (3,5 g/dl), proteínas totales (7 g/dl), pre-albúmina (23 mg/dl) y linfocitos (29%). Se calcula balance nitrogenado resultando positivo. Consigue ganar lentamente algo de peso (40 kg), sin embargo su estancia hospitalaria se alarga por una fístula cervical postquirúrgica que no cierra. En el momento de finalizar este artículo, el paciente continúa ingresado evolucionando favorablemente.

FÁRMACO DOSIS / PAUTA / VÍA	DÍAS	INDICACIÓN	SEGUIMIENTO
Hierro 20 mg/48 h/iv.	4	Hb = 8,4 g/l	Protocolo hierro iv. Recupera niveles normales.
Albúmina 20%/8 h/iv.	11	Alb = 1,9 g/dl	Recupera niveles normales.
Clindamicina 600 mg/6 h/iv.	20	Fístula faringo-cutánea de alto débito.	Cobertura antibiótica de microorganismos frecuentes en laringe y faringe. Resuelve.
Amoxi/clavulánico 1g/8 h/iv.	16		
Tobramicina 100 mg/12 h/iv.	5		
Amoxi/clavulánico 1 g/8 h/iv.	6	Infección pulmonar.	Cobertura antibiótica de posible neumonía por aspiración.
Ciproflox. 400 mg/12 h/iv.	6		

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACO DOSIS / PAUTA / VÍA	DÍAS	INDICACIÓN	SEGUIMIENTO
Amoxi/Clavulánico 875/125 mg/8 h/iv.	5	Infección pulmonar	Terapia secuencial. Se recomienda cambio de quinolona para mejorar absorción.
Ciproflox. 500 mg/12 h/iv.	1		
Oflox. 400 mg/12 h/iv.	4		
Omeprazol 40 mg/24 h/iv.	9	Protector gástrico	
Ranitidina 300 mg/24 h/iv.	2		Se suspende (posible causa de diarrea).
Omeprazol.susp. 2 mg/ml 10 ml/24 h/iv.	Continúa		Formulación magistral
Loperamida 2 mg/ si precisa/iv.	5	Diarrea	Resuelve
Acetilcisteína 600 mg/24 h/iv.	Continúa	Mucolítico	Comprimido efervescente.
Alprazolam 0,25 mg/12 h/iv.	36	Ansiolítico	Se recomienda administración sublingual.
Tiaprida 100 mg/12 h/iv.	35	Deprivación alcohólica	Elaboración de jeringa por SF.
Lorazepam 1 mg/24 h/iv.	Continúa	Hipnótico	Elaboración de jeringa por SF.
Loratadina 10 mg/24 h/iv.	11	Antihistamínico sistémico	Dispensación en jarabe.

Tabla 1. Historia faramcoterapéutica *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

Valoración nutricional

En este paciente son varios los factores que provocan desnutrición: disminución de los aportes debido a su situación socio-económica, alcoholismo y disfagia, a la vez que aumento de los requerimientos por la neoplasia y posterior cirugía.

A nivel hospitalario es útil realizar una valoración global subjetiva (VGS) como primera aproximación. Es un buen método para pronosticar complicaciones atribuibles a la desnutrición. Consiste en evaluar el estado nutricional revisando la historia clínica, realizando un examen físico y una entrevista, para detectar presencia de debilidad muscular y edemas, cambios en el peso y en la ingesta dietética, presencia de síntomas gastrointestinales como disfagia, náuseas, diarrea, capacidad funcional y enfermedades concomitantes con riesgo nutricional. En este caso hay un porcentaje de pérdida de peso de 30%, pérdida de tejido adiposo y masa muscular, que enmarcan al paciente en la categoría C (desnutrición severa).

Para valorar de manera objetiva el estado nutricional se utilizan:

Parámetros antropométricos

Pretenden determinar la estructura y composición corporal de un individuo. Los más habituales son:

- peso: peso actual, peso habitual, peso ideal, porcentaje de pérdida de peso, IMC.
- medida de la grasa subcutáneo: pliegue cutáneo tricipital (PCT).
- medida del tejido muscular: circunferencia braquial (CB) y circunferencia muscular del

brazo (CMB), que se obtiene a partir del CB y PCT.

Parámetros bioquímicos

Como marcadores nutricionales.

Los valores en suero de ciertas proteínas (albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligada al retinol) indican síntesis proteica. Disminuyen por reducción de la ingesta (desnutrición), en insuficiencia hepática o en situación de agresión. También disminuyen por aumento de su degradación o pérdida corporal o intercambio de las mismas entre compartimentos corporales (edema). La albúmina (debido a su prolongada vida media y a que se dispone de una gran reserva en el suero) no es válida para determinar el estado de nutrición en cambios agudos. Sin embargo, es buen marcador epidemiológico de morbi-mortalidad. Valores inferiores a 2,1 g/dl sugieren una depleción severa. La pre-albúmina por su menor semivida es capaz de detectar cambios nutricionales agudos.

No existe ningún marcador nutricional ideal, por ello tenemos que valorar al paciente con varios de ellos, pero sí debemos considerar siempre dos marcadores nutricionales con un importante valor pronóstico: pérdida de peso >10% en 6 meses e hipoalbuminemia severa.

Comparando los valores con tablas de referencia catalogamos al paciente por el tipo de nutrición y gravedad. Existen tres tipos de desnutrición: marasmo, déficit calórico caracterizado por ser un proceso crónico y adaptativo con predomino hipocatabólico (como es el caso de la anorexia); *Kwashiorkor*, proceso agudo con hipermetabolismo donde hay un déficit de predominio proteico como es el caso de un paciente en UCI y, finalmente, malnutrición mixta, con características de ambas. El paciente se encuadra en el último caso ya que su desnutrición lleva largos meses de evolución con alimentación deficitaria, neoplasia y sufre agresión quirúrgica.

Plan nutricional. Vía de acceso

Nuestro paciente es candidato a recibir nutrición artificial, por presentar malnutrición severa, dificultad para la deglución y haber sido sometido a cirugía a la vez que no presenta ninguna contraindicación (tabla 2). Se plantea como tipo de soporte nutricional la nutrición enteral, de elección en casos como el que nos ocupa donde se conserva un tracto gastrointestinal funcionante[1]. El aporte de nutrientes en la luz intestinal genera grandes beneficios puesto que el reposo intestinal se asocia a numerosos efectos secundarios, como puede ser la atrofia intestinal, traslocación bacteriana, descenso en la inmunidad local, retraso en la tolerancia al inicio de la alimentación oral, etc

Se coloca (SNG) en detrimento de otras localizaciones, por ser el estómago el lugar de infusión de elección[2]. Presenta el inconveniente de tener, teóricamente, un mayor riesgo de reflujo gastroesofágico que la infusión intestinal. Por otro lado es la vía más fisiológica, tiene acceso sencillo y un reservorio de mayor capacidad.

Cálculo de los requerimientos calóricos

Se calculan las necesidades energéticas mediante la ecuación de Harris-Benedict y se obtiene el gasto energético basal (GEB) teniendo en cuenta el peso, talla y edad del paciente. A este gasto le tenemos que sumar otros gastos energéticos debido a su actividad y estrés metabólico para obtener así el gasto energético total (GET). También podríamos optar por la fórmula por kg peso:

- aumento de peso: 30-35 kcal/kg peso día o 1,5 x GEB.
- mantenimiento: 20-25 kcal/kg peso día o 1,2 –1,3 x GEB.
- depleción de peso: <25 kcal/kg peso día o 1 x GEB.

En nuestro caso se inicia con 1,5 x (GEB =935 kcal): aproximadamente 1.400 kcal.

INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL	
Alteración mecánica de tránsito digestivo	Cirugía ORL, estenosis parcial de tubo digestivo, hiperémesis gravídica
Trastornos de la deglución	ACV, tumor cerebral, enfermedades degenerativas
Trastorno de la digestión y absorción	Síndrome de malabsorción, EII, pancreatitis
Incrementos de necesidades	Sepsis, quemados
Negación al consumo.	Anorexia nerviosa
CONTRAINDICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL	
Fístula digestiva proximal (o sutura quirúrgica a este nivel). Contraindicada la NE por sonda endogástrica, pero puede aplicarse por sonda de yeyunostomía	
Hemorragia digestiva alta. Debe esperarse el final de la hemorragia.	
Vómitos, regurgitaciones. Existe el peligro de la broncoaspiración, principalmente en pacientes con trastornos del estado de consciencia, con trastornos de la deglución o sin fuerza para toser enérgicamente. Se puede intentar a través de una sonda transpilórica.	
Diarreas severas, persistentes. Deberá valorarse cuidadosamente la etiología (para tratamiento) así como la reinstauración de la NE.	
Ileo gastrointestinal o bien oclusión mecánica. Debe resolverse previo a reiniciarse la NE.	

Tabla 2. Indicaciones y contraindicaciones de la nutrición enteral.

Elección del tipo de fórmula

Las fórmulas nutricionales comerciales se pueden clasificar:

Criterio principal: complejidad de las proteínas:

- Proteínas complejas: poliméricas.
- Péptidos y aminoácidos: oligoméricas (peptídicas, monoméricas).

Criterio secundario: concentración proteica:

- Menos del 18% de las kcal totales: normoproteicas.
- Más del 18% de las kcal totales: hiperproteicas.

Criterios accesorios:

- Densidad calórica:
  - Igual o menos de 1-1,2 kcal/ml: normocalóricas.
  - Más de 1,2 kcal/ml: hipercalóricas.
- Fibra: con o sin ella.

Fórmulas especiales: hepatopatía, neuropatía, insuficiencia respiratoria, síndromes hiperglucémicos, pacientes oncológicos, insuficiencia renal.

El paciente recibe dieta inmunomoduladora seguida de dieta estándar con fibra, según la unidad de nutrición. Las fórmulas inmunomoduladoras están enriquecidas con sustratos como arginina, ácidos grasos omega-3 y antioxidantes con capacidad de modular la respuesta inflamatoria e inmunitaria, lo que puede aportar beneficios en pacientes críticos[3], aunque no están exentas de controversia ya que un metaanálisis[4], obtuvo como resultado un beneficio en pacientes tras cirugía pero una mayor mortalidad en pacientes críticos, respecto a una fórmula estándar. La fibra posee distintas propiedades como capacidad de retención de agua y adsorción de moléculas. Según sea o no fermentable, hablamos de fibra soluble e insoluble. Merece especial atención la fibra soluble, la cual es completamente fermentada por la

microflora anaerobia del colon, generando ácidos grasos de cadena corta, que actúan como sustrato energético del epitelio colónico.

La fibra es útil en la prevención de diarrea en el paciente agudo y prevención del estreñimiento en nutrición enteral a largo plazo[5], como se prevé en nuestro paciente.

Implementación del plan nutricional.

Podemos elegir entre dos regímenes de administración: continua o intermitente (tabla 3), en este caso se opta por un régimen continuo para facilitar la tolerancia, y después se pasa a una administración intermitente coincidente con las comidas que es mas fisiológica.

	ADMINISTRACIÓN INTERMITENTE	ADMINISTRACIÓN CONTINUA
Características	Alterna períodos de infusión con reposo.	Pauta continua, 12-24 h.
Indicaciones	Pacientes ambulantes, tracto GI intacto, VG normal.	Nutrición en yeyuno e intolerancia a régimen intermitente.
Ventajas	Fisiológico, sencillo, barato, horario flexible.	Menor incidencia de distensión abdominal, diarrea, RGE.
Inconvenientes	Intolerancia ocasional y elevados residuos gástricos.	Deambulación restringida, mayor costo y tecnología (nutribomba).

Tabla 3. Características de regímenes de infusión de nutrición enteral.

Monitorización del plan nutricional

El seguimiento nutricional del paciente en el tiempo se hace fundamentalmente a través de los parámetros bioquímicos y antropométricos. La analítica solicitada incluye: serie roja, serie blanca, glucosa, triglicéridos, creatinina, urea, iones (con Mg y P), pruebas de función hepática, albúmina, prealbúmina y transferrina. La orina de 24 h, permite calcular el balance nitrogenado (BN), que resulta positivo a los 17 días (lo que indica anabolismo proteico).

CÁLCULO DEL BALANCE NITROGENADO:

BN= N ingerido – N excretado =(proteínas ingeridas /6,25) – (N ureico/24 h + 3)

Pérdida urinaria de N= Urea urimaria/24 h x 0,56

BN día 17

El paciente toma 4 tomas de 500 ml de alimento líquido isotónico con fibra.

El aporte de proteínas es de 4 g/100 ml = 80 g de proteínas/24 h.

BN = (80/6,25) – ((6,7 x 0,56) + 3) = + 6,8

Se consigue una mejoría del estado nutricional, que se evidencia en un ligero aumento de peso, un BN positivo y la recuperación del déficit de proteína visceral (albúmina= 3,5 g/dl).

Complicaciones

La diarrea es la complicación gastrointestinal más frecuente. Es consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos de secreción y reabsorción en el tubo digestivo. La definición de lo que se considera diarrea es controvertida. Una

de las definiciones más aceptada es considerar diarrea como un incremento del contenido líquido y del peso diario de las heces superior o igual a 200 g/24 h, que se acompaña en la mayoría de las veces con aumento de la frecuencia de las deposiciones (más de 3 al día), con urgencia rectal e incontinencia.

Las causas generalmente son múltiples e intervienen varios factores de forma conjunta (tabla 4).

En nuestro paciente la diarrea no provocó distensión abdominal por lo que no fue necesario suspender la dieta. Basta con disminuir la velocidad de infusión en un 50% y si a pesar de esto continúa la diarrea durante 8 horas más hay que cambiar la dieta como ocurrió en nuestro caso.

RELACIONADAS CON FÓRMULA ENTERAL		RELACIONADAS CON LA ADMINISTRACIÓN	
Elevada osmolaridad	Especial importancia en NE duodeno-yeyunal.	Régimen de administración	La administración en régimen continuo provoca menos diarrea en comparación con el aporte intermitente de la dieta.
Contenido en lactosa	Diarrea osmótica en pacientes con déficit de disacaridasas. La mayoría de las dietas comercializadas están exentas de lactosa.	Velocidad de infusión	En casos de nutrición transpilórica, se puede sobrepasar la capacidad absortiva de nutrientes y dar lugar a diarrea.
Contenido en grasa y vitamina A	Desencadena diarrea en pacientes con insuficiencia pancreática, obstrucción biliar u otras patologías condicionantes de malabsorción grasa.	Temperatura de administración	Las dietas refrigeradas pueden producir dolores cólicos y diarreas, sobre todo si pasa directamente al intestino sin pasar por el estómago.
OTRAS CAUSAS			
Causa infecciosa	La sonda puede comportarse como reservorio de gérmenes y producir, diarrea infecciosa, sobrecrecimiento bacteriano e infección por *Clostridium difficile*.	Medicación por sonda	Especialmente antibióticos y los preparados en forma de jarabe. (contienen elevadas cantidades de sorbitol, que puede ser responsable de diarrea).

Tabla 4. Causas de diarrea.

Optimización del tratamiento farmacológico por SNG

La administración de medicamentos a través de SNG precisa en numerosas ocasiones modificar la forma farmacéutica para conseguir una buena absorción y evitar efectos adversos. Se deben considerar los factores que afectan a la tolerancia y absorción del medicamento por vía nasoenteral. Los dividimos en:

– Factores dependientes de la localización de la sonda: pH y osmolaridad del medio gástrico. La mayoría de las formulaciones orales líquidas (jarabes, gotas, soluciones) presentan una osmolaridad muy elevada. Si se administran directamente en el intestino (sonda nasoenteral o yeyunostomía) se puede provocar una diarrea osmótica al no poseer éste la capacidad de dilución del estómago. Si se utilizan estas formulaciones debe conocerse su osmolaridad y si es elevada elaborar una forma extemporánea a partir de las mismas de forma que la osmo-

laridad resultante se encuentre comprendida entre 500 y 600 mOsm/kg.
- Factores dependientes del medicamento: forma farmacéutica, pKa y solubilidad. Solamente la fracción de medicamento no ionizado es la susceptible de ser absorbida.
- Técnica de administración: para evitar obstrucciones e interacciones medicamento-nutriente.

Los consejos generales para la administración de medicamentos a través de sonda enteral se recogen en la tabla 5. En este caso la administración se realiza directamente en el estómago mediante sonda nasogástrica que es la situación más parecida a la administración por vo. Así el estómago ejerce su función fisiológica de disgregación en pequeñas partículas y posterior disolución, por lo que el valor de osmolaridad presenta menor importancia.

Averiguar la localización del extremo distal de la sonda (gástrica o duodenal).
Utilizar preferentemente formas farmacéuticas líquidas (soluciones o suspensiones). Será necesario diluirlas previamente con al menos 60-90 ml de agua si presenta elevada osmolaridad, viscosidad o alto contenido en sorbitol. Valorar la elaboración de formulaciones extemporáneas o sustituir el principio activo por otro.
Seguir las recomendaciones en cuanto a modo de administración respecto a la NE para evitar interacciones fármaco-nutrición. Con algunos medicamentos es necesario interrumpir la dieta antes y después de la administración del medicamento.
Lavar la sonda con 15-30 ml de agua antes y después de la administración de cada fármaco, para evitar incompatibilidades, prevenir la obstrucción de la sonda y asegurar que todo el fármaco es administrado.
Cuando hay que administrar más de un fármaco, administrar cada uno de forma separada. En el caso de formas farmacéuticas líquidas se recomienda administrar primero las formulaciones de menor viscosidad.
No añadir medicación a la bolsa de nutrición enteral.
Lavar la sonda cada 4 h con 15-30 ml de agua.

Tabla 5. Consejos generales para la administración de medicamentos por sonda nasoenteral.

En nuestro hospital existe un programa para centralizar la preparación de mezclas extemporáneas de medicamentos en jeringas monodosis listas para administrar por sonda nasoenteral[6]. El farmacéutico revisa el tratamiento y adecua la forma farmacéutica a la administración por sonda, desaconsejándose aquellas que no deben triturarse (cubierta entérica, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, dobles comprimidos, cápsulas de gelatina blanda con contenido líquido, matrices, sistema OROS®). A nuestro paciente se le realizan jeringas monodosis de tiaprida, ofloxacino, alprazolam, y loratadina a partir de comprimidos de liberación convencional y se hacen recomendaciones para su óptima administración (tabla 6).

Como norma general se recomienda suspender la NE 1 hora antes y 1 hora después de administrar el medicamento, para evitar interacciones medicamento-NE. La biodisponibilidad de la tiaprida se ve incrementada en un 20% por los alimentos, por lo que podría administrarse concomitante con NE.

Se aconseja sustituir ciprofloxacino, inicialmente prescrito, por ofloxacino en base al trabajo de Mueller[7] *et al,* donde encuentran que la absorción de ofloxacino no se afecta por la nutrición enteral, obteniéndose unos niveles plasmáticos adecuados para asegurar su acción antimicrobiana mientras que la biodisponibilidad de ciprofloxacino se ve tan mermada que puede comprometer su actividad antiinfecciosa. Los comprimidos de alprazolam se pueden admi-

nistrar vía sublingual o triturados y disueltos en 10 ml de agua[8].

Loratadina: pulverizar y dispersar los comprimidos en 10 ml de agua y administrar antes de iniciar la NE.

El omeprazol al ser lábil a pH ácido, se comercializa en cápsulas conteniendo gránulos con recubrimiento entérico, por lo que no es posible triturarlos. Tampoco se debe administrar el contenido de las ampollas vo. si no se quiere comprometer su estabilidad y acción farmacológica.

Se formula una suspensión oral de omeprazol 2 mg/ml a partir de pellets, utilizando como vehículo bicarbonato sódico 1 m (8,4%). Es estable 45 días en nevera, protegido de la luz.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Valoración del estado nutricional	Valoración Global Subjetiva. Medidas antropométricas (peso, IMC, pliegue cutáneo tricipital, circunferencia braquial y circunferencia muscular del brazo). Parámetros bioquímicos.	Iniciar soporte nutricional.
Plan nutricional	Valoración de la vía de acceso nutricional. Cálculo de necesidades calóricas: ecuación Harris-Benedict corregida por los coeficientes de actividad y de estrés metabólico. Elección tipo de fórmula y régimen de administración.	Recomendar SNG. Administrar 1.300–1.500 Kcal/24 h. Dieta inmunomoduladora: pauta progresiva en infusión continua mediante nutribomba. Si buena tolerancia pasar a administración intermitente. Cantidad total: 1.500 ml NE. más 500 ml de agua.
Monitorización	Parámetros bioquímicos, antropométricos. Orina de 24 horas: balance nitrogenado.	Recuperar valores normales de albúmina, proteínas totales, prealbúmina y linfocitos. Alcanzar un balance nitrogenado positivo.
Optimización de medicamentos por SNG	Asegurar tolerancia y absorción eficaz del medicamento. Adecuación de la forma farmacéutica.	Fórmula magistral de omeprazol suspensión oral. Sustitución de ciprofloxacino por ofloxacino. Alprazolam por vía sublingual. Recomendaciones para su óptima administración.
Interacciones alimentos-NE	Evitar interacciones medicamento-alimento.	Como norma general suspender la NE 1 h antes y después de administrar el medicamento. La tiaprida incrementa su biodisponibilidad con alimentos (administración concomitante).
Reacciones adversas	Diarrea. Posibles causas: aporte de fibra, antihistamínico H2, velocidad de infusión elevada.	Se suspende ranitidina y se realiza fórmula magistral de omeprazol. Cambio a una dieta sin fibra. Disminuir la velocidad de infusión.

Tabla 6. Plan de atención farmacéutica.

Aspectos farmacoeconómicos

Mediante la preparación de medicamentos en jeringas se promueve la utilización de la vía enteral frente a la vía parenteral, con el ahorro económico que esto supone. Además se logra un mayor grado de satisfacción del paciente ya que se facilita el alta domiciliaria con NE ambulatoria. El ahorro directo que supuso el empleo de formas farmacéuticas orales frente a las parenterales fue de 14 euros al día.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Taskforce: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26 (Suppl):1-138.

2. ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. Seccion VII. Acess for administration of nutrition support. JPEN. 2002; 26(S1):33-41.

3. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE *et al*. DGEM (German Society for Nutritional Medicine); Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. Clin Nutr. 2006; 252:210-23.

4. Heyland DK, Novak F, Drover JW *et al*. Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients?. JAMA. 2001; 286:944-953.

5. ESPEN consensus recommendations (Lisboa, 2004).

6. Piñeiro G, Olivera R, López-Gil M. Administración de medicamentos por sonda en pacientes con nutrición enteral. Centralización en el servicio de farmacia. Nutr Hosp. 1999; 14:170-174.

7. Mueller BA, Brierton DG, Abel SR *et al*. Effect of Enteral Feeding with Ensure on Oral Bioavailabilities of Ofloxacin and Ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemoter. 1994; p2101-5.

8. Piñeiro G, Olivera R, Guindel C. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral mediante sonda. Nutr Hosp. 2006; 21(Supl 4):1-218.

Hepatitis C crónica en trasplante hepático

Covadonga Pérez Menéndez-Conde.
Coordinadora: Teresa Bermejo Vicedo.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 37 años de edad, bebedora moderada, diagnosticada de Hepatitis C crónica genotipo 1a. La paciente realizó tratamiento con interferón 9 años después del diagnóstico, retirándose por intolerancia (pancitopenia). Nuevamente 6 años después recibió tratamiento con interferón más ribavirina durante 4 meses, que se suspendió por falta de respuesta virológica. Un año mas tarde se le realizó biopsia hepática objetivándose Hepatitis C crónica activa con un índice de Knodell de 6 (Rango: 0-22). Siendo un año mas tarde de nuevo tratada, pero esta vez con la forma pegilada de interferón más ribavirina, sin respuesta al tratamiento, por lo que se suspendió el mismo a los tres meses de iniciado. Transcurridos 18 años desde el diagnóstico de la enfermedad la paciente comenzó a desarrollar complicaciones con ascitis, derrame pleural, astenia intensa, así como episodios febriles de origen desconocido. La paciente en ningún momento presentó episodios de encefalopatía ni episodios de hemorragia digestiva. Diez meses después, como consecuencia de la evolución y estadio de la enfermedad (Índice de *Child-Pugh* C-11 y MELD-25), entró en lista de trasplante hepático (TH), siendo ingresada 10 días después para la realización del mismo.

Se realiza el trasplante con técnica estándar sin ningún tipo de complicaciones. Durante su estancia en UVI, la paciente presenta buena evolución clínica y analítica, pasando a planta a los 3 días, con tratamiento inmunosupresor con tacrólimus y metilprednisolona, profilaxis antibiótica con trimetropim/sulfametoxazo, y tratamiento con pantoprazol, furosemida, bromazepam, paracetamol intravenoso (iv.) e insulina rápida.

Durante su ingreso hospitalario post-TH la paciente ha presentado las siguientes complicaciones:

1) Derrame pleural bilateral y edemas maleolares que han ido respondiendo a tratamiento diurético.

2) Rechazo agudo celular de tórpida evolución, con elevación de GGT de hasta 1.043 UI/l (7-30) y bilirrubina de 12,48 mg/dl (0,2-1,2) motivo por el cual se inicia tratamiento con bolos de corticoides durante tres

días. Aunque inicialmente desciende los valores de la GGT y de la bilirrubina, vuelven a ascender 4 días mas tarde, por lo que tras 18 días de tratamiento con tacrólimus (TAC) se decide asociar micofenolato de mofetilo (MMF) para control del rechazo con una dosis inicial de 500 mg/8 h vía oral (vo.) que es aumentada a la semana a 1g/12 h.

3) Hiperglucemia secundaria a tratamiento inmunosupresor (TAC y corticoides) que preciso tratamiento con Insulina.

4) Infección urinaria, a los 16 días post-TH, por *Enterococcus faeccium* y colangitis (19 días post-TH) por *Enterococcus faecalis*. Ambos microorganismos presentaron sensibilidad a vancomicina, por lo que se inició tratamiento con esta durante 10 días a dosis de 500 mg/8 h, ajustando la misma a los 4 días del inicio del tratamiento según la función renal a 500 mg/24 h (creatinina: 2,5 mg/dl).

6) Insuficiencia renal moderada, asociada a nefrotóxicos (TAC y vancomicina).

7) Recidiva virológica por VHC. A los 15 días post-TH se objetiva por PCR virus C+ 3.952.754 copias/ml.

8) Dolor de espalda que fue tratado con metamizol y paracetamol, siendo sustituido este último por tramadol ante la mala respuesta analgésica.

9) Anemización con hemoglobina de 7,7 g/dl (6° día post-TH), precisado la transfusión de 4 concentrados de hematíes.

La paciente es dada de alta al 33° día post-TH, falleciendo 10 meses después de hepatitis colestásica fibrosante por VHC.

La historia farmacoterapéutica y su seguimiento se recogen en la tabla 1.

2. DISCUSIÓN

La paciente padece una hepatitis crónica por virus C, y tras sufrir diversos fracasos terapéuticos con interferón y ribavirina, se decide su ingreso hospitalario para ser sometida a una intervención de TH. El TH está indicado cuando no sea posible utilizar otras medidas terapéuticas o bien que estas hayan fracasado, y siempre y cuando la supervivencia o la calidad de vida sea inferior a la esperable tras el trasplante. La *American Association for the Study of Liver Diseases* recomienda evaluar para trasplante a aquellos pacientes que presenten un claro deterioro de la función hepática (expresado con una puntuación en la clasificación de *Child-Pugh* mayor o igual a 7 o una puntuación del índice MELD mayor o igual a 10) o bien que sufran alguna de estas descompensaciones: ascitis, hemorragia digestiva por varices o encefalopatía hepática[1]. La paciente cumple por lo tanto todos los criterios para ser valorada para TH: estadio de MELD- 25 y *Child-Pugh* igual a C-11, y varios episodios de ascitis por descompensación de la enfermedad refractaria al tratamiento farmacológico.

Seguimiento del paciente desde la cirugía hasta el alta hospitalaria:

Terapia inmunosupresora[2]

La prevención primaria más utilizada en la mayoría de las unidades de TH es la combinación de un inhibidor de la calcineurina (TAC o ciclosporina) con corticoides a dosis de mantenimiento, con o sin tratamiento combinado con inhibidores de la síntesis de purinas (micofenolato de mofetilo o azatioprina). En nuestra paciente el tratamiento inmunosupresor seleccionado inicialmente consistía en la administración simultanea desde el primer día postrasplante de un inhibidor de la calcineurina (ICN): TAC a dosis de 0,15-0,3 mg/kg/24 h (9 mg/24 h), y bajas dosis de corticoides (20 mg/24 h).

DIAS POST-TH			0º	1º	3º	5º	6º	8º	10º
FÁRMACOS	Tacrólimus		8 mg SNG		9 mg vo.		14 mg vo. ↑		
	Metilprednisolona		20 mg iv.					1000 mg iv.	
	Micofenolato mofetilo								
	Ampicilina		2 g/6 h iv.						
	Cefotaxima		2 g/8 h iv.						
	Trimetropim sulfametoxazol			160/800 mg/48 h vo.					
	Vancomicina								
	Cloruro morfico		Si dolor						
	Paracetamol				1 g si dolor iv.				
	Metamizol			2 g/8 h iv.					
	Tramadol					100 mg/8 h iv. si dolor			
	Bromazepam			3 mg vo.					
	Insulina			Según dextroxtis					
	Pantoprazol			40 mg iv.			40 mg vo.		
	Furosemida			40 mg iv.		20 mg iv.	40 mg iv.		
	Lactitol								1 sobre si precisa
MONITORIZACIÓN	C.plasmáticas	Tacrólimus		15,1	11,6	9,4	13	19,9	15,5
VALORES ANALÍTICOS	GGT		39	66	129	276 ↑	555 ↑	1.043↑	1.063↑
	GOT		134	337	65	51 ↑	86 ↑	94 ↑	39 ↓
	GPT		62	371	164	122 ↑	175 ↑	221 ↑	178 ↓
	Bilirrubina		3,4	1,31	1,39	4,9 ↑	7,52↑	12,4↑	6,6 ↓
	Creatinina		0,51	0,91	1,28	0,72	0,96	1,17	1,14
	Glucemias		73	122	143	103	136	108	186

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y seguimiento *(continúa en la página siguiente).*

	DIAS POST-TH		13º	17º	19º	21º	23º	25º	31º	33º
FÁRMACOS	Tacrólimus		19 mg vo. ↑			15 mg vo. ↓	11 mg vo. ↓		10 mg vo. ↓	
	Metilprednisolona		20 mg vo.							
	Micofenolato mofetilo				500 mg/8 h vo.				500 mg/12 h vo. ↓	
	Ampicilina									
	Cefotaxima									
	Trimetropim sulfametoxazol		160/800 mg/48 h vo.							
	Vancomicina			500 mg/8 h iv.			500 mg/24 h vo. ↓			
	Cloruro morfico									
	Paracetamol									
	Metamizol		2 g/8 h iv.							
	Tramadol		100 mg/8 h iv. si dolor							
	Bromazepam		3 mg vo.							
	Insulina		Según dextroxtis							
	Pantoprazol									
	Furosemida		40 mg vo.							
	Lactitol		1 sobre si precisa							
MONITORIZACIÓN	C.plasmáticas	Tacrólimus	14	18,4		17,5	18	11,3	15,9	19,4
VALORES ANALÍTICOS	GGT		1.697 ↑	1.084 ↓	1.063 ↓	975 ↓	1.067 ↑	1.066 ↑	1.709 ↑	1.712
	GOT		53 ↓	70 ↑	57 ↓	62	57	56	50	34
	GPT		216 ↑	151 ↓	135 ↓	119 ↓	116↓	113↓	88 ↓	69
	Bilirrubina		7,5 ↑	9,8 ↑	9,9	8,1 ↓	8,02	8,21	4 ↓	3,7
	Creatinina		0,86	0,86	1,21 ↑	1,96 ↑	2,15 ↑	3,15 ↑	3,52	3,42
	Glucemias		76	115	90	150	90	93	100	91

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y seguimiento *(continuación).*

Los corticoides ejercen una acción antiinflamatoria e inmunosupresora inespecífica. Aunque desempeñan un papel imprescindible en la prevención del rechazo, debido a la gran cantidad de efectos adversos que producen (aumento de la viremia del virus C, hiperglucemias, osteoporosis, hipertensión, etc), se han introducido protocolos que programan su retirada en un plazo postrasplante variable, que oscila entre las primeras semanas y más de un año. Actualmente se están realizando nuevos estudios con el objeto de encontrar nuevas pautas inmunosupresoras que permitan evita su uso por completo.

CN: TAC y ciclosporina, actúan inhibiendo la producción de IL-2 por las células T y constituyen la base del tratamiento de los pacientes con TH. Sus principales efectos tóxicos incluyen la neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hipertensión, hiperglicemia y dislipemias. Aunque los efectos adversos son similares con ambos fármacos, existen algunas diferencias entre ellos, por ejemplo la tasa de diabetes y de alopecia es superior en pacientes tratados con TAC frente a los tratados con ciclosporina, siendo por el contrario mayor la incidencia de hiperplasia gingival, nefrotoxicidad e hirsutismo con ciclosporina. Estas diferencias son las que condicionen la utilización de un ICN o de otro, dependiendo de las características del paciente. En nuestro caso, al tratarse de una mujer joven sin antecedentes diabéticos, el TAC puede representar una mejor alternativa que la ciclosporina, tanto por su menor potencial nefrotóxico como por la menor incidencia de hirsutismo y de hiperplasia gingival.

Rechazo agudo[3]

Al 8º día postrasplante, a pesar de haber recibido un adecuado tratamiento inmunosupresor, la paciente evidencia signos de rechazo agudo con unos valores en sangre de GGT de hasta 1.043 U/l y una bilirrubina de 12,48 mg/dl. Presenta un cuadro de sintomatología muy inespecífico (febrícula, decaimiento, dolor abdominal, etc.) encontrándose previsiblemente en fase de rechazo agudo. Para confirmar el diagnóstico se le realiza una biopsia hepática confirmándose el mismo.

De acuerdo a las guías clínicas, se le administra tratamiento de primera línea del rechazo agudo con bolos de corticoides (250-500 mg/24 h) durante 3 días sucesivos con reducción progresiva hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en 5 días, obteniéndose respuesta con esta pauta en el 75% de los episodios. A pesar de la administración de dosis altas de corticoides (bolos de 1.000 mg), continúa el deterioro de la función hepática (tabla 1).

Según estas guías en el caso de tratarse de un rechazo agudo corticoresistente será necesaria la asociación de otro tratamiento inmunosupresor, generalmente un ICN, o bien la administración de OKT3 previa tramitación de uso compasivo. Es por ello que en nuestra paciente se decide asociar al tratamiento MMF a una dosis inicial de 500 mg/8 h vo. que es aumentada a la semana a 1g/12 h (tabla 1), consiguiendo de esta forma controlar el rechazo.

Recidiva de la hepatitis C

Se estima que la recidiva de la hepatitis VHC ocurre en el 65-95% de los pacientes trasplantados, realizando su diagnostico mediante la detección sérica del ARN del VHC con técnicas de PRC. La recidiva puede producirse al infectarse el injerto en el momento del trasplante con los VHC circulantes, desarrollándose de forma precoz hepatitis aguda, seguida de hepatitis crónica, que en el 25-30% de los pacientes finalizara en cirrosis a los 5 años del TH[4].

Aunque distintos estudios ponen de manifiesto una relación directa entre el tratamiento inmunosupresor y la historia natural de la recidiva por VHC, no existen datos concluyentes sobre las ventajas de utilizar un tratamiento inmunosupresor u otro.

La mejor alternativa terapéutica actual tanto para la profilaxis como el tratamiento de la reci-

diva por VHC en pacientes trasplantados, consiste en la combinación de interferón y ribavirina, existiendo 3 estrategias terapéuticas para hacer frente a las recidivas postrasplante[5,6]:

Tratamiento antiviral pretrasplante. Combinando interferón y ribavirina a fin de eliminar de la circulación sanguínea el VHC en el momento del trasplante y prevenir la infección del injerto. Está especialmente indicada en pacientes clínicamente compensados, o bien en pacientes descompensados pero con un perfil virológico favorable. Aproximadamente en el 20-30% de los pacientes se consigue negativizar el RNA del VHC. Nuestra paciente en el periodo previó al trasplante presentaba una mala situación clínica y una carga viral con 312.500 copias por ml, lo que hizo inviable el tratamiento antiviral pretrasplante, que está especialmente indicado en pacientes clínicamente estables.

Tratamiento postrasplante precoz (entre la semana 2 y 6 postrasplante), a fin de eliminar la infección del injerto por el VHC antes de que cause lesión hepática. La mayoría de los estudios realizados muestran que la respuesta virológica sostenida se obtiene solo en un porcentaje entre el 0 y el 15%.

Tratamiento antiviral postrasplante tardío (a partir de la 6 semana postrasplante). Se inicia el tratamiento cuando ya existe una hepatitis bien establecida en el injerto. Los estudios publicados muestran una respuesta virológica sostenida en el 30% de los pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina. Por lo tanto, ante la situación clínica del paciente, la alternativa terapéutica mas adecuada consistía en la administración del tratamiento antiviral postrasplante tardío, para cuya valoración la paciente fue citada en la consulta de Digestivo tras el alta hospitalaria.

Infección

Es la complicación mas frecuente en el postoperatorio, y puede afectar a más del 80% de los pacientes[7]. En general como consecuencia de los estudios publicados sobre el uso de profilaxis generalizada en el postrasplante, en los que su uso no ha reducido las infecciones bacterianas ni fúngicas, pero existe un aumento de resistencias, la profilaxis generalizada ha dejado paso a la profilaxis selectiva en pacientes de alto riesgo, con la excepción de la profilaxis de la herida quirúrgica y de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*[8].

a) La profilaxis de la herida quirúrgica debe realizarse en el preoperatorio con amoxicilina-clavulánico. Siguiendo las pautas recomendadas en las guías clínicas, la paciente de nuestro caso clínico recibió **profilaxis quirúrgica** preoperatoria con amoxicilina-clavulánico a dosis de 2.000 mg, continuando con ampicilina m´ss cefazolina en los días 1-2 post-TH (tabla 1). Si hubiese sido alérgica a los betalactamicos tendría que ser sustituida la amoxicilina-clavulánico por aztreonam + vancomicina.

b) La profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* se realiza con trimetropim/sulfametoxazol 160/800 mg a días alternos durante 6 meses, siendo este el tratamiento establecido en nuestra paciente.

c) Tratamiento: Si a pesar de la profilaxis, el paciente adquiere una infección, el tratamiento antibiótico se deberá basar en el resultado del antibiograma, pero si no se dispone de él en un plazo de tiempo razonable, debe comenzarse un tratamiento empírico, variable según los patógenos más frecuentes en cada centro.

Durante su ingreso hospitalario la paciente sufrió: una infección de origen urinario y una colangitis, con microorganismos sensibles a vancomicina. La paciente continuó con tratamiento antibiótico con buena evolución clínica hasta completar en total 10 días de tratamiento (tabla 1).

Monitorización del tratamiento inmunosupresor

El objetivo fundamental del tratamiento inmunosupresor debe ser asegurar la tolerancia al órgano trasplantado, minimizando al máximo los efectos secundarios asociados al tratamiento (nefrotoxicidad, infecciones, diabetes, neoplasias *de novo,* recidiva de enfermedad primaria, etc.). Para conseguir este objetivo debemos realizar una monitorización estrecha del tratamiento inmunosupresor.

La paciente fue tratada con TAC y micofenolato de mofetilo:

Tacrólimus:

La dosis recomendada por ov. es de 0,15 mg/kg/24 h y de 0,01-0,03 mg/kg/24 h si iv.; repartida la dosis en dos tomas iguales cada 12 h, en el caso de tratarse de dosis distintas, se administrara la dosis superior en la toma nocturna.

En lo que respecta a la monitorización del TAC, al existir una buena correlación entre C_{min} y AUC, el ajuste posológico se realiza generalmente en función del valor de C_{min} correspondiente a la predosis matinal, recomendándose que los niveles valle se mantengan dentro del rango terapéutico 10-15 ng/ml (sangre total) en las primeras 6 semanas, y de 5-10 ng/ml en los periodos posteriores. En el trasplante hepático existe la peculiaridad de que al metabolizarse el TAC a nivel hepático los niveles de fármaco alcanzados en sangre van a estar condicionados a la evolución del trasplante.

La paciente comenzó el tratamiento con TAC a una dosis inicial de 9 mg/24 h. Se realizaron determinaciones del fármaco todos los días durante la primera semana y cada 2-3 días en las semanas posteriores; reajustándose la dosis de TAC de 9-19 mg en función de los niveles alcanzados en sangre y de los valores de las enzimas hepáticas (figura 1).

Micofenolato de mofetilo

La paciente comenzó con una dosis inicial de MMF de 500 mg/8 h.

Al tratarse generalmente de un fármaco bien tolerado, la monitorización no es una práctica de rutina en los pacientes que reciben tratamiento con micofenolato, a pesar de que diferentes autores lo recomiendan para mejorar su manejo. La gran variabilidad de las dosis alcanzadas en plasma de MMF dependen de diversos factores, entre ellos edad del paciente, medicación concomitante con TAC o ciclosporina, por lo que se recomienda su monitorización. Su monitorización se puede realizar bien mediante el AUC o la C_{min}, siendo lo mas frecuente la utilización de la C_{min}. El rango terapéutico recomendado de C_{min} en el TH depende de la técnica analítica utilizada, siendo entre 1,3-3,5 µg/ml para HPCL y entre 2-5 µg/ml para EMIT.

A pesar de tratarse de una práctica recomendada en las guías clínicas, en nuestra paciente no se monitorizaron los concentraciones plasmáticas de micofenalato; controlándose la dosis de fármaco requerida según los datos analíticos, que bien pueden reflejar la aparición de toxicidad (leucopenia, pancitopenia...) o de rechazo (aumento de las enzimas hepáticas).

A los nueve días del inició de tratamiento con micofenolato de mofetilo, tras un aumento progresivo de los concentraciones plasmáticas de la enzimas hepáticas alcanzando valores de GGT de 1.830 U/l y bilirrubina de 8,21, se decide un aumento en la dosis de micofenato de mofetilo a 1.000 mg/12 h (tabla 1).

Manejo de las complicaciones debidas a los efectos adversos a los fármacos

Insuficiencia renal

Como consecuencia de una infección urinaria por *Enterococcus faeccium,* se inicia tratamiento con vancomicina a dosis de 500 mg/8 h des-

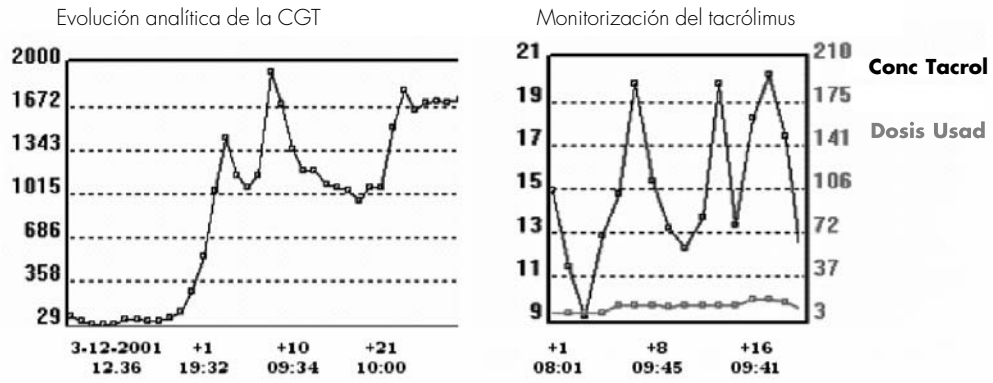


Figura 1. Dosificación del tacrólimus en función de sus niveles alcanzados en sangre y de los valores de la GGT.

encadenándose un deterioro importante de la función renal a partir del 6° día de tratamiento, pasando progresivamente de valores de creatinina de 0,80 mg/dl el día de inició de la vancomicina a 2,15 mg/dl al día +6 de tratamiento antibiótico, alcanzando valores el día +15 de 3,59 mg/dl (tabla 1). Tras el deterioro de la función renal, con un aclaramiento de creatinina entre 25-35 ml/min, se realizó un ajuste en la dosis de vancomicina dejándola a 500 mg/24 h.

La utilización de vancomicina en lugar de otro antibiótico de espectro antimicrobiano similar como es la teicoplanina pudo deberse a la imposibilidad de monitorización de los concentraciones plasmáticas de esta última, dificultando así su ajuste posológico, siendo para ello necesario orientarse simplemente a través de valores bioquímicos y hematológicos. Pese a las recomendaciones recogidas en las guías clínicas sobre la conveniencia de monitorizar los concentraciones plasmáticas con el fin de optimizar la terapia farmacológica reduciendo al mínimo la toxicidad renal, en nuestra paciente no se monitorizaron los concentraciones plasmáticas ajustando la dosis del antibiótico solo a través de los valorares bioquímicos.

El desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC) a los cinco años del trasplante, ocurre entre un 10-20% de los pacientes trasplantados[9]. Esta IRC esta relacionada en gran medida con las dosis acumuladas de ICN, por ello para su recuperación se deberán establecer protocolos de inmunosupresión que permitan eliminar o reducir al mínimo las pautas de los ICN mediante la asociación de otros inmunosupresores.

Al alta hospitalaria los valores de creatinina de la paciente eran de 3,42 mg/dl, es por tanto necesario evitar la administración de cualquier medicación nefrotóxica, teniendo especial cuidado en el tratamiento prescrito en el momento del alta hospitalaria.

Hiperglucemia[10]

La paciente no tenía antecedente de diabetes, pero tras el tratamiento con TAC y corticoides, presentó glucemias de entre 150-200 mg/dl, que fueron controladas con la administración de insulina rápida.

Aunque las hiperglucemias van a ser frecuentes en este grupo de pacientes, donde la recidiva del VHC produce un aumento de los niveles de azúcar en sangre que se ve potenciada por las altas dosis de corticoides y TAC, este efecto suele ser reversible, estabilizándose los valores al reducir la dosis de los inmunosupresores.

Recomendaciones al alta

Cuidados en domicilio

– Seguir una dieta pobre en sal, equilibrada y con un número de calorías adecuado para evitar un aumento importante de peso. Los alimentos deben prepararse a temperaturas elevadas (cocidos o fritos), con el fin de que tengan el menor número posible de gérmenes. Bajo ningún concepto debe tomar pomelo. Es recomendable beber abundantes líquidos.

– Mensualmente debe controlar la tensión arterial y el peso. Los dos primeros meses debe tomarse la temperatura por la mañana y por la tarde, avisando si es superior a 37,5 °C.

– Aunque las enfermedades infecciosas a largo plazo, al mantenerse la inmunosupresión en el nivel mínimo, no supone un motivo de ingreso, deben extremarse las medidas de higiene y evitar las situaciones de riesgo. Durante los dos primeros meses la paciente no debe recibir muchas visitas, teniendo un especial cuidado en evitar a personas mayores y niños que tengan síntomas como fiebre, tos o lesiones de la piel. Las visitas debe ponerse la mascarilla.

Precauciones especiales

– El tratamiento inmunosupresor favorece la aparición de neoplasias tras el trasplante. Este desarrollo de tumores esta asociado con el tipo de piel y con la radiación solar recibida, por lo que será fundamental evitar el contacto con esta. Se recomendará a la paciente que cada vez que salga al sol, se ponga en las partes descubiertas una crema de protección solar total.

Este poder neoplásico puede verse potenciado por la utilización de ciertos productos naturales o medicamentos, siendo necesario revisar con especial cuidado el tratamiento de estos pacientes.

Administración de medicamentos

1) MMFy TAC se administraran en ayunas, dos veces al día, antes del desayuno y antes de la cena.
El uso de inmunosupresores está asociado a efectos secundarios leves y graves. Algunos de estos efectos secundarios son temporales, pudiendo estar relacionados con la dosis del medicamento y se pueden evitar mediante el ajuste de dosis, por lo que es fundamental en el caso de aparecer se los comente a su médico o farmacéutico. Los efectos secundarios son poco frecuentes, informar a la paciente que algunos de los más comunes son el aumento de peso y de la sudoración, acné, hinchazón de la cara y del abdomen, etc. TAC interacciona con todos aquellos fármacos que se metabolizan a nivel del citocromo P-450, será necesario insistir a la paciente que antes de tomar cualquier tipo de medicación distinta de la prescrita debe consultarlo con su médico o farmacéutico.

2) Metilprednisolona debe tomarse por las mañanas junto a alimentos para disminuir la intolerancia gastrointestinal.

3) Furosemida y el cotrimoxazol deben ser administrados en ayunas, aunque pueden tomarse con alimentos en caso de intolerancia gastrointestinal.

Plan de atención farmacéutica

Durante el ingreso hospitalario de la paciente se diseño un plan de atención farmacéutica que viene recogido en la tabla 2.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación para el trasplante hepático del tacrólimus, metilprednisolona y micofenolato de mofetilo.	El micofenolato solo esta autorizado en el TH en asociación con ciclosporina y metilprednisolona por lo que será necesaria su tramitación como uso compasivo.
Profilaxis infecciones	Revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento profiláctico prequirúrgico y frente al *Pneumocystis jiroveci* (Cotrimoxazol 160/800 mg/48 h o 80/400 mg/24 h).	
Efectividad terapia	**Control del rechazo:** vigilar elevación de las enzimas hepáticas: GOT>50 U/l, GPT>40 U/l, GGT>240; Bilirrubina>1,20 mg/dl. **Monitorización farmacológica:** Tacrólimus, Micofenolato de mofetilo y Vancomicina. **Profilaxis Infecciones:** revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento profiláctico prequirúrgico y frente al *Pneumocystis jiroveci*.	Recomendar la administración de bolos de corticoides y en caso de tratarse de un rechazo corticoresistente: asociación de otro inmunosupresor. Recomendar al prescriptor la monitorización del micofenolato y de vancomicina. Profilaxis prequirúrgica: amoxicilina-clavulánico a dosis de 2.000 mg. Para prevenir las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* recomendar la administración de cotrimoxazol 160/800 mg/48 h ó 80/400 mg/24 h.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento antibiótico con vancomicina: 7-10 días.	
Síntoma no tratado	Vigilar que el paciente esta recibiendo una correcta pauta analgésica para el dolor postoperatorio.	Ajuste de la pauta analgésica recomendando cambiar la pauta de paracetamol iv. por tramadol iv., con una pauta de rescate con metamizol.
Dosis	Ajustar la dosis de los inmunosupresores en función de los concentraciones plasmáticas: – Tacrólimus: C_{min} entre 10-15 ng/ml en las 6 primeras semanas y de 5-10 ng/ml en los períodos posteriores. – Micofenolato de mofetilo: C_{min} entre 1,3-3,5 µg/ml para HPCL y entre 2-5 µg/ml para EMIT.	Informar al prescriptor, proponiendo un ajuste de dosis, cuando los concentraciones plasmáticas se encuentre fuera de los rangos establecidos. Se recomienda una monitorización diaria durante la 1° semana y cada 2-3 días en las semanas posteriores.
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina. Si Cr >1,1 mg/dl revisar aquellos fármacos que requieran un ajuste de dosis: – Vancomicina: dosis de 925 mg/24 h (ClCr 60 ml/min), 770 mg/24 h (ClCr 50 ml/min), 465 mg/24 h (ClCr 30 ml/min).	Informar al prescriptor proponiendo un ajuste de dosis.
Interacciones fármacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas. Especial cuidado con aquellos fármacos que se metabolizan a nivel del citocromo P-450 (tacrolimus). – Evitar medicación que potencie la acción nefrotóxica del tacrolimus: IECAs, vancomicina, Inhibidores Cox 2, aciclovir, ciprofloxacino, anfotericina, agentes antiinflamatorios no esteroideos	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica. Valorar un posible cambio en el tratamiento antibiótico.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar signos de nefrotoxicidad (Cr >1,1), diabetes (glucemias >110), alergia (rash cutâneo), alteraciones neurológicas (parestesia, temblores o neuropatia), leucopenia (<4x103/µl).	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa la página siguiente)*.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Administración	Informar sobre la correcta administración: Vancimicina: concentraciones ≤5 mg/ml y velocidades <10 mg/min a lo largo de al menos 60 min en glucosa 5% o ClNa 0,9% micofenolato de mofetilo, tacrólimus, furosemida y el cotrimoxazol: ayunas. Metilprednisolona: por las mañanas junto a alimentos.	Información a enfermería. Información al alta del paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento inmunosupresor.	Información al alta del paciente.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Murria KF, Carither RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatoloty. 2005; 41:1407-32.

2. Gee I; Alexander G. Liver transplantation for hepatitis C virus related liver disease. Postgrad Med J. 2005; 81:765–71.

3. Brown R S. Hepatitis C and liver transplantation. Nature. 2005; 436(7053):973-8.

4. Berenguer M. Cirrosis asociada a la reinfección por el virus de la hepatitis C tras el trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol. 2004; 27(Supl 4):91-4.

5. Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. Am J Transplant. 2006; 6(3):449-58.

6. Encke J, Kraus T, Mehrabi A *et al*. Treatment of hepatitis C virus reinfection after liver transplantation. Transplantation. 2005; 80(Suppl 1):S125-7.

7. Echaniz A, Pita S, Otero A *et al*. Incidencia, factores de riesgo e influencia sobre la supervivencia de las complicaciones infecciosas en el trasplante hepático. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(5):224-31.

8. Casafont. Profilaxis de las infecciones víricas y fúngicas en el trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol. 2004; 27(Supl 4):101-6.

9. Said A, Lucey MR. Liver trasplantation: an update. Curr Opin Gastroenterol. 2006; 22:272-78.

10. Romero-Gómez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and nonresponse. Rev Esp Enferm Dig. 2006; 98(8):605-15.

Área IV
Enfermedades Renales

Fallo renal agudo por necrosis tubular secundaria a fármacos

Ana María Iglesias Bolaños y Beatriz Rubio Cebrián.
Coordinador: Javier Sánchez-Rubio Ferrández.

Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 86 años con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) en tratamiento farmacológico con amiloride 5 mg + hidroclorotiazida 50 mg, un comprimido diario. Ex-fumador. Presenta una situación basal excelente, sin otras patologías asociadas ni cirugías previas. Sin ningún otro tratamiento farmacológico, salvo el diurético mencionado, y sin ninguna alergia medicamentosa conocida.

El paciente ingresa a causa de un traumatismo con fractura abierta de tibia y tobillo derechos. Tras valoración por el servicio de traumatología es intervenido quirúrgicamente el mismo día y se le implanta una fijación externa.

Previo a la cirugía recibe una dosis de cefazolina 2 g vía intravenosa (iv.) como profilaxis antibiótica, y posteriormente, por tratarse de una fractura abierta, continúa tratamiento antibiótico con cefazolina 2 g/8 h iv. y gentamicina 240 mg/24 h iv. Asimismo, recibe tratamiento analgésico con tramadol 100 mg/8 h iv. y ketorolaco 30 mg/8 h iv., y profilaxis tromboembólica con enoxaparina 40 mg/24 h subcutánea (sc.). Tras diez días de tratamiento antibiótico el paciente presenta rash cutáneo generalizado, fiebre y descenso en la tensión arterial (TA =110/60 mmHg), siendo su TA habitual 130/70 mmHg. Es diagnosticado de un posible exantema en relación a cefalosporinas, por lo que se suspende dicho antibiótico y en su lugar comienza ese mismo día tratamiento con vancomicina 1 g/12 h iv. (12 mg/kg/12 h de vancomicina en un paciente de 83 kg de peso). El exantema se resuelve a los 4 días tras recibir tratamiento con corticoesteroides y antihistamínicos vía oral (vo.).

Como complicación postquirúrgica el paciente presenta compromiso vascular del pie derecho, se palpa pulso tibial anterior pero no pulso pedio, determinándose mediante arteriografía oclusión de la arteria tibial posterior y anterior. Es valorado por cirugía vascular, y se recomienda tratamiento conservador (pentoxifilina 300 mg/12 h iv. durante tres días) y terapia anticoagulante. Se inicia tratamiento con heparina sódica 25.000 UI/24 h iv. en perfusión.

Dicho tratamiento es modificado ante la aparición de una nueva complicación caracterizada por dolor en flanco inferior derecho asociado a náuseas y distensión abdominal. Se realiza CT de abdomen utilizando como contraste intravenoso no ionico iodixanol, y se diagnostica hematoma rectal, que motiva la suspensión del tratamiento con heparina sódica (INR =0,88; TTPA =61,5 s). Se mantiene profilaxis, a dosis ajustada en caso de insuficiencia renal, con enoxaparina 20 mg/24 h.

A los doce días de la intervención quirúrgica se objetiva un fallo renal agudo, con un rápido incremento en la concentración sérica de creatinina y urea (tabla 1).

Igualmente se objetiva hipercaliemia y una ligera hiperfosfatemia. En ningún momento se detecta acidosis metabólica.

Ante la elevación de creatinina sérica se solicita la monitorización de las concentraciones de gentamicina y vancomicina al servicio de farmacia. Se obtienen valores elevados, según aparecen en la tabla y se recomienda suspender ambos antibióticos. Las concentraciones obtenidas se analizan mediante el programa PKs®, teniendo en cuenta la edad, talla, peso y creatinina del paciente. En base a esto y los parámetros farmacocinéticos de una población de similares características a las que presenta nuestro paciente, se estima que la pauta posológica adecuada de vancomicina, una vez normalizadas las concentraciones, sería 1 g/48 h, y la de gentamicina sería 80 mg/24 h, recomendándose en todo momento vigilar la función renal y realizar control estricto de la diuresis.

El paciente es diagnosticado por nefrología de fracaso renal agudo debido a necrosis tubular secundaria al tratamiento de fármacos nefrotóxicos: gentamicina, vancomicina, ketorolaco y contraste intravenoso.

Se suspenden todos los fármacos nefrotóxicos y se realiza sondaje vesical con control de la diuresis. La diuresis es adecuada en todo momento. Se pauta suero fisiológico 1.000 ml/24 h, resincalcio 5 g en comida y cena, y se modifica el tratamiento antibiótico a amoxi-clavulánico 500/125 mg/8 h vo.

A los 21 días de la cirugía se observa una mejora de la función renal y se considera resuelto el fracaso renal, sin haber sido necesario someter al paciente a diálisis.

Las heridas quirúrgicas, la complicación vascular del pie y el hematoma rectal evolucionan favorablemente y el paciente recibe el alta definitiva con tratamiento profiláctico de trombosis venosa profunda con enoxaparina 40 mg/24 h.

			Días postcirugía										
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tratamiento farmacológico	Cefazolina 1g/8 h iv.												
	Gentamicina 240 mg/24 h iv.												
	Gentamicina 80 mg/24 h iv.												
	Vancomicina 1g/12h iv.												
	Ketorolaco 30 mg/8 h iv.												
	Iodixanol (Contraste intravenoso)												
	Amox-clavulánico 500/125 mg/8 h vo.												
	Resincalcio 5 g dos veces al día vo.												
Fármacos a monitorizar	Vancomicina (mcg/ml)	Valle (10 min antes dosis)											
	Gentamicina (mcg/ml)	Valle (10 min antes dosis)											
		Pico (30 min postinfusión)											
Parámetros analíticos	Creatinina (mg/dl)		1,4									1,4	
	Urea (mg/dl)											52	
	Potasio (mEq/l)		4,97									5,3	
	Fosfato (mg/dl)											4,74	
	Glucemia (mg/dl)		113									112	
	Albúmina (g/dl)											3,2	
	Concentración urinaria de sodio (mEq/l)												

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y evolución de los parámetros analíticos *(continúa en la parte inferior).*

			Días postcirugía										
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Tratamiento farmacológico	Cefazolina 1g/8 h iv.												
	Gentamicina 240 mg/24 h iv.												
	Gentamicina 80 mg/24 h iv.												
	Vancomicina 1g/12h iv.												
	Ketorolaco 30 mg/8 h iv.												
	Iodixanol (Contraste intravenoso)												
	Amox-clavulánico 500/125 mg/8 h vo.												
	Resincalcio 5 g dos veces al día vo.												
Fármacos a monitorizar	Vancomicina (mcg/ml)	Valle (10 min antes dosis)		32,3			22						
	Gentamicina (mcg/ml)	Valle (10 min antes dosis)		4,38									
		Pico (30 min postinfusión)		14,2									
Parámetros analíticos	Creatinina (mg/dl)			2,9		2,5	1,97	1,8	1,8		1,74		1,53
	Urea (mg/dl)						129	119			77		59
	Potasio (mEq/l)					5,24	6,1	4,7	4,4		3,8		3,8
	Fosfato (mg/dl)						5,11				4,01		3,91
	Glucemia (mg/dl)					144,6	118		91		94		84
	Albúmina (g/dl)						3,2				3,3		3,2
	Concentración urinaria de sodio (mEq/l)					102	97				56		

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y evolución de los parámetros analíticos *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

El fallo renal agudo (FRA) es un estado patológico caracterizado por un rápido descenso de la filtración glomerular y de la capacidad renal para regular el balance hidroelectrolítico[1,2]. El desarrollo de FRA es muy común en el medio hospitalario, particularmente en pacientes críticos y ancianos, presentándose el 72% de los casos de FRA en pacientes mayores de 70 años. Es un proceso que lleva asociada una gran morbi-mortalidad y un elevado coste sanitario[1].

La alteración de la función renal puede estar producida por distintas causas (tabla 3). La causa más común de FRA en pacientes ingresados es la necrosis tubular aguda[2].

Entre los factores de riesgo asociados al FRA destacan principalmente características fisiopatológicas como la edad avanzada, diabetes, hipertensión, enfermedades vasculares, insuficiencia renal subyacente e insuficiencia cardiaca[1,3]. El desarrollo de un FRA es un proceso prevenible si se identifican los pacientes con más riesgo de padecerlo y se instauran las medidas preventivas adecuadas[1].

El paciente anciano es más susceptible de sufrir un FRA ya que es frecuente la existencia de ateroesclerosis vascular que afecta también a las arterias renales[1]. Valores elevados de presión arterial han demostrado ser el principal factor de riesgo para el desarrollo a largo plazo de una insuficiencia renal crónica. Asimismo, el tratamiento con fármacos antihipertensivos puede producir en un determinado momento un descenso desde moderado a severo en la presión arterial, situación que puede provocar una disminución en la perfusión renal y provocar daño isquémico[2]. En el caso descrito el paciente presenta como factores de riesgo la edad avanzada e hipertensión arterial en tratamiento con diuréticos como fármacos antihipertensivos.

El FRA se manifiesta clínicamente con una reducción en el aclaramiento de creatinina y un incremento en los niveles séricos de los productos nitrogenados urea y creatinina[1].

Cuando el fracaso renal se produce por una necrosis tubular aguda, la disfunción tubular impide la reabsorción adecuada de sodio, dando lugar a una concentración urinaria de sodio superior a 30 mEq/l, en el caso presentado se alcanzan valores de concentración urinaria de sodio de 102 mEq/l. Asimismo disminuye la capacidad de concentración urinaria, que se caracteriza por un descenso en la osmolaridad de la orina y en el ratio creatinina urinaria/creatinina plasmática[2].

Entre los principales factores desencadenantes de una necrosis tubular aguda se encuentra el empleo de fármacos nefrotóxicos (tabla 4).

El paciente descrito estuvo en tratamiento concomitante con dos antibióticos nefrotóxicos (gentamicina y vancomicina) y un AINE (ketorolaco), y durante este mismo periodo de tiempo recibió contraste intravenoso en una ocasión.

Aplicando el algoritmo de Naranjo para establecer la causalidad de una necrosis tubular como reacción adversa secundaria a un tratamiento farmacológico obtenemos que el grado de asociación es probable en el caso de gentamicina y vancomicina, y posible en el caso de ketorolaco y contraste intravenoso.

El plan de atención farmacéutica a seguir en este caso implica el conocer el manejo del FRA, que conlleva en un primer momento la eliminación de todos los fármacos nefrotóxicos del tratamiento del paciente, y el conseguir mediante fluidoterapia un balance hidroelectrolítico y una perfusión renal adecuada[2].

Los antibióticos y medios de contraste radiológico son la causa más común de fallo renal agudo nefrotóxico[3]. Los AINEs, a parte de causar daño prerrenal al disminuir la perfusión renal, también pueden producir fallo renal agudo intrínseco a nivel intersticial[1].

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos juegan un papel esencial en el tratamiento del dolor agudo en el periodo perioperatorio, existe

controversia en cuanto a su asociación con efectos adversos a nivel renal. Se ha demostrado que empleados en el tratamiento del dolor postquirúrgico en pacientes con función renal normal, los AINEs producen una reducción transitoria de la función renal que no es importante desde el punto de vista clínico. Sin embargo, pueden causar fallo renal postquirúrgico en pacientes en los que ya existía previamente una disminución de la función renal, como ocurre en pacientes ancianos, en aquellos que han sufrido un shock o un fallo cardiaco, o en aquellos pacientes expuestos a otros agentes nefrotóxicos. Por otro lado, hay poca evidencia en cuanto a comparaciones de distintos AINEs entre sí y su efecto a nivel renal[4].

La nefropatía causada por antibióticos aminoglucósidos ocurre en un 10-20 % de los casos, y está relacionada principalmente con la larga duración de tratamiento, la depleción de volumen, regímenes terapéuticos con más de una dosis diaria, y la presencia de sepsis o enfermedad hepática[2]. En cambio, la vancomicina aislada se ha asociado con mínimos efectos nefrotóxicos, siendo su potencial de nefrotoxicidad menor o igual al 5 %, pero cuando se emplea en combinación con aminoglucósidos es capaz de potenciar entre 3-4 veces la nefrotoxicidad de éstos[5].

El plan de atención farmacéutica debe contemplar los siguientes aspectos (tabla 2):

Los medios de contraste menos nefrotóxicos son los contrastes radiológicos no iónicos e isoosmolares[6], como lo es el iodixanol administrado en el caso presentado.

El tratamiento de un FRA consiste principalmente en un tratamiento de soporte, cuyo objetivo es el mantenimiento del balance hidroelectrolítico, proporcionar un adecuado soporte nutricional y prevenir o tratar posibles complicaciones. A pesar de los estudios realizados, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado limitar la progresión del fallo renal o acelerar la recuperación[1].

Un FRA en el que no se produce oliguria (excreción urinaria <500 ml/24 h) está asociado con un mejor pronóstico que un FRA oligúrico. En el caso presentado el fallo renal fue de tipo no oligúrico ya que el paciente mantuvo en todo momento una diuresis adecuada. El papel que desempeñan altas dosis de diuréticos, en concreto de furosemida[6] y fármacos vasoactivos es controvertido y en nuestro caso no se emplearon. La dopamina a dosis de 0,5 a 2 µg/kg/min induce vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo a nivel renal. Su empleo a esta dosis no ha demostrado ser efectivo en pacientes con FRA, y su uso ha sido asociado con complicaciones cardiacas, vasculares y metabólicas en pacientes críticos. Hay pocos estudios en cuanto al empleo de otros fármacos vasoactivos a nivel renal[2].

Por otro lado, entre las consecuencias asociadas al fallo renal agudo se encuentran la hipercaliemia y la acidosis metabólica. La hipercaliemia se produce debido a una reducción en la excreción de potasio y a un aumento de la liberación del potasio celular cuando se produce daño tisular. En el paciente descrito la hipercaliemia pudo manejarse adecuadamente con el empleo de resincalcio, resina de intercambio iónico que actúa como quelante de potasio. El fosfato es también excretado a nivel renal y su retención puede causar hiperfosfatemia, pero normalmente es ligera como en el caso presentado (fosfato =5,11 mg/dl), y en la mayoría de los casos no necesita tratamiento. Igualmente, la incapacidad renal para excretar hidrogeniones puede dar lugar a una acidosis metabólica que puede contribuir también al desarrollo de hipercaliemia. En los casos de acidosis, ésta deberá tratarse con bicarbonato sódico[6]. En este caso el paciente no desarrolló acidosis metabólica, su pH se mantuvo siempre dentro del rango establecido.

El desarrollo de este tipo de complicaciones asociadas al FRA da lugar a que sea necesario el empleo de técnicas extracorpóreas de reemplazo renal. La diálisis se debe iniciar en pacientes con hipercaliemia, acidosis metabólica, síntomas urémicos severos o edema pulmonar. El 85 % de los pacientes con fallo renal oligúrico y el

30 % de los pacientes con fallo renal no oligúrico requieren diálisis[2]. En nuestro caso no fue necesario el empleo de estas técnicas, al no desarrollar el paciente oliguria ni cumplir el resto de criterios indicados. La utilización de estas técnicas extracorpóreas puede afectar, en función del tamaño molecular y la unión a proteínas, a la farmacocinética de muchos fármacos, siendo necesario un ajuste de dosis de los mismos.

Otro aspecto importante en el tratamiento del FRA es el soporte nutricional. Las alteraciones clínicas y metabólicas que se producen durante el FRA pueden afectar al estado nutricional del paciente y contribuir a incrementar la morbi-mortalidad. La nutrición enteral es el soporte nutricional de elección para los pacientes con FRA ya que ha demostrado ser segura y eficaz minimizando la respuesta catabólica y mejorando la función renal en comparación con la nutrición parenteral. La nutrición parenteral deberá ser empleada con precaución debido a que se asocia con índices de infección más altos y diversas complicaciones metabólicas[7].

El FRA no sólo afecta al balance hidroelectrolítico y al equilibrio ácido-base, también conlleva alteraciones específicas en el metabolismo proteico, glucídico y lipídico. El soporte nutricional ayuda a restaurar y mantener el equilibrio metabólico, aunque no existen estudios prospectivos que documenten el beneficio en la supervivencia. Las alteraciones metabólicas son debidas no sólo al deterioro renal, sino también al proceso de la enfermedad subyacente (traumatismo, shock, sepsis) y al tipo de técnicas de reemplazo renal empleadas. En general, el gasto energético en pacientes con FRA no parece aumentar de manera significativa, y los requerimientos nutricionales son de 20-30 kcal/kg/24 h.

A nivel proteico se produce un aumento en el catabolismo con una excesiva liberación de aminoácidos procedentes del músculo esquelético y un balance nitrogenado negativo. Es frecuente que estos pacientes presenten una desnutrición calórico-proteica que puede ser valorada midiendo los niveles séricos de prealbúmina y albúmina. Los niveles de albúmina pueden ser predictores de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal. Aquellos pacientes que presenten niveles de albúmina por debajo de 3,4 g/dl presentan un riesgo relativo de muerte cinco veces mayor. En el paciente descrito con niveles de albúmina de 3,2 g/dl hubiese estado indicado el soporte nutricional a pesar de que en este caso no se le administró.

En cuanto a alteraciones en el metabolismo glucídico, el FRA está asociado con la aparición de hiperglucemia provocada por la estimulación de la gluconeogénesis hepática y el desarrollo de resistencia periférica a la insulina.

En el caso presentado se llegaron a alcanzar niveles de glucosa plasmática de 144,6 mg/dl.

Las alteraciones lipídicas se caracterizan por hipertrigliceridemia, debido a la inhibición de la lipólisis, y un incremento de las VLDL y LDL, a pesar de que disminuye el colesterol total debido al descenso de las HDL[2].

Para finalizar, el fallo renal agudo además de su gran importancia clínica tiene un elevado impacto económico. El farmacéutico hospitalario tiene un papel relevante en la adecuación de pautas posológicas en pacientes con función renal alterada. La monitorización de antibióticos nefrotóxicos por parte del farmacéutico no sólo puede mejorar la calidad de vida del paciente reduciendo la aparición de efectos adversos, sino también disminuir el impacto económico que esto supone. En un estudio llevado a cabo en 200.000 pacientes tratados con aminoglucósidos y vancomicina, se demostró que los casos en los que no había monitorización farmacéutica aumentaba de manera significativa la duración de la estancia hospitalaria, aparición de nefrotoxicidad e índice de mortalidad, lo que suponía un incremento importante en el gasto sanitario[8].

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar el tratamiento antibiótico prescrito y la analgesia pautada.	
Efectividad terapia	Monitorización farmacológica: vancomicina y gentamicina.	Recomendar al prescriptor la monitorización.
Duración del tratamiento	El ketorolaco no debe superar los tres días de administración iv., ni los siete días de administración vo., por el riesgo de hemorragia digestiva alta.	Informar al prescriptor, proponiendo cambio tratamiento analgésico.
Dosis	Ajustar la dosis de los antibióticos en función de las concentraciones plasmáticas: – Vancomicina: Cmin entre 5-10 µg/ml, hasta 15 µg/ml en sospecha de endocarditis o infecciones graves. – Gentamicina: Cmin entre 0,5-2 µg/ml y pico a la media hora postinfusión entre 6-10 µg/ml en caso de dosificación convencional. En dosificación con ampliación de intervalo, Cmin indetectable y pico >18 µg/ml.	Informar al prescriptor, proponiendo un ajuste de dosis, cuando las concentraciones plasmáticas se encuentren fuera de los rangos establecidos. La monitorización y el ajuste de dosis de aminoglucósidos y vancomicina en función de las características farmacocinéticas del paciente previene el desarrollo de un FRA, y en el caso de los aminoglucósidos la administración en un régimen de ampliación de intervalo se ha asociado con un menor desarrollo de nefrotoxicidad[2].
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina. Si Cr >1,1 mg/dl revisar aquellos fármacos que requieran un ajuste de dosis: – Vancomicina. – Gentamicina. – Enoxaparina.	Informar al prescriptor proponiendo un ajuste de dosis.
Interacciones fármacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas. – Evitar medicación que potencien entre sí su acción nefrotóxica.	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica. Valorar un posible cambio en el tratamiento antibiótico y analgésico.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar signos de Nefrotoxicidad (Cr >1,1), alergia (rash cutáneo), alteraciones gastrointestinales (hemorragia digestiva en el empleo de ketorolaco).	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

Causas de origen pre-renal: disminución del flujo sanguíneo a nivel renal.
– Hipovolemia: hemorragia, depleción de volumen. – Hipoperfusión renal: AINEs, IECAs, ARA II, síndrome hepatorrenal, estenosis de la arterial renal. – Hipotensión: shock cardiogénico o distributivo. – Estados edematosos: insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática o síndrome nefrótico.
Causas de origen renal o fallo renal agudo intrínseco: afectan al glomérulo, los túbulos renales, el parénquima intersticial o la vasculatura renal.
– Enfermedades glomerulares: inflamatorias y trombóticas. – Nefritis intersticial: inducida por fármacos, de tipo infiltrativa, granulomatosa o secundaria a una infección. – Necrosis tubular: isquémica o tóxica. – Enfermedades vasculares.
Causas de origen post-renal: obstrucción de las vías urinarias.
– Intrínsecas: trombosis, hiperplasia prostática, tumor vesical. – Extrínsecas: neoplasia pélvica, fibrosis retroperitoneal.

Tabla 3. Causas fallo renal agudo.

Fármacos que causan daño pre-renal:
– Reducción flujo renal: IECAs, anfotericina B, ciclosporina, diuréticos, IL-2, AINEs, tacrólimus. – Incremento de la producción de urea: esteroides, tetraciclinas.
Fármacos que causan daño renal intrínseco:
– A nivel glomerular: Glomerulonefritis, Síndrome nefrótico: sales de oro, penicilamina. Síndrome hemolítico urémico: cocaína, ciclosporina, mitomicina, quinina, tacrólimus. – A nivel túbulo-intersticial: • Necrosis tubular aguda: contrastes radiológicos, aminoglucósidos, anfotericina B, cefalosporinas, cisplatino, ciclosporina, foscarnet, inmunoglobulinas intravenosas, metotrexato, paracetamol, pentamidina. • Rabdomiolisis: etanol, anfetaminas, clofibrato, estatinas, teofilina. • Nefritis intersticial aguda: alopurinol, cefalosporinas, ciprofloxacino, furosemida, AINEs, penicilina, fenitoína, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas. • Diabetes insípida: litio.
Fármacos que causan daño post-renal:
– Cristaluria: aciclovir, metotrexato, sulfonamidas, ácido ascórbico, tiazidas. – Formación de cálculos: acetazolamida, sales de magnesio. – Trombosis: anticoagulantes, ácido tranexámico. – Fibrosis retroperitoneal: metildopa.

Tabla 4. Fármacos relacionados con el fallo renal agudo.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Hilton R. Acute Renal Failure. BMJ. 2006; 333:786-90.

2. Gill N, Nally JV, Fatica RA. Renal Failure Secondary to Acute Tubular Necrosis: Epidemiology, Diagnosis and Management. Chest. 2005; 128:2847-63.

3. Leblanc M, Kellum JA, Gibney N *et al*. Risk factors for acute renal failure: Inherent and modifiable risks. Curr Opin Crit Care. 2005; 11:533-536.

4. Lee A, Cooper MC, Craig JC *et al*. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art.No.: CD002765. DOI: 10.1002/14651858.

5. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis. 2006; 42:S35-9.

6. Lamiere N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. Lancet. 2005; 365:417-30.

7. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P *et al*. ESPEN guidelines on enteral nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2006; 25:295-310.

8. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62(15):1596-605.

Insuficiencia renal crónica en prediálisis

Mª Pilar Casajús Lagranja y Estíbaliz Picaza Iturricha.
Coordinador: Pablo Palomo Palomo.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

1. DESCRIPCIÓN

Varón, 88 años, 73 kg de peso. Antecedentes familiares no destacables. No alergias medicamentosas conocidas. Ex-fumador. Intervenciones quirúrgicas: hernia inguinal derecha, laminectomía L3-L4-L5 y prostactectomía hace 20 años por hiperplasia prostática benigna (HBP).

Antecedentes nefrológicos: Toma de AINEs por dolores articulares y de espalda, hipertensión arterial (HTA) desde hace 15 años, *diabetes mellitus* no insulinodependiente (DMNID) tratada desde hace 15 años, dislipemia en tratamiento, claudicación intermitente con dolor a 50 m.

Motivo de la consulta: Insuficiencia renal crónica (IRC), creatinina sérica 2,4 mg/dl, urea sérica 71 mg/dl, proteína en orina 25 mg/dl.

En el momento de la consulta destacan: mal control de DMNID con hemoglobina glicosilada 8%, refiere disminución de agudeza visual por maculopatía senil y catarata, no se aprecia retinopatía diabética en el fondo de ojo.

Historia farmacoterapéutica y evolución clínica

Los datos analíticos se muestran en la tabla 1. Tras la primera consulta impresión diagnóstica: insuficiencia renal probablemente crónica secundaria a la toma de AINEs y a posible nefropatía diabética, valores de tensión arterial: 190/100 mmHg. Tras la segunda consulta el diagnóstico fue más concreto, insuficiencia renal crónica (IRC) Grado IV[1] secundaria a esclerosis renal y nefropatía diabética, se recomienda reducir la ingesta de AINEs. Se inicia tratamiento con hierro intravenoso (iv.) tras observarse unos valores de hierro y saturación de transferrina bajos (tabla 2), lo cual nos lleva a pensar en una anemia ferropénica funcional. Se administra semanalmente 100 mg de hierro (III), durante 6 semanas. No se registran incidencias durante la perfusión del fármaco, exceptuando un aumento de la tensión arterial en cinco de las seis sesiones, siendo necesario el tratamiento con captopril sublingual.

El paciente presenta mejoría tras el tratamiento con hierro vía intravenosa (iv.) y por ello se pauta de nuevo el mismo tratamiento.

En la cuarta consulta se observa un empeoramiento en los parámetros analíticos, destacando el valor de creatinina sérica (4,1 mg/dl) y valores elevados de tensión arterial, por ello se produce un cambio en el tratamiento.

El siguiente día de consulta se observa una mejoría de la insuficiencia renal tras suprimir AINEs. Se inicia tratamiento con epoetina-ß 3.000 UI/semana. En la séptima consulta se pauta otro ciclo de hierro iv., el paciente refiere sensación de astenia y disnea de esfuerzo cuando acude al hospital a recibir la segunda dosis, presentando una Hb de 7,4 g/dl y un hematocrito de 23,9%, por lo cual se ingresa para transfundir dos unidades de sangre sin complicaciones.

PARÁMETRO	INTERVALO DE REFERENCIA	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6	VISITA 7
Creatinina sérica	0,3-1,4 mg/dl	2,4	2,6	2,6	4,1	3,1	2,5	2,4
Filtrado glomerular*	60 ml/min/1,73 m^2	27	25	25	15	20	26	27
Urea sérica	10-50 mg/dl	71	85	74	172	160	77	102
Glucosa sérica	70-110 mg/dl		151	126	149	195	106	109
Triglicéridos	30-175 mg/dl	272	162	208	239	195	143	133
Hierro	80-130 mg/dl	23,3	38	54	43	30	16	26
Transferrina	202-336 mg/dl		339	302	292	355	319	317
Ferritina	10-250 ng/ml	21,3	32,2	51,5	78,2	15,4	11,8	16,3
Saturación de transferrina	20-50%		7,85	12,52	10,31	5,92	3,51	5,74
Hematocrito	40-52%	32,9	30,7	33,2		29,6	23,9	31,6
Hemoglobina	13-18 g/dl	10,1	10,1	11		9,8	7,4	10,4
Hemoglobina glicosilada	4,4-6%	8		6,6	8			
Potasio	3,5-5 mEq/l	5,5	4,2	3,8	4,8	4,5	3,8	3,7
Sodio	135-145 mEq/l	138	135	136	140	141	132	135
Proteinuria	g/l	0,25	0,64	0,10	0,3	0,20	0,3	0,20
VCM	82-98 fl		78,30	83,00		84,40	74,70	81,70
HCM	26-32 pg		25,70	27,50		27,80	23,10	26,90

* Ecuación de estimación del filtrado glomerular utilizada MDRD-4.

Tabla 1. Datos analíticos recogidos.

TRATAMIENTO	FÁRMACO	INDICACIÓN
Tratamiento domiciliario habitual	Triflusal 300 mg/24 h vo.	Profilaxis secundaria, tras un primer episodio isquémico coronario o cerebrovascular.
	Gliclazida 80 mg/24 h vo.	Tratamiento de la *diabetes mellitus* tipo 2, de leve a moderadamente severa.
	Irbesartán/hidroclorotiazida 300/12,5 mg/24 h vo.	Hipertensión arterial, cuando el paciente no responde al tratamiento en monoterapia.
	Hierro(III) proteinsuccinilato 800 mg/24 h vo.	Tratamiento y profilaxis de la anemia ferropénica.
	Fluvastatina 80 mg/24 h vo.	Reducción de los niveles elevados de colesterol total y LDL colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos en dislipemia primaria mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson).
	Omeprazol 20 mg/24 h vo.	Tratamiento agudo de la úlcera gástrica inducida por AINE o prevención de la misma en pacientes de alto riesgo.
	AINEs a demanda.	Alivio sintomático de los dolores leves o moderados como musculares o de espalda.
VISITA 1		
Se inicia	Poliestirensulfonato cálcico 29,93 g/24 h vo.	Controlar los niveles séricos de potasio. Valores del paciente (5,5 mEq/l).
VISITA 2		
Se suspenden	Poliestirensulfonato cálcico 29,93 g/24 h vo.	Tras normalizarse los valores de potasio.
	Hierro (III) proteinsuccinilato	Porque se inicia tratamiento con hierro iv.
	AINEs	
Se inicia	Hierro iv. 100 mg/semana x 6 semanas	Se observan valores de hierro y saturación de transferrina bajos.
VISITA 3		
Se inicia	Furosemida 40 mg/24 h vo.	Tratamiento de los edemas asociados a insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática, ascitis o enfermedad renal, incluyendo insuficiencia renal o síndrome nefrótico. Hipertensión arterial.
	Otro ciclo: Hierro iv. 100 mg/semana x 6 semanas	El paciente no acude a la última sesión.
Automedicación	Paracetamol/cafeína/codeína 500/30/10 mg vo.	El paciente afirma estarlo tomando sin indicación médica.
VISITA 4		
Se suspende	Gliclazida 80 mg/24 h vo.	
Se inicia	Glibenclamida 5 mg/24 h vo.	Tratamiento de la *diabetes mellitus* tipo 2, de leve a moderadamente severa.
	Hierro (III) proteinsuccinilato 800 mg/24 h vo.	
	Poliestirensulfonato cálcico 14,97 g/24 h vo.	Elevación de potasio sérico.
	Doxazosina 4 mg/24 h vo.	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Se añade al tratamiento antihipertensivo anterior.
Se aumenta	Paracetamol 1g/24 h	

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

TRATAMIENTO	FÁRMACO	INDICACIÓN
VISITA 5		
Se inicia	Epoetina-ß 3.000 UI/semana	Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes que aún no están sometidos a diálisis.
	Hierro (III) 20 mg iv.	Para optimizar el tratamiento con la epoetina.
Se suspende	Hierro (III) proteinsuccinilato 800 mg/24 h vo.	
VISITA 6		
Se inicia	Otro ciclo : Hierro 100 mg/semana x 6 semanas iv.	
	Transfusión de 2 unidades de sangre	Hb 7,4 g/dl, hematocrito 23,9%.
	Calcitriol 0,25 µg/24 h	Enfermedades relacionadas con la incapacidad de síntesis renal del calcitriol.
	Carbonato cálcico 3 g/24 h	Condiciones en las que se precise un aporte complementario de calcio para la corrección de déficit.
VISITA 7		
Se inicia	Otro ciclo: Hierro 100 mg/semana x 6 semanas iv.	
Se aumenta	Epoetina-ß 4.000 UI/semana	

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*

Resolución final

Actualmente el paciente se encuentra recibiendo un nuevo ciclo de hierro iv. y en tratamiento con epoetina-ß. Con estos suplementos se observa una mejoría subjetiva a lo largo de todo el proceso. Es con el tratamiento combinado (hierro iv. + epoetina-ß) cuando se produce un aumento del hematocrito (31,6%).

Se consigue controlar la IRC y la nefropatía diabética aumentando los valores de filtrado glomerular y manteniendo estable la proteinuria.

En este paciente existe la sospecha de sangrado digestivo activo ya que no se logra superar la ferropenia tras administrar varios ciclos de hierro iv. y por ser un tomador habitual de AINEs. Esto no se puede confirmar por negativa del paciente a someterse a estudio.

Cabe destacar la mejoría de su calidad de vida durante el tratamiento.

2. DISCUSIÓN

El paciente en estudio presentaba varios de los factores de riesgo para la enfermedad renal crónica descritos en las Guías de la Sociedad Española de Nefrología[2], como son edad >60 años, ex-fumador, *diabetes mellitus,* HTA mal controlada, dislipemia y anemia, todo esto acompañado de la toma habitual de AINEs.

En la historia farmacoterapéutica se describen los fármacos empleados para tratar las patologías anteriores, destacando la variación de alguno de ellos durante el seguimiento, como es el caso de sustitución de gliclazida por glibenclamida (buscándose un mejor control de la glucemia), la adición de doxazosina para la HTA y de poliestirensulfonato cálcico para la hiperpotasemia.

Tras la confirmación de la sospecha inicial de IRC, se recomienda la supresión de toma de

AINEs aconsejando su sustitución por paracetamol hasta una dosis máxima de 1 g/8 h.

Ante la presencia de una anemia ferropénica, con unos niveles de hierro y una saturación de transferrina bajos, se decide alternar períodos de infusión de hierro iv. con períodos de toma de hierro oral (vo.). Los ciclos de hierro iv. se ajustaron a los protocolos internos del Servicio de Nefrología, donde el número de dosis totales se calcula en razón de la situación clínica de cada paciente, oscilando entre un mínimo de 6 y un máximo de 12 por ciclo.

Es destacable que aunque en la ficha técnica del hierro iv.[3] se describe la hipotensión como reacción adversa tras la infusión, en este caso el paciente presenta hipertensión, debido probablemente a la expansión salina realizada previamente.

A pesar de que está demostrado que el tratamiento con epoetina en pacientes en diálisis es altamente efectivo en cuanto a la corrección de la anemia y la mejoría de la calidad de vida, hay debate en cuanto a los beneficios de su uso en los pacientes en prediálisis. Por una parte está aumentando el uso de epoetina en pacientes en prediálisis y las normas profesionales recomiendan cada vez más su utilización, ya que de esta manera se puede permitir a los pacientes trabajar más tiempo, y podría retrasarse el inicio de la diálisis mediante la mejora de la sensación de bienestar que se produce en el paciente. Esta disminución de la anemia ha hecho que actualmente los pacientes al llegar a diálisis no se encuentren en una situación cardiovascular anormal con hipertrofia ventricular izquierda, cuyo desarrollo se ha visto correlacionado con la mortalidad[4]. En contraposición a esta idea, hay estudios en animales que sugieren que la epoetina puede causar o empeorar la hipertensión y potencialmente causar un deterioro acelerado en la función renal por adelantar el inicio de la diálisis. Según una revisión publicada en la biblioteca Cochrane Plus, se observan mejorías en las medidas de anemia con el tratamiento con epoetina y una disminución en la cantidad de pacientes que necesitaron transfusiones de sangre; sin embargo, se necesitan ensayos multicéntricos que recluten un número suficiente de pacientes para analizar específicamente si la epoetina puede retrasar o acelerar el tratamiento renal de sustitución en pacientes con IRC[5]. Evitar las transfusiones de sangre reduce la posibilidad de transmisión de infecciones y de sensibilización anti-HLA[6, 7], mejorando las expectativas de vida de éstos.

En nuestro caso, además de los suplementos de hierro, se considera necesario iniciar tratamiento con epoetina-ß. Las dosis iniciales difieren de las recomendadas en la bibliografía[8], comenzando con dosis del orden de 50-100 UI/kg/semana y aumentando las dosis de mantenimiento en función del incremento de hemoglobina. Se han adoptado estas pautas posológicas debido a que se ha comprobado que una corrección rápida de los niveles de hemoglobina no reduce el riesgo cardiovascular[9] incluso pueden aumentarlo, sobre todo en pacientes con un hematocrito bajo. Se observa un notable descenso en los niveles de ferritina sérica durante el mes de julio debido al inicio de este tratamiento, y con ello, la puesta en marcha de la eritropoyesis. Para la optimización del tratamiento con este fármaco se administra hierro iv. en la fase de inducción[10], continuando su infusión según las evaluaciones periódicas del metabolismo del hierro. El objetivo de este tratamiento es mantener la hemoglobina >11 g/dl (11-12 g/dl)[7,10] o un hematocrito >33% dentro de los 4 primeros meses tras haberlo comenzado.

En el mes de septiembre el paciente presentó un empeoramiento en el metabolismo del hierro con un hematocrito de 23,9%, por lo que se le realizó una transfusión sanguínea de acuerdo con los criterios que se siguen en el hospital, en los que ésta se indica cuando el hematocrito es inferior al 25% en caso de IRC y sintomatología de anemia aguda.

Cabe resaltar que en este paciente se emplean las 3 alternativas terapéuticas más importantes

para el tratamiento de la anemia en IRC prediálisis por la compleja situación del paciente, intentando en todo momento mantener la mejor calidad de vida posible, ya que en este caso no se puede plantear realizar hemodiálisis. El plan de atención farmacéutica se resume en la tabla 3.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Tratamiento adecuado con hierro iv. y epoetina-ß, cumpliendo las indicaciones de ficha técnica. Transfusión sanguínea cumpliendo criterios para la misma.	
Efectividad de la terapia	Es con el tratamiento combinado (hierro iv. + epoetina-ß) cuando se produce un aumento del hematocrito (31,6 %). Se consigue controlar la IRC y la nefropatía diabética aumentando los valores de filtrado glomerular y manteniendo estable la proteinuria. Cabe destacar la mejoría de su calidad de vida durante el tratamiento.	Se informa al prescriptor de las pautas actualmente recomendadas para la administración de epoetina-ß en estos pacientes.
Duración del tratamiento	El paciente actualmente continúa en tratamiento.	Es recomendable el seguimiento del paciente, ya que hay sospecha de sangrado gástrico crónico.
Dosis en anciano	– ADO: en mayores extremar precauciones (dosis como adulto).	
	– Furosemida: extremar precaciones (dosis como adulto).	– Informar que no es recomendable el uso durante largos periodos de tiempo.
	– Epoetina-ß: dosis como adulto.	– Cuidadosa monitorización, realizar análisis sanguíneos y controlar la presión arterial.
Dosis en insuficiencia renal	– Triflusal: no hay mucha experiencia.	– Informar que hay que tener cuidado al iniciar el tratamiento en estos pacientes.
	– ADO: cuiadado en IR severa.	– Vigilar y monitorizar al paciente.
	Irbesartán/hidroclorotiazida: Cuidado en pacientes con IR severa.	– Vigilar y monitorizar al paciente.
Interacciones fármaco-fármaco Interacciones fármaco-alimento	– ADO + diurético tiazídico: Posible reducción del efecto hipoglucemiante. Riesgo de hiperglucemia. – Hierro (III) proteinsuccinilato + alimentos: disminuye la absorción del hierro.	– Muy bien documentada, su trascendencia clinica, no suele ser notable. – Se recomienda administrarlo 15-20 min antes de las comidas.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Reacciones adversas potenciales	– Triflusal: digestivas, dermatológicas, neurológicas , cardiovasculares. – Gliclazida, Glibenclamida: digestivas, hepáticas, endocrinológicas, hematológicas, alérgicas, metabólicas. – Irbersartán/hidroclotiazida: neurológicas, psicológicas, respiratorias, digestivas, cardiovasculares, osteomusculares, otorrinilaringológicas, dermatológicas. – Hierro(III) proteinsuccilinato: alteraciones gastrointestinales, pigmentación de las heces de negro. – Fluvastatina: gastrointestinales, del sistema nervioso central, hipersensibilidad y músculo esquelético. – Omeprazol: gastrointestinales, hepáticas, neurológicas. – Poliestirensulfonato cálcico: náuseas, estreñimiento o diarrea. – Hierro iv.: sabor metálico, dolor de cabeza, vómitos, hipotensión. – Furosemida: digestivas, hepáticas, cardiovasculares, neurológicas, genitourinarias, osteomuscular, oftalmológicas y auditivas. – Doxazosina: gastrointestinales, hematológicos, sistema inmunitario e infecciones. – Epoetina-ß: hipertensión, cefalea, artalgia, náuseas, vómitos, edema, astenia, dolor anginoso, mareos, trombocitosis y convulsiones (encefalopatía hipertensiva). – Calcitriol: digestivos, hepáticos, neurológicos, cardiovasculares, hidroelectrolíticos.	Vigilar que no produce ninguna de estas reacciones. No se detectó ninguna reacción adversa real.
Información al paciente	Proporcionar información al paciente sobre: – interacción fármaco–fármaco. – interacción fármaco alimento. – reacciones adversas. – conservación de los fármacos. – importancia de una buena adherencia al tratamiento.	Se informa al paciente: – Importancia de tomar el hierro vo. con el estómago vacío y la posibilidad de que las heces se tiñan de negro. – La epoetina-ß debe de conservarla en la nevera (no congelar). – ADO+diurético, vigilar hiperglucemia.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Sociedad Española de Nefrología. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Badalona: EUROMEDICE. 2006.

2. Sociedad Española de Nefrología. Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. *http://www.senefro.org/modules/subsection/files/guas_s.e.n._cardiovascular.pdf?check_idfile=990*. [Consultado: 2 de enero de 2007].

3. Venofer®. Ficha Técnica. Barcelona: Uriach 2004.

4. De Francisco A.LM, Fernández G. Llegada tardía a diálisis como consecuencia de insuficiencia renal no identificada. Nefrología 2002(2); XXII: 95-97.

5. Cody J, Daly C, Campbell M *et al*. Eritropoyetina humana recombinante para la anemia de la insuficiencia renal crónica en pacientes prediálisis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus 2006 Issue 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. [Consultado: 26 de enero de 2007].

6. Martínez Castelao A, De Álvaro F, Górriz JL. Tratamiento del paciente diabético con insuficiencia renal. Nefrología. 2001; 21(3):66-75.

7. Muñoz M, Campos A, García JA *et al*. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Nefrología. 2005; 25(1):9-19.

8. Neorecormon®. Ficha Técnica. Madrid: Roche 1998.

9. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N *et al*. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006; 355:2071-84.

10. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnoses, treatment. Cleve Clin J Med. 2006; 73(3):289-97.

Hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica en hiperkalemia

Lucía Villamayor Blanco y Carles Iniesta Navalón.
Coordinadora: Susana Rabell Íñigo.

Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 70 años, peso: 80 kg y altura: 169 cm. Con antecedentes de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM tipo 2) en tratamiento con gliclazida 30 mg/24 h, aterosclerosis generalizada, con afectación aórtica, dislipemia en tratamiento con atorvastatina 20 mg/24 h, prótesis aórtica normofuncionante, anticoagulación con dicumarínicos (acenocumarol 12 mg/sem), hipertensión arterial de muchos años de evolución (tabla 1).

El paciente es remitido a la consulta de nefrología hace 2 años por enfermedad renal leve (Cr: 1,54 mg/dl) e hipertensión arterial (HTA) de mal control. El paciente está a tratamiento antihipertensivo con dieta sin sal, atenolol 100 mg/24 h, doxazosina 8 mg/24 h y torasemida 10 mg/24 h. En ese momento se introduce tratamiento con ARA II (Irbesartán 150 mg/24 h); apreciándose, a pesar de un control tensional óptimo, deterioro de la función renal (Cr séricas de 2,3 mg/dl), e hiperkalemia (K de 4,1 mmol/l a 5,5 mmol/l), por lo que se suspende, a los 19 días del inicio, dicho fármaco hipotensor (mejorando de nuevo la función renal; Cr: 1,7 mg/dl) que se sustituye por lecardipino 20 mg/24 h y se solicita aortografía con arteriografía renal selectiva, confirmándose la existencia de estenosis bilateral de arterias renales, nefropatía isquémica bilateral, enfermedad renal crónica (ERC) e hipertensión arterial de origen vasculorrenal.

Dos años después el paciente vuelve a ingresar procedente de consulta externa de nefrología por HTA mal controlada (a tratamiento en el momento del ingreso con 5 fármacos: se ha duplicado la dosis de doxazosina y se ha añadido metildopa 250 mg/8 h) para la realización de angioRMN, en la que se objetiva estenosis de ambas arterias renales próximas a la salida, afectando un 95% en la luz en lado derecho y un 80% el izquierdo y flujo posterior visible con diámetros normales. Se le diagnostica de HTA refractaria (>3 fármacos) secundaria a enfermedad renovascular. Estenosis crítica de ambas arterias renales. Enfermedad renal estadío 2-3 secundaria a nefropatía isquémica, DM tipo 2, ateromatosis aórtica, hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, prótesis valvular aórtica, hiperlipidemia mixta.

Dos meses después, se le realiza la revascularización renal derecha, con la colocación de un stent. Tras lo cual, la tensión arterial del paciente se controla con menos fármacos antihipertensivos y la diuresis es correcta. El paciente es dado de alta para seguimiento y control ambulatorio.

Siete meses después, el paciente ingresa para la realización de angioTAC de control. Asintomático y con buen control tensional. Mantiene el tratamiento.

Nueve meses después, el paciente es diagnosticado de enfermedad renal crónica estadío 2-3 de etilogía vascular. Nefropatía isquémica, con revascularización renal derecha. Pendiente de revascularización de arteria renal izquierda (tabla 2).

	INGRESO	A LOS 2 MESES	A LOS 7 MESES	A LOS 9 MESES
Tensión arterial	140/80	140/80	160/70	150/70
Urea (mg/dl)	80	78	62	63
Creatinina (mg/dl)	1,7	1,76	1,73	1,3
Potasio (mmol/l)	4,3	4,7	4,8	4,7
Sodio (mmol/l)	141	141,9	141,7	138,4
Calcio (mg/dl)	9,6	9,6	9,4	10,2
Úrico (mg/dl)	8,1	8,3	5,03	4,98
ClCr (ml/min)	61	59	53,8	52,4
Hematocrito	38%	41%	38%	35%
Hemoglobina (g/dl)	12,8	13,6	12,6	11,3
Proteinuria (mg/24 h)	430	438	443,2	440
HDL-c (mg/ml)	47	46	47	42
LDL-c (mg/ml)	75,4	76	56	66
TG (mg/ml)	93	95	100	150
Glucosa (mg/ml)	100	139	129	135

Tabla 1. Datos clínicos del paciente.

		EVOLUCIÓN DE 9 MESES			
		INGRESO	2 MESES	7 MESES	9 MESES
MEDICAMENTOS	Atenolol	100 mg/24 h vo.			
	Doxazosina	8 mg/12 h vo.	8 mg/24 h vo.		
	Torasemida	10 mg/24 h vo.			
	Metildopa	250 mg/8 h vo.	suspendido		
	Lecardipino		20 mg/24 h vo.		
	Pantoprazol	20 mg/24 h vo.			suspendido
	Lansoprazol				15 mg/24 h vo.
	Acenocumarol	4 mg/lxv vo.			
	Atorvastatina	20 mg/24 h vo.			
	Alopurinol	100 mg/24 h vo.	300 mg/24 h vo.	100 mg/24 h vo.	
	Glicazida	30 mg/24 h vo.	30 mg/24 h vo.		60 mg/24 h vo.
	Darbepoetina alfa				10 µg/15 días sc.
DIETA	Sin sal de diabético				

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica. vo.: vía oral sc.: vía subcutánea

2. DISCUSIÓN

El tratamiento farmacológico antihipertensivo en el paciente con enfermedad renal, según la Guía de la Sociedad Española de Nefrología[1], tiene como objetivo obtener un valor de TA <130/80 mmHg en todos los casos y <125/75 mmHg si proteinuria >1 g/24 h.

Según las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología (SEH-SEC) de 2003[2], el tratamiento inicial de elección para la hipertensión arterial en insuficiencia renal es un inhibidor del enzima de conversión de angiotensina (IECA) o un antagonistas de receptores AT1 de angiotensina (ARA II), empezando por dosis bajas y aumentándolas progresivamente hasta dosis medio-altas si son bien tolerados, ya que ambos tienen efecto renoprotector y disminuyen la proteinuria.

En el caso de nuestro paciente hay que tener en cuenta también la DM tipo 2 (tabla 3). Aunque se dispone de numerosos estudios de tratamiento con IECA en DM tipo 1, en la tipo 2 no se disponía de datos tan numerosos y concluyentes, hasta que en septiembre del 2001 se publicaron 3 estudios IRMA-2, IDNT y RENAAL[3,4,5] comparando ARA II con placebo que demostraban que los ARA II disminuían la mortalidad y la progresión del fallo renal. Aunque muchos autores piensan que con los IECA se obtendrían los mismos resultados, no se dispone de estudios comparativos entre ambos y también queda por establecer el posible beneficio de la asociación de ambos. Ésta es la razón por la que las principales guías de hipertensión arterial avalan la indicación preferente de los ARA II en caso de DM tipo 2. Por lo que el tratamiento de nuestro paciente inicialmente con irbesartán 150 mg/24 h es correcto.

Pero hay que tener en cuenta que los IECA y ARA II están contraindicados en casos de estenosis bilateral grave de arteria renal e hiperkalemia, por lo que debe suspenderse el tratamiento con IECA o ARA II si la creatinina aumenta más de un 30-35% de su valor basal o el potasio sérico >5,6 mEq/l.

El deterioro agudo de la función renal tras inicio de tratamiento con IECA o ARA II, hay que tenerla especialmente en cuenta en este paciente por tratarse de un varón, >60 años, con historia antigua de HTA, dislipemia y *diabetes mellitus*. El diagnóstico de certeza de la nefropatía isquémica se realiza con la arteriografía renal.

Confirmado el diagnóstico, el tratamiento de este paciente con nefropatía aterosclerótica unilateral o bilateral debe tener como objetivos restaurar la luz arterial, mejorar el control de la PA y frenar el deterioro de la función renal. Existen cuatro alternativas terapéuticas para el manejo de los pacientes con enfermedad renovascular aterosclerotica:

1) Tratamiento conservador o médico.
2) Angioplastia transluminal percutánea.
3) Angioplastia transluminal percutánea con colocación de stent.
4) Cirugía de revascularización[6].

En nuestro caso inicialmente se opta por continuar con un tratamiento farmacológico cuádruple, sustituyendo el ARA II por un antagonista del calcio, asociado a un ß-bloqueante, un bloqueante α-adrenérgico y un diurético, lo que es correcto. Las asociaciones de fármacos antihipertensivos recomendadas aparecen en la figura 1.

El ß-bloqueante en el caso de este paciente es atenolol, que, si bien se elimina por vía renal y requiere ajuste de dosis en IR, como los demás ß-bloqueantes también se eliminan, al menos en un 50% por vía renal, es correcto su uso. Como bloqueante α-adrenérgico es adecuada la utilización de dozaxosina ya que, en caso de IR, al emplear otros fármacos de este grupo, como por ejemplo la prazosina, se eleva su semivida de eliminación, disminuye el grado de unión a proteínas y aumentan las concentraciones plasmáticas. Respecto al diurético, en insu-

ficiencia renal moderada-avanzada, de elección es un diurético del asa, por lo que el tratamiento con torasemida es correcto[1].

Al cabo de dos años, al no conseguir el control tensional del paciente, tras haberle duplicado la dosis de doxazosina y añadido un quinto antihipertensivo: metildopa, se procede a la revascularización renal derecha con colocación de un stent, con lo que se consigue disminuir el número y la dosis de fármacos antihipertensivos.

Pero tras unos meses de evolución, el paciente presenta insuficiencia renal crónica grado 2-3 (Cr de 1,3 mg/dl, Cl_{Cr} de 52,4 ml/min), por lo que, en función de la evolución, puede requerir revascularización renal izquierda.

Para evitar la progresión de la insuficiencia renal en este paciente, es necesario, según contemplan las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Nefrología, el tratamiento de otros factores de riesgo asociados con:

Hipolipemiantes

El tratamiento de la hiperlipidemia con dieta baja en grasas y estatinas; objetivos: colesterol total <175 mg/dl LDLc <100 mg/dl[7]. El riesgo de efectos adversos de las estatinas es pequeño. Exceptuando la pravastatina, el resto de las estatinas no tienen una significativa eliminación renal[1]. En el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos del estudio MRC/BHF, se evidenció que la simvastatina ofrece renoprotección al reducir la progresión del fallo glomerular tanto en diabéticos como en no diabéticos[8], por lo que, en este caso, sería preferible utilizar ésta.

Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios están indicados tanto en la prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, siempre que no haya contraindicación absoluta, como en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con aumento de la creatinina sérica, mayores de 50 años, con riesgo cardiovascular alto o muy alto o con DM. De elección sería el ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-100 mg de AAS/24 h) o el clopidogrel 75 mg/día[1].

Eritropoyetina

En caso de IRC estadio 3-5, el tratamiento de la anemia secundaria a IRC se hará con agentes estimulantes de la eritropoyesis (objetivo hemoglobina >11 g/dl)[9] en todos los pacientes que presenten valores de Hb y hematocrito por debajo de 11 g/dl y <33%, respectivamente, siempre que se hayan descartado otras posibles causas de anemia. Publicaciones recientes han puesto de manifiesto que la administración de eritropoyetina a pacientes con ERC moderada (creatinina entre 2-6 mg/dl) cuando la anemia

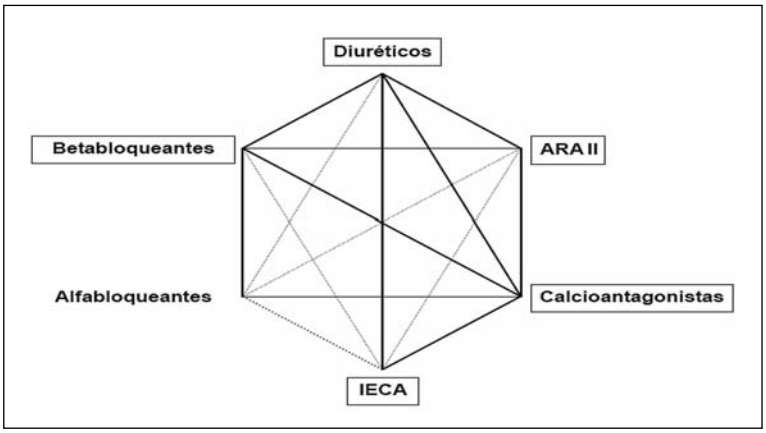


Figura 1. Posibles combinaciones de fármacos antihipertensivos. Las combinaciones más racionales están representadas por líneas continuas. Modificada de European Society of Hypertension-European Society of Hypertension-European Society of Cardilogy Guidelines Committee.

todavía no es severa (Hb >10 g/dl), como en el caso de este paciente, puede enlentecer la progresión de la insuficiencia renal y retrasar la iniciación de la diálisis[10]. El tratamiento indicado es la Epo alfa o beta SC 3 veces/semana o darbopoetina SC semanal/quincenal.

diabetes mellitus tipo 2

En estadios de IRC 1-2 deben utilizarse antidiabéticos orales. En estadio 3 sería preferible utilizar gliquidona (otras sulfonilureas, como la glicazida empleada en este paciente, pueden acumularse y las biguanidas están contraindicadas), tiazolidinadionas (troglitazona, pioglitazona), repaglinida, nateglinida y acarbosa[1].

Protector gástrico

Entre los inhibidores de la bomba de protones, no se dispone de datos acerca de la seguridad y eficacia del omeprazol y el lansoprazol en IR grave (Cl_{CR} <30 ml/min). En pacientes con IR leve o moderada (Cl_{CR} entre 30-90 ml/min) se recomienda utilizarlos con precaución. Con el pantoprazol no suele ser necesario el ajuste posológico, aunque no se recomienda sobrepasar la dosis de 40 mg/24 h, debido a la insuficiencia de datos que avalen la eficacia y seguridad de dosis mayores en estos pacientes.

A pesar de que actualmente el paciente no presenta otras complicaciones, conviene valorar su posible aparición en el futuro para intervenir si fuera necesario con las medidas adecuadas. Las recomendaciones para cada posible complicación aparecen en Anexo 2.

Programas de educación sanitaria

Nuestro objetivo será conseguir resultados que mejoren la salud y la calidad de vida del paciente.

La información al alta sobre su tratamiento se realizará de forma oral y escrita, esta última debe incluir la composición del tratamiento, pautas posológicas, horarios y forma de administración, efectos adversos, condiciones de conservación. Todo ello en un lenguaje sencillo y lo más gráfica posible.

Entre los diferentes formatos de información escrita podemos encontrar entre otras las hojas informativas, los folletos y los programas informáticos

		MONITORIZACIÓN	PLAN
MEDICAMENTOS	Irbesartán	Aumento de Cr y K+ tras inicio de tratamiento.	Recomendar suspender tratamiento.
	Doxazosina	Dosis superior a la recomendada (forma de liberación retardada).	Recomendar sustituir por doxazosina de liberación normal.
	Atenolol	Posible aumento de colesterol, triglicéridos y glucemia.	Control de glucemia y perfil lipídico.
	Glicazida	Riesgo de acumulación. Control de glucemia.	Recomendar sustitución por gliquidona. Si mal control glucémico valorar modificación de tratamiento.
	Lansoprazol	Ausencia de estudios en pacientes con ERC.	Recomendar sustituir por pantoprazol.
	Acenocumarol	Elevado riesgo de sangrado (en pacientes con ERC avanzado).	Vigilar modificaciones dietéticas y tratamiento concomitante. Control estricto de INR.
	Simvastatina	Interacciones con otros medicamentos.	Evitar combinación con fibratos.
	Darbepoetina alfa	Conservación y administración.	Información al paciente.
DIETA	Sodio y agua	Valorar aporte agua en función de diuresis.	Restringir ingesta de sal. Evitar el uso de sales de dieta.
	Potasio	Valorar aporte en dieta (40-60 mEq/24 h).	Restringir las frutas y hervir las verduras.
	Proteínas	Valorar ingesta proteica.	Reducir a 0,6-0,8 g/kg/24 h si Clcr <30 ml/min.
	Otras	Posible constipación en caso de toma de suplementos de calcio.	Recomendar dieta con alto contenido en fibra.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

orientados a la información al paciente (Infowin®). Es importante identificar las formas farmacéuticas complejas para asegurarnos que el paciente conoce la forma de administración del medicamento y así asegurarnos un adecuado cumplimiento del tratamiento: darbepoetina alfa.

Información al alta sobre medicamentos

En general se recomienda que los comprimidos se tomen con un poco de agua y después de las comidas con el fin de evitar molestias gastrointestinales. Información de cada fármaco en Anexo I.

Aspectos farmacoeconómicos

Desde el punto de vista farmacoeconómico, el ARA II de elección sería valsartán porque es el de menor coste, pero los estudios con evidencia científica clase A en ERC son con irbesartán y losartán.

Entre los diuréticos debe usarse una sulfonilurea, la de elección sería la bumetanida, por ser la más económica sin haberse demostrado la superioridad de otro para esta indicación.

Respecto al ß-bloqueante, es correcto el empleo del atenolol que es el más económico.

Aunque la prazosina es el bloqueante α-adrenérgico de elección desde el punto de vista exclusivamente económico, no resulta adecuado su empleo en IR (Anexo 3).

Respecto al tratamiento antidiabético, la sulfonilurea de elección desde el punto de vista económico, sería la glibenclamida, pero en el caso de un paciente con IRC grado 3 estaría más indicada la gliquidona.

La estatina de elección es la simvastatina por ser la más económica y no existir estudios comparativos frente a otras estatinas que demuestren diferencias en la eficacia[1].

Respecto a los inhibidores de la bomba de protones, el de menor coste es el omeprazol (dosis diaria definida (DDD) =0,29 €), seguido del lansoprazol 15 mg (0,86 €) y del pantoprazol 20 mg (0,88 €). Aunque parece más indicado en estos pacientes el pantoprazol.

Entre los antiagregantes, el coste de la DDD del ácido acetilsalicílico 100 mg al día, es 0,08 €, mientras la del clopidogrel es de 2,125. Al no demostrarse diferencias significativas entre ambos, se debe usar inicialmente el primero, salvo que esté contraindicado.

MEDICAMENTO	PAUTA	OBSERVACIONES
Doxazosina 4 mg	1 comprimido al día	Los comprimidos deben tomarse enteros sin masticar.
Atenolol 100 mg	1 comprimido al día	
Lecardipino 20 mg	1 comprimido al día	Debe tomarse 15 min antes de las comidas.
Torasemida 10 mg	1 comprimido al día	Tomar por la mañana.
Acenocumarol 4 mg	1 comprimido lunes, miércoles y viernes	Debe tomarse siempre a la misma hora del día.
Atorvastatina 20 mg	1 comprimido al día	Tomar preferiblemente por la noche.
Alopurinol 100 mg	1 comprimido al día	Se recomienda beber abundante líquido durante el tratamiento.
Glicazida 30 mg	2 comprimidos al día	Debe tomarse en única toma por la mañana antes o durante el desayuno.
Lansoprazol 15 mg	1 comprimido al día	Debe tomarse por la mañana media hora antes del desayuno. Deben introducirse en la boca y chuparse despacio.
Darbepoetina alfa 10 mg jeringa precargada	1 administración cada 15 días	Administración vía subcutánea (sc.). Conservar en nevera.

Anexo 1. Hoja de información al alta.

COMPLICACIÓN	MEDIDAS TERAPÉUTICAS
HIPERPOTASEMIA	- Antagonizar efectos cardiacos (gluconato cálcico). - Promover entrada de potasio al interior de la célula (ß-adrenérgios, insulina, glucosa). - Favorecer la eliminación de potasio (resinas de intercambio iónico y diuréticos del asa).
ACIDOSIS METABÓLICA	- Bicarbonato sódico. La dosis diaria recomendada en pacientes con ERC estables es de 0,5-1 mEq/kg/24 h.
HIPERURICEMIA	- Alopurinol 100-300 mg/24 h, si hay clínica de gota, o si el ácido úrico es mayor de 10 mg/dl.
HIPERMAGNESEMIA	- El riesgo de hipermagnesemia se puede reducir evitando la toma de antiácidos y laxantes que contengan magnesio.
ENFERMEDAD ÓSEA MINERAL RELACIONADA CON ERC	- Control de hiperfosfatemia (restricción dietética y quelantes de fósforo como las sales de calcio, sevelamer y carbonato de lantano). - Normalizar niveles de calcio y vitamina D (suplementos de calcio, análogos vitamina D, calciomiméticos).

Anexo 2. Posibles complicaciones y medidas terapéuticas.

GRUPO		PA	DDD	COSTE DDD
DIURÉTICO	TIAZIDAS	Hidroclorotiazida	25	0,06 €
	SULFONAMIDAS	Indapamida	2,5	0,23 €
		BUMETANIDA	1	0,11 €
		Torasemida	15	0,69 €
ANTAGONISTAS DEL CALCIO		Amlodipino	5	0,36 €
		Nifedipino	30	0,325 €
		Nimodipino	300	2,97 €
		Lecardipino	10-20	0,56-0,93 €
		VERAPAMILO	240-480	0,34-0,68 €
		Diltiazem	180-360	0,78-1,56 €
ß-BLOQUEANTES		Atenolol	75	0,122 €
		Bisopropol	10	0,24 €
		Carvedilol	37,5	0,93 €
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTASA ANGIOTENSINA		Captopril	50	0,35 €
		Enalapril	10	0,23 €
		Fosinopril	15	0,57 €
		Lisinopril	10	0,22 €
		Ramipril	2,5	0,33 €
ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II		Candesartán	8	0,87 €
		Irbesartán	150	1,01 €
		Losartán	50	1,24 €
		Telmisartán	40	0,97 €
		VALSARTÁN	80	0,80 €
BLOQUENATES α-ADRENÉRGICOS		Doxazoxina	4	0,49 €
		PRAZOSINA	5	0,21 €

Anexo 3. Comparación de precio por DDD de los distintos antihipertensivos.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía SEN Riñón y Enfermedad Cardiovascular. Nefrología. 2004; 24(Supl 6):1-235.

2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.

3. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001; 345:861-9.

4. Parving HH, Lehmert H, Bröchmer-Mortensen J *et al*. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345:870-8.

5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR *et al*. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345:851-60.

6. Ives NJ, Wheatley K, Store RL *et al*. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18:298-304.

7. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. Kidney Int. 2001; 59:260-9.

8. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. Lancet. 2003; 361:2005-16.

9. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(Suppl 2):51-547.

10. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anaemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int. 2004; 66(2):753-60.

Diabetes en insuficiencia renal crónica con edema agudo de pulmón

Lucía Fuster Sanjurjo.
Coordinadora: Ángeles Freire Fojo.

Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol. A Coruña.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 54 años, 105 kg de peso y 175 cm de estatura (IMC = 34 kg/m^2), sin alergias ni hábitos tóxicos (ex-fumador).

Diagnosticado hace 16 años de *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensión; pasados 3 años sufre un infarto agudo de miocardio posteroinferior, realizándose un cateterismo coronario. Desde entonces sufre episodios ocasionales de angor de esfuerzo.

Siete años antes del ingreso se detecta proteinuria no nefrótica (0,9 g/24 h) con función renal conservada (creatinina (Cr): 1 mg/dl), que evoluciona en un año a insuficiencia renal (IR) con Cr 2 mg/dl y dislipemia; 2 meses antes del ingreso el valor de Cr es de 4,4 mg/dl.

El paciente ingresó por un cuadro de disnea progresiva (Grado II-III) con ortopnea y edemas en miembros inferiores que evolucionaron durante las 3 semanas previas al ingreso.

Los resultados de las variables analíticas al ingreso se resumen en la tabla 1; no se muestran los valores de las pruebas de función hepática (bilirrubina total, fosfatasa alcalina, transaminasas (GOT/GPT), gamma-glutamil transpeptidasa-GGT, lactato deshidrogenasa-LDH), coagulación, amilasa, folatos, capacidad de fijación de hierro, sodio y calcio, T4 y TSH porque los resultados se ajustaban a los valores normales al ingreso y no se vieron alteradas durante el mismo.

Se consideró diagnóstico principal el edema agudo de pulmón (EAP) y secundarios: IR crónica de grado moderado-avanzado (nefropatía diabética), hiperparatiroidismo y anemia secundarios a la IR crónica, DM tipo 2, cardiopatía isquémica dilatada, infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial Grado 2, dislipemia (hipercolesterolemia), obesidad y broncopatía obstructiva crónica (BOC).

PARÁMETRO	AL INGRESO	VALOR NORMAL	PARÁMETRO	AL INGRESO	VALOR NORMAL
PERFIL LIPÍDICO			Glicohemoglobina (HbA_{1C})	5,4%	4,6-5,8
Colesterol total mg/dl	244	<175	Saturación de oxigeno (Sat O_2)	78%	>94%
Colesterol LDL (c-LDL) mg/dl	170	<100	Paratohormona intacta elevada pg/ml	256	14-72
Triglicéridos (TG) mg/dl	155	<200			
Colesterol HDL (c-HDL) mg/dl	43	>40			
ESTUDIO DE LA ANEMIA			Proteínas totales g/dl	6,2	6,7-8,7
Hemoglobina g/dl	10	12-18	Albúmina g/dl	3,7	3,5-5,0
Hematocrito	30%	37-52	Sodio mEq/l	135	135-145
Hierro µg/ml	37	50-150	Calcio mg/dl	8,5	8,5-10,5
Saturación de transferrína (IST)	13%	20-50	Potasio mEq/l	6,5	3,6-5,0
Ferritina ng/ml	47	22-322	Fósforo mg/dl	6,6	2,5-4,8
FUNCIÓN RENAL					
Aclaramiento de creatinina ml/min	33	90-120	Filtrado glomerular estimado MDRD-4 ml/min/1,7 m^2	13,2	
Proteínas en orina g/24 h	9,3	0-0,15			

Tabla 1. Resumen de las variables clínicas.

En la tabla 2 se resume el tratamiento domiciliario y de urgencias:

TRATAMIENTO DOMICILIARIO	
Ácido acetil salicílico (AAS) 300 mg vío oral (vo.)	Comida
Amlodipino 10 mg vo.	Comida
Insulina rápida/insulina isofánica 30:70 subcutánea (sc.)	20 UI-0-0
Mononitrato de isosorbida 50 mg vo.	Desayuno
Ranitidina 300 mg vo.	Cena
TRATAMIENTO EN URGENCIAS	
Oxígeno al 100% por cámara de alto flujo con reservorio	
Bromuro de ipratropio 500 µg nebulizado	
Captopril 12,5 mg sublingual	
Cloruro mórfico 5 mg vía intravenosa (iv.)	
Furosemida 40 mg iv.	
Metilprednisolona 80 mg iv.	

Tabla 2. Tratamiento domiciliario y de urgencias.

Las tablas 3, 4 y 5 exponen la historia farmacoterapéutica del paciente durante su ingreso en UCI, en planta y al alta respectivamente.

	INGRESO	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
TRATAMIENTO EN UCI	Oxigenoterapia por cámara de alto flujo + BiPap*		Oxigenoterapia por cámara de alto flujo.	
	Perfusión iv. de nitroglicerina 25 mg/250 ml para TAS 110/130 mmHg.			
	AAS 200 mg/24 h vo.			
	Nadroparina 5.700 UI/0,6 ml cada 24 h sc.			
	Atorvastatina 80 mg/24 h vo.			
	Omeprazol 40 mg/24 h iv.		Omeprazol 20 mg/24 h vo.	
	Captopril 12,5 mg/8 h si TAS entre120/140 mmHg vo.	Amlodipino10 mg/12 h vo. Doxazosina 4 mg/24 h Nitroglicerina TTS15 durante14 h Poliestirensulfonato cálcico 30 g/6 h vo.		
	Furosemida 40 mg/4 h iv. Suero fisiológico 500 ml +80 mEq ClK iv.	Furosemida 40 mg/4 h iv.	Furosemida 10 mg/6 h iv.	
	Lactulosa 30 ml antes de desayuno vo.			
	Insulina rápida según glucemia. Dieta de diabético sin sal, pobre en colesterol y proteínas			

*BiPAP *(Biphasic Positive Airway Pressure*- procedimiento de respiración espontánea bajo presión positiva en vías respiratorias con 2 niveles de presión diferentes).

Tabla 3. Historia farmacoterapéutica en UCI.

TRATAMIENTO EN PLANTA										
DÍAS DESDE INGRESO	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
AAS 100 mg/comida vo.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Amlodipino 10 mg/comida vo.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Atorvastatina 40 mg/noche vo.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Furosemida mg/desayuno vo.	40	40	40	40	40	20	20	20	20	20
Insulina NPH(12-0-4) + insulina rápida según glucemia sc.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nitroglicerina 10 TTS Parche (de 9 h a 23 h)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hierro (III) sacarosa mg/24 h iv.			100	200		200		200	.	200
Trandolapril mg/desayuno vo.		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	
Algedrato 466 mg/8 h vo.	+	+	+	+	+	+	+			
Carbonato cálcico 1.260 mg/8 h vo.							+	+	+	+
Calcitriol 0,25 mg/noche vo.								+	+	+
Dieta	Dieta de diabético sin sal, con restricción de potasio y 40 g proteínas.									
+ Pautado										

Tabla 4. Historia farmacoterapéutica en planta.

TRATAMIENTO AL ALTA	
Dieta de diabético de 1.500 calorías y 50 g de proteínas; sin sal, pobre en grasas. Restricción de alimentos ricos en potasio.	
AAS 100 mg/comida vo.	1 comprimido al mediodía.
Amlodipino 10 mg vo.	1 comprimido a la noche.
Atorvastatina 40 mg/noche vo.	1 comprimido con la cena.
Calcitriol 0,25 mg vo.	1 comprimido diario al acostarse.
Carbonato cálcico 1.260 mg vo.	1 comprimido en medio de desayuno, comida y cena.
Furosemida 40 mg vo.	Medio comprimido con el desayuno.
Insulina isofánica sc.	12-0-4 UI
Nitroglicerina 10 TTS	Parche (de 9 h a 23 h)
Seguimiento en consultas de Nefrología: Se administrará hierro III sacarosa y factores hematopoyéticos en hospital de día.	

Tabla 5. Historia farmacoterapéutica al alta.

El paciente acude a urgencias con disnea y ortopnea, Sat O_2 del 78% y edemas en miembros inferiores, el cuadro había comenzado 3 semanas antes; se diagnostica de EAP y después de la administración de oxigenoterapia, morfina, diuréticos y broncodilatadores se consigue una Sat O_2 del 84%.

Se detecta una pequeña elevación de las enzimas miocárdicas y un ECG crónicamente alterado con descenso del ST, pero se descarta que el EAP fuese secundario a cardiopatía isquémica; tras el hallazgo de IR avanzada (Cr: 5,4 mg/dl) los clínicos se inclinan a pensar en una posible agudización de ésta en el seno del EAP.

Un día después del ingreso presentó hiperpotasemia (6,5 mEq/l) que se resolvió al 4º día tras el tratamiento con diuréticos y resinas de intercambio iónico. Durante el ingreso en planta se inició el tratamiento de la anemia e hiperparatiroidismo con hiperfosfatemia secundarios a IR.

En planta sufre un episodio de hipotensión ortostática que se relaciona con el tratamiento con doxazosina.

La función renal empeora el 8º día de tratamiento con trandolapril (Cr: 6 mg/dl) por lo que se suspende el tratamiento.

Durante su ingreso mejora progresivamente el estado general, manteniéndose asintomático. Al alta se decide instaurar tratamiento sustitutivo de la función renal, mediante diálisis peritoneal ambulatoria, por lo que se vacuna contra la hepatitis B.

2. DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es un síndrome clínico en el que el corazón es incapaz de bombear sangre suficiente para atender al metabolismo de los tejidos o puede hacerlo sólo soportando unas presiones de llenado anormalmente elevadas. En la IC izquierda predominan los síntomas de congestión pulmonar, puede manifestarse como edema agudo de pulmón con disnea, ortopnea y Sat O_2 <90%. El origen de la IC izquierda puede ser cardiaco (cardiopatía isquémica) y/o extracardiaco: reagudización de IRC o anemia.

En la tabla 6 se muestran las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la ICA[1]:

TRATAMIENTO DE LA ICA	
1- Oxigenoterapia	Mantenimiento de Sat O_2 normal (95-98%).
2- Vasodilatadores	Terapia de primera línea: los nitratos iv. en combinación con furosemida han demostrado eficacia.
3- Morfina	Tratamiento de primera línea, especialmente si presentan disnea.
4- IECA	Tras la estabilización, comenzando con dosis bajas monitorizando la función renal y la presión sanguínea.
5- Diuréticos del asa	De elección; la dosis se irá modificando en función de la diuresis y de la evolución de los síntomas de congestión.

Tabla 6. Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la ICA[1].

En este caso vemos cómo el tratamiento de urgencia del edema agudo de pulmón se ha basado en la corrección de la IC izquierda según estas recomendaciones. Además se han administrado broncodilatadores para tratar el broncoespamo; nos encontramos ante un paciente con BCO.

En UCI se inicia la perfusión de nitroglicerina, la velocidad de administración inicial es de 5-10 µg/min aumentando lentamente hasta obtener la presión arterial sistólica (TAS) objetivo, una vez estabilizado el paciente no se debe suspender bruscamente; se debe iniciar el tratamiento con nitroglicerina transdérmica de forma simultánea al descenso de la velocidad de perfusión.

El objetivo de la oxigenoterapia es corregir la hipoxemia mediante la administración de oxígeno de forma continua, los métodos más utilizados son la oxigenoterapia de alto flujo mediante mascarillas con efecto Venturi, es el método de elección frente a la de bajo flujo por gafas nasales; las ventajas se exponen en la tabla 7.

OXIGENOTERAPIA	
Alto flujo: mascarillas con efecto Venturi	Bajo flujo: gafas nasales
- FiO_2 constante e independiente del patrón ventilatorio. - FiO_2 regulable dependiendo del orificio de entrada de la mascarilla (si se cierran los orificios se convierte en un sistema de bajo flujo con reservorio).	- FiO_2 desconocida y depende del patrón respiratorio del paciente. - No es aconsejable para pacientes en situaciones agudas.
FiO_2: Fracción Inspiratoria de Oxígeno del aire inspirado	

Tabla 7. Comparación de métodos de administración de oxígeno.

La profilaxis de tromboembolismo en paciente inmovilizado de riesgo con nadroparina debe realizarse con precaución en paciente con insuficiencia renal por mayor riesgo de sangrado; por ello, se ha asociado omeprazol para la profilaxis de úlcera gastroduodenal en paciente con antecentes de la misma a tratamiento continuado con AINEs.

En diabéticos es común la descompensación en ICA, por lo que se debe iniciar el tratamiento con insulina rápida titulada en función de las glucemias. La normoglicemia mejora la supervivencia de los pacientes diabéticos críticos.

El tratamiento con AAS, antihipertensivos y estatinas se ajusta a las "Medidas de nefroprotección y prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal"[2] que promueve la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y se exponen en la tabla 8.

NEFROPROTECCIÓN Y PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN EL ENFERMO RENAL
1) **Antiagregación plaquetaria** con AAS en pacientes con cardiopatía.
2) **Control de la dislipemia,** independientemente del estadio (objetivos terapéuticos: c-LDL <100 mg/dl, c-HDL >40 mg/dl, colesterol total <175 mg/dl y TG <200 mg/dl).
3) **Control de la presión arterial** (en diabéticos tensiones <130/80 mmHg): 1ª elección: IECA 2ª: Diuréticos (del asa en IR moderada-avanzada) 3ª: Antagonistas del calcio o los ß-bloqueantes 4ª: Bloqueantes α.

Tabla 8. "Medidas de nefroprotección y prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal" de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)[2].

En cuanto al tratamiento de la dislipemia diversos estudios han demostrado la eficacia de las estatinas en la reducción de la cifra de colesterol LDL para disminuir la morbi-mortalidad de la enfermedad coronaria en todos los grupos de pacientes (CARE, 4S, LIPID, HPS…). El tratamiento en UCI con dosis elevadas de atorvastatina (80 mg/24 h) se inició por la sospecha de síndrome coronario agudo. Esta práctica se basa en el estudio *Myocardial Ischemia Reduction with Aggresive Cholesterol Lowering Study* (MIRACL)[5], que demostró el efecto beneficioso de la atorvastatina en reducir la tasa de angina recurrente que requería hospitalización; sin embargo, el estudio no fue capaz de demostrar beneficios sobre variables finales como muerte o infarto.

La *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) recomienda para el tratamiento de la angina[3] (tabla 9):

TRATAMIENTO DE LA ANGINA	
AAS	Prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares (ACV).
ß-bloqueantes	Terapia inicial.
Antagonistas del calcio y/o nitratos de larga acción	En caso de contraindicación de ß-bloqueantes.
Hipolipemiante	En pacientes con cardiopatía isquémica y c-LDL >130 mg/dl.
IECAs	Todos los pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes.

Tabla 9. *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) para el tratamiento de la angina[3].

La tabla 10 muestra las indicaciones que requieren alguna clase de fármaco antihipertensivo en condiciones de alto riesgo según el informe JNC-7[4]. La selección de fármacos está basada en resultados favorables de ensayos clínicos.

Durante la estancia en UCI se inició el tratamiento con IECAs, debiendo suspenderlo por hiperpotasemia. Tampoco se pudieron usar los ß-bloqueantes por las comorbilidades del paciente (BOC y diabetes insulinodependiente), por lo que se optó por las otras alternativas.

Los IECAs han demostrado ser los más eficaces tanto en la nefropatía diabética como en los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria elevada en orina de 24 h. Uno de los objetivos para la nefroprotección y la prevención cardiovascular en el paciente con IR con diabetes es el control estricto de la glucemia, con $HbA_{1C} \leq 7\%$. En estadíos 3-4 de la IR se puede usar insulina.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN							
	FÁRMACOS RECOMENDADOS						
Indicaciones asociadas	D	BB	IECA	ARA II	CCa	AntALD	ENSAYOS CLÍNICOS
Insuficiencia cardiaca	+	+	+	+		+	ACC/AHA HEART FAILURE GUIDELINES
Enfermedad coronaria alto riesgo	+	+	+		+		ALLHAT, HOPE, ANBP, LIFE,CONVINCE
Diabetes	+	+	+	+	+		NKF-ADA GUIDELINE, UKPDS, ALLHAT
Enfermedad renal crónica			+	+			NFK GUIDELINE, Captopril trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
D: diuréticos; BB: ß-bloqueantes; CCa: Calcioantagonistas; AntALD: Antagonistas aldosterona.							

Tabla 10. Resumen de las indicaciones que requieren alguna clase de fármaco antihipertensivo en condiciones de alto riesgo según el informe JNC-7[4].

La hiperpotasemia se trata con dieta pobre en potasio, resinas de intercambio iónico; también el bicarbonato sódico (corrección de acidosis metabólica) o los diuréticos favorecen el control de la misma. Asimismo se debe evitar el estreñimiento con laxantes.

El control del metabolismo calcio-fósforo precisa una dieta baja en fósforo y administración del aporte de calcio necesario. Si no se corrige la hiperfosfatemia a veces hay que administrar hidróxido de aluminio como quelante con el riesgo de sobrecarga de aluminio (se debe evitar el uso con fármacos que contengan magnesio). El tratamiento de elección para el hiperparatiroidismo son los derivados de vitamina D, pero no se deben utilizar si el fósforo sérico es superior a 6 mg/dl o el producto calcio-fósforo es >55-60; en ese caso debemos corregir primero la hiperfosfatemia y posteriormente iniciar el tratamiento con calcitriol (se administra en este caso al acostarse para evitar la absorción de fósforo).

Se recomienda iniciar el tratamiento de la anemia cuando existe una Hb <11 g/dl; en pacientes muy sintomáticos o con patología asociada (DM, IC, enfermedad coronaria…). Si existe déficit de hierro (ferritina <100 ng/ml o IST <20%), se corregirá con hierro oral o iv. dependiendo de la gravedad (se debe tener precaución durante la administración iv. directa 1 ml/min; pues puede dar reacción). El cálculo de la dosis de hierro se ha realizado según la siguiente fórmula:

Déficit de Fe (mg) =
{Peso corporal (kg) x [Hb deseada (g/dl) - Hb observada (g/dl)] x 2,4} + 500

Siempre hay que descartar la existencia de ferropenia, déficit de vitamina B_{12} y/o ácido fólico, y en su caso, iniciar el tratamiento sustitutivo. Una vez corregidos, si es necesario se administrará eritropoyetina 25-50 UI/kg sc semanales con el objetivo de mantener la Hb ≈12 g/l.

Plan de atención farmacéutica

La agenda electrónica PDA ha sido una de las herramientas de mayor utilidad en el plan de atención farmacéutica, ya que muchas de las guías mencionadas y bases de datos de medicamentos están disponibles en este formato.

El plan de atención farmacéutica queda resumido en la tabla 11 y se trata de un análisis integral de la farmacoterapia mediante el cual se han detectado una serie de aspectos objeto de intervención farmacéutica.

La IR aguda concomitante requiere la detección y tratamiento de las alteraciones relacionadas. Por ello se debe monitorizar estrechamente la función renal y el abordaje farmacoterapéutico debe tener como premisa el preservarla. La prevalencia de anemia, anormalidades electrolí-

PLAN DE ACTUACIÓN FARMACÉUTICA			
ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN	RESULTADO
Selección del tratamiento	Atorvastatina 80 mg/24 h		Solicitar uso compasivo
Efectividad de la terapia	Tratamiento antihipertensivo	Control tensión arterial	CORRECTO
	Atorvastatina	Perfil lipídico	Solicitud de perfil lipídico
	Poliestiren sulfonato cálcico y algedrato	Control de electrolitos: sodio, potasio, calcio y fósforo	CORRECTO
	Furosemida	Control de diuresis	CORRECTO
	Insulina	Glucemias	CORRECTO
	Oxigenoterapia	Sat O_2	CORRECTO
Duración del tratamiento	Nitroglicerina iv.	Terapia secuencial	CORRECTO
	Furosemida y omeprazol	Terapia secuencial	CORRECTO
	Nadroparina	Duración de tratamiento	Suspender el tratamiento
Dosis	Trandolapril	Dosis inicial 0,5 aumentando cada 2-4 semanas	Dosis incorrecta
	Atorvastatina	Dosis inicial 10 mg aumentando cada 4 semanas	Dosis incorrecta
	Amlodipino 10 mg/12 h	Intervalo posológico incorrecto	Dosis máxima 10 mg una vez al día
Interacciones	Algedrato con IECA	Interacción	Separar 2-3 h
	Atorvastatina y amlodipino	Inhibidores CYP3A4. Evitar Hierba de San Juan y zumo de pomelo	CORRECTO
Reacciones adversas reales o potenciales	Doxazosina	Hipotensión ortostática	Vigilar las primeras 12 h de tratamiento.
	Atorvastatina	Miolisis	CORRECTO
	Furosemida	Ototoxicidad	CORRECTO
	Metilprednisolona	Glucemias	CORRECTO
	IECAs	Deterioro de función renal	Suspender tratamiento
	Hierro III Sacarosa	Sabor metálico	CORRECTO
	Poliestiren sulfonato cálcico	Control de electrolitos: Hipopotasemia/hipercalcemia	CORRECTO
	Carbonato cálcico	Cálculos renales: calcemia y calciuria	CORRECTO
	Atorvastatina y calcitriol	Elevación de transaminasas	Solicitud de transaminasas

Tabla 11. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente)*.

PLAN DE ACTUACIÓN FARMACÉUTICA			
ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN	RESULTADO
Administración	Nitroglicerina iv.	Incompatibilidad con EVA	CORRECTO
	Captopril	Sublingual	Respuesta hipotensora difícil de controlar.
	Algedrato	Administración respecto a alimentos	Antes de comer con el estómago vacío.
	Carbonato cálcico	Administración respecto a alimentos. Con comidas	CORRECTO
Adherencia al tratamiento	Información al alta		Entrega de calendario e información oral y escrita (INFOWIN®).
Medidas dietéticas	Información nutricional al alta		Recomendaciones nutricionales al alta. Alimentos ricos en potasio a evitar. Control de glucemias.
Fármaco-económicos	Especialidades farmacéuticas genéricas (EFG)		Al alta pautar EFG de: amlodipino, AAS y furosemida.

Tabla 11. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

ticas y acidosis metabólica es mayor en pacientes con IR concomitante.

Varias de las intervenciones farmacéuticas han estado relacionadas con la utilización de atorvastatina; el tratamiento se ha iniciado de manera brusca a dosis de 80 mg, por lo que nos encontramos ante una situación en la que el clínico debería valorar el beneficio/riesgo del tratamiento mediante análisis de parámetros de eficacia (perfil lipídico) y seguridad (elevación de transaminasas/miolisis). Dado que no se ha utilizado en condiciones contempladas en ficha técnica (reducción de la tasa de angina recurrente) se debería solicitar el uso compasivo.

Asimismo se sugirió suspender el tratamiento con nadroparina en planta, ya que una vez el paciente deambulaba el riesgo del tratamiento con ésta en un paciente con IRC y DM superaba al beneficio en la prevención de trombosis.

La incorrecta utilización de trandolapril provocó deterioro de la función renal; se debería haber aumentado la dosis tras 2 semanas de tratamiento. Por otro lado, se recomendó administrar separados algedrato e IECA por una posible interacción a nivel de la absorción, algedrato debe tomarse antes de comer con el estómago vacío y separado 2-3 horas del IECA. El amlodipino posee una vida media de 35-50 horas, por lo que el intervalo posológico utilizado en UCI (12 horas) fue incorrecto.

Durante el ingreso se detectó una reacción adversa a medicamento (RAM), hipotensión ortostática por doxazosina. Se incluyó en el programa de registro de RAM del Servicio de Farmacia; no se notificó a través de tarjeta amarilla porque no fue grave, era conocida y el fármaco se comercializó hace más de 5 años.

La administración de captopril sublingual es una práctica poco recomendable porque la respuesta hipotensora inducida puede ser intensa y difícil de controlar. Es preferible hacerlo por vo.

Se ha aportado información nutricional al alta siguiendo el "Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria"[6] y recordando al paciente los alimentos más ricos en fósforo, sodio y potasio que debe evitar. También se ha dado Información farmacoterapéutica al alta: con ayuda del aplicativo Infowin® se elaboró la planificación horaria y la información de medi-

camentos al alta, se aportó información oral y escrita al paciente sobre el tratamiento, explicando que ciertas especialidades que tomaba anteriormente o durante el ingreso cambiaron al alta.

Se propuso al alta la prescripción de todas aquellas especialidades farmacéuticas genéricas disponibles por ser la alternativa con relación coste/efectividad más favorable.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR *et al.* Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; 26(4): 384-416. Disponible en: *http://pocketgram.nt/escardio/*.

2. Gorostidi M, Marín R. Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadíos 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2004; 24(Supl 6):91-101.

3. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina–summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Circulation. 2003; 107(1):149-58. Disponible en: *http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/palm_downloadstep.1htm.*

4. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. Hypertension. 2004; 43(1):1-3. Disponible en: *http://hp2010nhlbihin.net/jnc7/jnc7pda.htm.*

5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2001; 285(13):1711-8.

6. Sanz A. Recomendaciones nutricionales en la insuficiencia renal crónica. En: León M, Celaya S, editores. Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria. 1ª ed. Barcelona: Novartis; 2001. p.173-80.

Hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica en paciente diabético

Bianka Tirapu Nicolás y Vicente Gimeno Ballester.
Coordinadora: Juana Alfaro Basarte.

Hospital de Navarra. Pamplona.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 82 años que ingresa a través del Servicio de Urgencias por diarreas copiosas (10-15 deposiciones/24 h) de 1 semana de duración.

La paciente tiene antecedentes personales de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM tipo 2), hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a nefropatía diabética (ND) y/o nefroangioesclerosis (última analítica Cr=1,8 mg/dl). Se encuentra en tratamiento con: glibenclamida 5 mg (1-1-0), irbesartán 150 mg (1-0-0), indapamida 1,5 mg comprimidos retard (1-0-0), risedronato 35 mg una vez a la semana.

En la exploración física se encuentra deshidratada y ligeramente desorientada. Frecuencia cardiaca: 110 lpm. Tensión arterial (TA): 90/70 mmHg con una caída postural al adoptar la posición sentada a 60/30 mmHg. Auscultación torácica normal. Abdomen blando, no doloroso. No masas palpables. No edemas. Pulsos presentes.

En la analítica realizada al ingreso se detectan fuera de rango los siguientes parámetros: Glucosa: 262 mg/dl (76-110). Urea: 214 mg/dl (10-50). Creatinina: 7,4 mg/dl (0,6-1,2). Sodio: 131 mmol/l (135-145). Potasio: 2,9 mmol/l (3,6-5,0). Cloro: 89 mmol/l (101-111). Osmolalidad: 334 mmol/kg (275-295). Gasometría arterial: Bicarbonato: 6 mmol/l (22-26). pH: 7,26 (7,35-7,45). pCO_2: 28 mmHg (35-45). Orina: Proteínas: 30 mg/dl (<5). Cuerpos cetónicos: ++ (No detectable). Sodio: 2 mmol/l (28-153).

Se realizan otras pruebas complementarias, siendo negativos los cultivos de orina, heces y hemocultivo, la radiología de tórax se encuentra dentro de la normalidad y en la de abdomen se ven algunas asas de intestino no dilatadas. En la eco renal los riñones son de tamaño, forma y situación normal. No signos de nefropatía obstructiva.

La paciente es diagnosticada de acidosis metabólica y agudización de la insuficiencia renal crónica por depleción hidrosalina secundaria a síndrome diarreico.

Se le suspende la medicación oral que tomaba procediendo a reponer el volumen extracelular con NaCl 0,9% en cantidad suficiente para mejorar la situación hemodinámica (1–1,5

l). Debido a la acidosis que presenta, se aporta a su vez bicarbonato 1/6 M sin sobrepasar un valor de pH >7,15, ya que una vez corregido el déficit insulínico, los cetoácidos se metabolizarán y generarán más bicarbonato. Se aportan además 60 meq de potasio, repartido en los sueros fisiológicos a una velocidad de perfusión hasta un máximo de 10 meq/h. Se realizan controles seriados hasta corrección del nivel plasmático de potasio. Los niveles de glucosa sanguínea se ajustan con insulina y se mantiene a la paciente con suero glucosalino para favorecer la diuresis.

Un estudio colonoscópico mostró un adenoma velloso como causa de su síndrome diarreico, quedando la paciente programada para cirugía.

En el momento del alta se encuentra con: Glucosa: 174 mg/dl (76-110). Urea: 86 mg/dl (10-50). Creatinina: 2,1 mg/dl (0,6-1,2). Gasometría arterial: bicarbonato: 21 mmol/l (22-26). El resto de parámetros se normalizaron.

El tratamiento farmacológico al alta es: insulina isofánica (20-0-12), insulina rápida según niveles de glucosa, enalapril 5 mg (1-0-0), furosemida 40 mg (1-0-0) (tabla 1).

TRATAMIENTO	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	ALTA
Glibenclamida	Suspendido				
Irbesartán	Suspendido				
Indapamida	Suspendido				
Risedronato	Suspendido				
Suero fisiológico	1.500 ml	500 ml			
Bicarbonato 1/6 M	500 ml				
ClK	60 meq	20 meq			
Suero glucosalino		1.000 ml	1.500 ml	1.500 ml	
Insulina rápida	Según niveles de glucosa.				
Insulina isofánica			20 UI antes desayuno, 12 UI antes cena.		
Enalapril				5 mg (1-0-0)	5 mg (1-0-0)
Furosemida				40 mg (1-0-0)	40 mg (1-0-0)

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

Se definen como acidosis todas aquellas situaciones en las que el pH sanguíneo es <7,35. Los términos respiratorio o metabólico se asignan según se modifiquen respectivamente la pCO_2 o $[CO_3H^-]$.

El principal producto ácido del metabolismo celular es el dióxido de carbono (CO_2), que en condiciones normales es eliminado por los pulmones sin que se produzca una retención neta de ácido. Cuando la acidosis se deba a un valor aumentado de la pCO_2 (>40 mmHg), y por lo tanto a un fallo en la ventilación alveolar, estaremos ante una acidosis respiratoria. El bicarbonato sanguíneo estará normal o aumentado si están actuando los mecanismos compensatorios renales, consistentes en aumentar la excreción de ácidos y en reabsorber y generar más bicarbonato.

Se denomina en cambio acidosis metabólica cuando se deba a una $[CO_3H^-]$ disminuida, ya sea por pérdida del mismo (diarreas), así como por gasto en la neutralización ante una presencia de ácidos. En este caso la pCO_2 estará normal o disminuida si actúan los mecanismos compensatorios pulmonares.

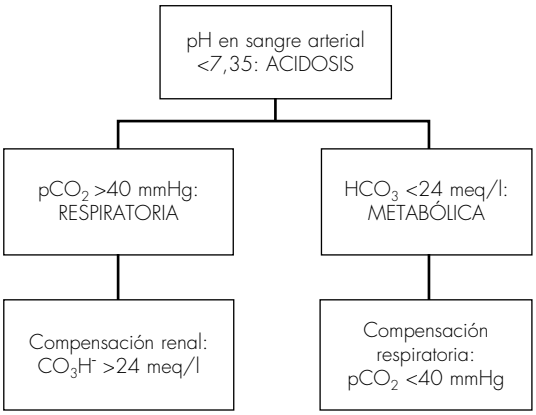


Figura 1. Patogenia de la acidosis.

Nuestra paciente se encuentra en acidosis con un valor de pH sanguíneo de 7,26, confirmando la existencia de una acidosis metabólica los bajos niveles de bicarbonato (6 mmol/l). Las diarreas de larga evolución, con la consiguiente pérdida de bicarbonato gastrointestinal que conllevan, han sido seguramente el factor desencadenante del cuadro. Pero la insuficiencia renal crónica de base de la paciente, junto al fallo renal agudo provocado, suponen también una pérdida renal de bicarbonato, que estará contribuyendo a empeorar la situación de acidosis metabólica.

La pCO_2 está disminuida a un valor de 28 mmHg y teniendo en cuenta su edad avanzada probablemente indica que esté hiperventilando como medida compensatoria, evitando una caída más brusca del pH sanguíneo.

Para establecer el diagnóstico en los casos de acidosis metabólica es particularmente útil el valor del anión Gap, también denominado intervalo aniónico, el cual representa todos aquellos aniones no medidos habitualmente y que, en circunstancias normales, son las proteínas plasmáticas (principalmente albúmina), fosfatos y sulfatos.

Anión Gap = $Na^+ - (Cl^- + CO_3H^-)$. Rango de normalidad: 8 – 16 meq/l.

Su valor aumentado, indica la existencia de mayor número de aniones, generalmente sustancias ácidas acumuladas en situaciones tales como cetoacidosis diabética o acidosis láctica. Las acidosis metabólicas que ocurren como consecuencia de la pérdida directa de bicarbonato en cambio, suelen tener el valor del anión Gap normal.

En el caso que nos ocupa el anión Gap tiene un valor de 36. A pesar de ser una acidosis metabólica desencadenada principalmente por la pérdida renal y gastrointestinal de bicarbonato, este dato advierte además de un exceso de sustancias ácidas, y por lo tanto de la naturaleza mixta de la acidosis metabólica.

Por un lado, a consecuencia de la insuficiencia renal, el riñón no eliminará de forma ade-

cuada, y estará reteniendo fosfatos, sulfato, etc. Por otro lado, la descompensación diabética consecuencia de la deshidratación severa, provoca una cetoacidosis diabética confirmada por la presencia de cuerpos cetónicos en orina. Además, podría ser que tuviéramos también cierto componente de acidosis láctica, ya que la presión arterial era 90/70, y al ser una paciente hipertensa seguramente existiera hipoperfusión a los tejidos, teóricamente empeorada además por el tratamiento antihipertensivo, lo cual no podemos confirmar ya que no están medidos los niveles de ácido láctico.

Al ceder el cuadro de base, y por lo tanto las diarreas, la situación mejoró con la reposición hidroelectrolítica realizada. El aporte de bicarbonato corrigió la acidosis, y la expansión del volumen extracelular mejoró tanto las cifras de tensión arterial, como la perfusión periférica, y con ella la función renal y la posible acidosis láctica que pudiera existir. A su vez, el adecuado control de la diabetes con insulina, corrigió la hiperglucemia y cetoacidosis.

En el momento del alta se planteó un nuevo tratamiento farmacológico de acuerdo a la nefropatía diabética de base que presentaba la paciente. Es una de las complicaciones microvasculares frecuentes de la diabetes y tiene un curso progresivo, pasando por fases de microalbuminuria, proteinuria, e insuficiencia renal, hasta el desarrollo de una insuficiencia renal terminal. Se acompaña de hipertensión arterial y retinopatía diabética proliferativa. El desarrollo de la misma supone un aumento del riesgo cardiovascular global, así como de la morbi-mortalidad prematura del paciente diabético.

Según la clasificación actual de la enfermedad renal crónica (ERC) en 5 estadios de la *National Kidney Foundation*[1], se considera fase de insuficiencia renal a partir del estadio 2. La paciente al alta tiene una creatinina sérica de 2,1 mg/dl, urea de 86 mg/dl y un filtrado glomerular estimado por MDRD de 24 ml/min/1,73 m^2, y por tanto se encuentra en estadio 4 y ya en fase de insuficiencia renal avanzada. Esta fase se asocia con una progresión irreversible de la enfermedad hasta la insuficiencia renal terminal y por tanto los objetivos irán encaminados a retardar dicha progresión y prevenir el resto de complicaciones de la DM. Para ello es necesario instaurar tratamiento farmacológico con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II), y conseguir el mejor control posible de la presión arterial, glucemia y perfil lipídico.

Según la evidencia disponible, se recomienda el inicio de tratamiento con un fármaco bloqueante del sistema renina-angiotensina II en DM tipo 1 y 2, tanto en pacientes hipertensos como normotensos microalbuminúricos[2]. Estos fármacos además de su efecto hipotensor, poseen un efecto renoprotector específico al disminuir la hiperfiltración glomerular, la presión intraglomerular y la microalbuminuria, y han demostrado disminuir la frecuencia de progresión de la enfermedad renal tanto en las fases de microalbuminuria como en la nefropatía diabética establecida.

Sin embargo una revisión reciente de todos los estudios que compararon IECAs o ARA II con placebo, o entre sí, en los pacientes con ND[3], concluye que no pueden obtenerse estimaciones fiables del efecto de los IECAs *vs* los ARA II debido a la falta de estudios de comparación directa adecuados. Además solamente los IECAs a dosis máxima revelaron una reducción significativa del riesgo de mortalidad por todas las causas. Los perfiles renales y de efectos secundarios de ambos grupos no difirieron significativamente.

Se inició por lo tanto tratamiento con el agente más económico con un beneficio de supervivencia comprobado: enalapril. Este fármaco requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, se recomendó una dosis de inicio de 5 mg al día que podrá aumentarse progresivamente en intervalos de 2 semanas hasta alcanzar, si se tolera,

la dosis objetivo de 20 mg al día, en una o dos tomas.

En cuanto al control de la presión arterial, el objetivo es conseguir una TA inferior a 130/80 mmHg (125/75 si proteinuria >1 g/24 h)[2]. Debemos, no obstante, recordar que con cifras de TA inferiores la evolución puede ser mejor, siempre según la tolerancia del paciente y evitando la sintomatología de hipotensión arterial. Para conseguir estas cifras de TA es necesario, en general, la asociación de dos y muy frecuentemente tres o más fármacos.

Por su efecto antiproteinúrico específico ya comentado, los documentos de consenso[2] y las principales guías clínicas[4] recomiendan como primer escalón el uso de un IECA o ARA II y la adición de un diurético del asa como segundo escalón en insuficiencia renal moderada-avanzada como es el caso de la paciente. Se recomendó la adición de furosemida 40 mg cada 24 h para el buen control de las cifras de TA que al alta eran de 140/94.

El control de la TA en los límites aconsejados puede presentar dificultades por la presencia en algunos pacientes, como los ancianos, de hipotensión ortostática frecuentemente agravada por el tratamiento. Se debe prestar especial atención además a la aparición de hiperpotasemia, especialmente en casos como éste de paciente diabético, anciano, con insuficiencia renal y tratamiento concomitante con IECA/ARA II. También si se diera el caso de tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos o diuréticos distales (espironolactona, amiloride).

Respecto al adecuado control metabólico, el objetivo prioritario es conseguir unos niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) inferiores a 7% aunque descensos de tan sólo un 1% producen ya efectos beneficiosos[2].

En insuficiencia renal leve-moderada (estadio 1-3) podrían utilizarse, ya que se eliminan mediante metabolismo hepático, las tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona), repaglinida, nateglinida y gliquidona. Está contraindicado el uso de biguanidas (metformina) por la posibilidad de inducir acidosis láctica y de sulfonilureas (excepto gliquidona) por el riesgo de hipoglucemias graves. En estadios más avanzados de la enfermedad (4-5) como es el caso de la paciente, está indicado el tratamiento con insulina para el correcto control metabólico[5].

Durante el ingreso los niveles de glucosa se controlaron con insulina de acción rápida y se instauró una pauta basal de insulina isofánica de acción intermedia.

En los pacientes de edad avanzada se buscará el mejor control metabólico posible, con especial atención en evitar hipoglucemias. Esto es especialmente importante en pacientes con IRC y que a medida que progresa la enfermedad son más frecuentes estas situaciones hipoglucémicas que en ocasiones obligan incluso a disminuir la dosis de insulina. Esto es debido a que el riñón degrada alrededor de una tercera parte de la insulina, lo que conlleva un aumento de su vida media conforme la función renal empeora. Además la gluconeogénesis renal disminuye también a medida que avanza la enfermedad y se reduce la masa renal. Por todo ello es importante una monitorización estrecha de la glucemia en estos pacientes[4].

Es importante también mantener un perfil lipídico adecuado con el fin de reducir en lo posible el riesgo cardiovascular, ya que supone la principal fuente de complicaciones y causa de muerte en los pacientes diabéticos.

Se debe intentar mantener, si es posible, el colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl, el colesterol HDL superior a 45 mg/dl en los hombres, y 55 mg/dl en las mujeres, y los triglicéridos por debajo de 150 mg/dl[2]. Según las recomendaciones de la guía para dislipemias de K/DOQI[6], la mayoría de los fármacos hipolipemiantes son seguros y se toleran bien, y dado el alto riesgo cardiovascular de estos pacientes, estaría indicado tratamiento farmacológico agresivo si el cambio en los hábitos de vida durante tan sólo 3 meses no da resultado.

La paciente tiene al alta unas cifras de colesterol LDL: 123 mg/dl, colesterol HDL: 46 mg/dl y triglicéridos: 84 mg/dl. Con estas cifras no se recomienda tratamiento hipolipemiante y se da el alta con medidas higiénico-dietéticas. Si en controles posteriores requiere tratamiento, la terapia inicial para unas cifras de LDL elevadas son las estatinas. Apenas tienen eliminación renal, se toleran bien a dosis máximas y algunas como la atorvastatina no requiere ajuste de dosis cualquiera que sea el filtrado glomerular. Los fibratos en cambio sí que se eliminan por vía renal y además pueden provocar miositis y aumento de la creatinina plasmática. Entre todos ellos el gemfibrozilo parece tolerarse mejor y sería el recomendado en caso de que la hipertrigliceridemia ≥ 500 mg/dl sea la anormalidad lipídica primaria. Los secuestrantes de sales biliares no han sido tan estudiados pero debido a su baja absorción probablemente sean bien tolerados. Se consideran fármacos de segunda línea cuando las estatinas no se toleren.

Aunque se ha demostrado que la adición de ácido acetilsalicílico al tratamiento reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en el paciente diabético tipo 2 y debe considerarse dicho tratamiento tanto en prevención primaria como secundaria del IAM[2], debido a la avanzada edad de la paciente y el reciente adenoma velloso detectado, no se recomendó tratamiento antiagregante plaquetario.

Por último hay que considerar las posibles complicaciones asociadas a la IRC, como son la anemia, acidosis metabólica y osteodistrofia renal. La anemia es debida fundamentalmente al déficit de producción de eritropoyetina (EPO) por daño a nivel del parénquima renal y puede ser necesario iniciar tratamiento con EPO recombinante humana para mantener niveles de hemoglobina ≥ 11g/dl[7]. La acidosis metabólica aparece frecuentemente cuando el filtrado glomerular es inferior a 20-25% de lo normal y se manifiesta con concentraciones plasmáticas de bicarbonato entre 12-20 meq/l. Requiere tratamiento con suplementos orales de 2-4 g bicarbonato/24 h[8]. La osteodistrofia renal cursa con disminución de calcio, vitamina D y aumento de fósforo. Se pueden emplear suplementos de calcio con dosis bajas de calcitriol oral y quelantes de fósforo si los niveles de fosfato son superiores a 4,6 mg/dl.

A pesar de tener una IRC en estadio 4, la paciente no requiere de momento tratamiento farmacológico para ninguna de ellas, ya que los parámetros bioquímicos al alta son: hemoglobina: 12,1 g/dl, calcio: 9,1 mg/dl, fosfato: 4,3 mg/dl y bicarbonato: 21 mmol/l. Se recomendaron controles periódicos de los mismos y valorar tratamiento correspondiente en su caso.

La paciente al ingreso tomaba risedronato semanal. Este grupo de fármacos no está recomendado en ficha técnica en casos de insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda no reintroducirlo.

Ante futuras actuaciones se recomienda evitar fármacos nefrotóxicos y valorar previamente el beneficio/riesgo que supone la utilización de contrastes yodados, AINEs, aminoglucósidos.

Las recomendaciones dietéticas serán las propias de la diabetes, aconsejándose ajustar el contenido proteico de la dieta para que no exceda a 0,8 g/kg/24 h, máximo 10% del contenido calórico diario, ya que se han informado disminuciones de valores de albuminuria y estabilización de funciones renales con estas medidas. Esta limitación de la ingesta proteica requiere un aumento en la ingesta de carbohidratos y/o grasas para mantener una ingesta calórica adecuada[4].

El plan de atención farmacéutica se detalla en la tabla 2.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Indicado reintroducción de un fármaco bloqueante del sistema renina-angiotensina II.	Se recomienda enalapril.
	Indicado añadir un fármaco de segundo escalón para el control de las cifras de TA.	Se recomienda furosemida.
	No indicado tratamiento con hipoglucemiantes orales.	Mantener tratamiento con insulina iniciado durante el ingreso.
	No indicado tratamiento con bifosfonatos.	
Efectividad terapia	Seguimiento de la evolución de la IRC: controles periódicos de creatinina, urea, FG, proteinuria, hemoglobina, calcio, fosfato, bicarbonato.	
	Control cifras de TA.	
	Control estrecho de glucemia.	
	Control cifras de colesterol y triglicéridos.	
Dosis	Enalapril requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.	Se recomienda dosis de inicio de 5 mg (100).
Interacciones	Combinación de IECA y diurético del asa: "hipotensión de primera dosis", manifestada como mareo, aturdimiento, desmayo.	Tomar la primera dosis de enalapril justo antes de acostarse. Si surge, colocarse en decúbito.
Reacciones adversas potenciales	Riesgo de hipotensión	Se recomienda escalada de dosis del enalapril.
	Riesgo de hiperpotasemia.	Control cifras de potasio.
	Riesgo de hipoglucemia.	Ajuste de dosis insulina en caso necesario.
Adherencia al tratamiento	Debido a que es tratamiento crónico.	Información detallada a la paciente y familiares: uso de recordatorios y pastilleros.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFIA

1. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.

2. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Semergen. 2002; 28:631-8.

3. Strippoli GFM, Bonifaci C, Craig M *et al.* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II para prevenir la progresión de la nefropatía diabética (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus,* 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*

4. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2007; 49(2 Suppl 2):S1-182.

5. Robles NR, Alcázar R, González Albarrán O *et al.* Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. Nefrología. 2006; 26:538-56.

6. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003; 41(Suppl 3):S1-92.

7. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2006; 47(5 Suppl 3):S11-145.

8. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic Acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. Am J Kidney Dis. 2005; 45:978-93.

9. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. Postgrad Med J. 2004; 80:624-33.

10. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. J Gen Intern Med. 2004; 19:1045-52.

Pielonefritis

América Carrasco Torrents y María López Sobella.
Coordinadora: Mª Carmen López Arranz.

Hospital General de Segovia. Segovia.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 61 años que acude a urgencias por presentar desde hace tres días síndrome miccional (disuria, poliaquiuria y micción urgente), acompañado desde la mañana anterior de fiebre, náuseas, vómitos y dolor tipo cólico en fosa lumbar derecha.

Antecedentes personales

Alergia a penicilinas y pirazolonas. *diabetes mellitus* tipo 1 (DM tipo 1) en tratamiento con insulina. Colecistectomía por colelitiasis aguda. Hipertensión arterial en tratamiento con irbesartán e hidroclorotiazida.

La paciente refiere que hace tres semanas acudió a su médico de cabecera por una infección del tracto urinario (ITU) que cedió tras tratamiento con fosfomicina-trometamol 3 g en dosis única vía oral (vo.).

Exploración física al ingreso

Paciente consciente, orientada y colaboradora. Coloración normal de piel y mucosas. Auscultación cardiaca rítmica: no se auscultan soplos. Abdomen blando y depresible. Puñopercusión renal derecha positiva.

Exploraciones complementarias

- **Temperatura:** 38,5 °C; tensión arterial: 120/80 mmHg; frecuencia cardiaca: 84 lpm.

- **Hemograma:** leucocitos: 13,3 x 10^3/µl (neutrófilos 79%, linfocitos 11%, cayados 0%); hemoglobina: 13 g/dl; hematocrito: 38%; plaquetas: 120 x 10^3/µl; resto normal.

- **Bioquímica:** glucosa: 450 mg/dl; creatinina: 0,9 mg/dl; resto normal.

- **Analítica de orina:** glucosuria (+++), cuerpos cetónicos (+), nitritos (+), leucocituria y hematuria (+). Sedimento de orina: 30-40 leucocitos/campo; 3-5 hematíes/campo; bacteriuria.

- **Radiografía simple abdominal:** no imágenes sugerentes de litiasis.

Se toman hemocultivos y urocultivos.

Se decide su ingreso por pielonefritis aguda derecha y descompensación diabética. A la espera de los resultados de microbiología, se decide iniciar tratamiento antibiótico empírico con ciprofloxacino 400 mg vía intravenosa (iv.) cada 12 h, control estricto de la glucemia (insulinoterapia), sueroterapia, tratamiento antiemético (metoclopramina 10 mg/8 h iv.), antipirético (paracetamol 1 g/6 h iv.), espasmolítico (bromuro de butilescopolamina/metamizol 20 mg/2,5 g/6 h iv.) y continuar su tratamiento antihipertensivo crónico (irbesartán 300 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg/24 h vo.) (tabla 1).

A las 72 h de su ingreso persiste la fiebre, por lo que se decide realizar una radiografía simple abdominal, que no muestra alteraciones en la estructura renal ni gas a nivel del parénquima, descartándose así una pielonefritis enfisematosa.

Se reciben los resultados pendientes de microbiología a los 3 días, siendo los hemocultivos negativos, mientras que el urocultivo es positivo para *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino, cefuroxima y gentamicina y sensible a amoxicilina/clavulánico, imipenem y sulfametoxazol/trimetropim (SMX/TMP), por lo que se suspende el tratamiento con ciprofloxacino y se comienza tratamiento intravenoso con SMX/TMP 800/160 mg cada 12 h tornándose la paciente afebril al cabo de dos días del nuevo tratamiento antibiótico.

Dada la buena evolución clínica de la paciente, tras ajustar su pauta de insulina y pasar el antibiótico a vo. (SMX/TMP 800/160 mg vo. cada 12 h), se decide el alta al séptimo día de su ingreso.

La infección de la vía urinaria superior o pielonefritis aguda (PNA) se define como un pro-

Medicación al ingreso: Insulina NPH, Irbesartán 300 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg.								
		DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
FÁRMACOS	Ciprofloxacino iv. 400 mg/12 h	X	X	X				
	Insulina rápida	X	X	X	X	X		
	Insulina NPH						X	X
	Metoclopramida iv. 10 mg/8 h	X	X	X				
	Paracetamol iv. 1 g/6 h	X	X	X				
	Paracetamol vo. 1 g/8 h				X	X		
	Butilescopolamina/metamizol iv./6 h	X						
	Butilescopolamina iv. 20 mg/6 h		X	X				
	Irbesartán 300 mg/24 h		X	X	X	X	X	X
	Hidroclorotiazida 12,5 mg/24 h		X	X	X	X	X	X
	SMX/YMP iv. 800/160 mg/12 h				X	X		
	SMX/YMP vo. 800/160 mg/12 h						X	X
Niveles de glucemia preprandiales	Desayuno	X	X	X	X	X	X	X
	Comida	X	X	X	X	X	X	X
	Cena	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

ceso infeccioso que afecta a la pelvis y el parénquima renal de uno o ambos riñones. Se manifiesta clínicamente con dolor lumbar, náuseas, vómitos, fiebre con escalofríos y bacteriuria.

La PNA se ha clasificado tradicionalmente en complicada o no complicada en función de que exista o no trastorno anatómico o funcional de la vía urinaria. La diabetes, insuficiencia renal crónica, neutropenia, trasplante, embarazo, edad avanzada y antecedentes de inmunosupresión farmacológica son factores que conllevan un mayor riesgo de infección, de fallo del tratamiento y de resistencia a los antibióticos.

La PNA es uno de los cuadros clínicos más frecuentes en los servicios de urgencias, siendo responsable de un 3% de las consultas urológicas de estos servicios.

El mecanismo habitual de producción de PNA es el ascenso de los microorganismos desde la vejiga hasta la pelvis renal a través de los uréteres. La llegada de los gérmenes al parénquima renal y a la pelvis también se puede realizar, aunque con menor frecuencia, por vía linfática o hematógena.

En la tabla 2 se exponen los microorganismos causantes de la PNA. *E. coli* es el agente causal más frecuente en el paciente sin problemas urológicos de base. En más de un 80% de las PNA se aislan cepas de *E. coli* pielonefritogénicas. En España, las tasas de resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas alcanzan un 20%, más de un 50% de las cepas son resistentes a ampicilina, el 40% a SMX/TMP y entre el 20-30% a cefalosporinas de primera generación. La infección por *Proteus spp* es menos frecuente y se observa con mayor frecuencia en ancianos y portadores de sonda vesical permanente. *Staphylococcus saprophyticus* se aísla en mujeres jóvenes mientras que *Enterococcus spp* es más frecuente en ancianos con hipertrofia prostática, postoperados, pacientes portadores de sonda vesical permanente, así como en aquellos que hayan recibido tratamiento con una cefalosporina o aztreonam. En algunas ocasiones, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o tratados con antibióticos de amplio espectro, los hongos pueden alcanzar el riñón vía hematógena y provocar una PNA[3].

Como pruebas microbiológicas se deberá realizar la tinción de Gram de la muestra de orina sin centrifugar para la diferenciación inmediata entre microorganismos Gram positivos o negativos. El urocultivo es la prueba definitiva para establecer el diagnóstico de certeza de infección de las vías urinarias, identificar su agente causal y su patrón de sensibilidad a los antibióticos. Además, deberán realizarse hemocultivos para descartar que el paciente sufra bacteriemia.

En ocasiones se requiere la realización de pruebas de imagen para detectar anomalías del tracto genitourinario (estenosis uretral, litiasis, reflujo vesicouretral) y/o descartar la presencia de gas (pielonefritis enfisematosa)[4].

El tratamiento antibiótico empírico debe comenzarse inmediatamente. La pauta antibiótica elegida variará en función de que el paciente cumpla o no criterios de ingreso hospitalario (tabla 3)[5].

Es necesario, antes de iniciar el tratamiento antibiótico, conocer las alergias del paciente, tratamientos previos y respuesta a los mismos, estado general del paciente, función renal y hepática, edad gestacional en embarazos e índices de resistencia a los antibióticos en la zona y hospital (no debiéndose utilizar aquellos que presenten tasas de resistencia superiores a un 20-30%) con el fin de seleccionar el fármaco, dosis y vía de administración. En la tabla 4 se resumen las pautas de tratamiento recomendadas por la SEIMC para la PNA[5].

El caso presentado corresponde a una pielonefritis en una paciente con criterios de ingreso hospitalario (diabetes e intolerancia oral por náuseas y vómitos). El tratamiento antibiótico empírico se ve condicionado por su alergia a penicilinas por lo que se descarta iniciar tratamiento con cefalosporinas de amplio espectro. La fosfomicina-trometamol presenta tasas de resistencia

bajas a *E. coli*, pero no actúa en el tejido parenquimatoso, por lo que su uso en pacientes con afectación renal o pacientes con infecciones del tracto urinario complicadas no estaría indicado. El tratamiento realizado en la ITU previa de nuestra paciente no erradicó totalmente el microorganismo: la pauta corta de tratamiento no es válida en pacientes diabéticos. Se decide pautar fluoroquinolonas intravenosas siguiendo las Guías de Práctica Clínica (ciprofloxacino 400 mg cada 12 h). Las fluoroquinolonas alcanzan altas concentraciones en orina, persisten activas varias horas frente a los uropatógenos sensibles, presentan un perfil de seguridad favorable y no afectan a la flora anaerobia por lo que las tasas de recurrencia son bajas tras su utilización.

Sin embargo, en nuestro caso, la paciente no mejora y persiste la fiebre, lo que nos hace sospechar de la existencia de una cepa resistente a ciprofloxacino. Este hecho se confirma cuando se remiten los resultados del urocultivo. Las quinolonas presentan una actividad limitada frente a los microorganismos productores de ß-lactamasas de espectro extendido (BLEES). Aunque la resistencia a esta familia de antibióticos se codifica en el cromosoma, se ha observado una asociación entre la producción de BLEES y la presencia de resistencia a estos antimicrobianos. Una posible explicación es que la amplia utilización de quinolonas ha dado lugar a la selección de cepas resistentes a esta familia de antibióticos y con capacidad para producir BLEES[6].

En nuestro hospital la tasa de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino es muy alta (30%), por lo que su utlilización empírica en este caso sería discutible. Además, el hecho de que a las 72 h de iniciado el tratamiento antibiótico no cese el cuadro clínico unido a su condición diabética hace sospechar de un diagnóstico presuntivo de pielonefritis enfisematosa. Por ello se ha de proceder a la realización de estudios por imágenes, también ayudan a descartar la existencia de patología obstructiva o absceso renal.

A la vista de los resultados del antibiograma, se decide cambiar el tratamiento a SMX/TMP 800/160 mg iv. cada 12 h.

2. DISCUSIÓN

Desde el servicio de farmacia se alerta de la pauta de butilescopolamina/metamizol: la paciente es alérgica a pirazolonas por lo que se modifica el tratamiento pautándose la formulación que únicamente contiene bromuro de escopolamina. Además, la paciente no dispone de un informe alergológico donde se especifique a que fármaco o grupo de fármacos derivados de ß-lactámicos presenta hipersensibilidad por lo que recomendamos realizar un estudio alérgico minucioso para poder conocer con certeza posibles alternativas terapéuticas para esta paciente en el futuro.

Uno de los criterios de ingreso en PNA es la intolerancia oral que suelen presentar con frecuencia estos pacientes. Habitualmente este cuadro remite entre las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico, por lo que no es necesario soporte nutricional, únicamente un estricto control de la hidratación y los niveles de electrolitos. Sólo en aquellos casos con mala evolución clínica (sepsis de origen urinario) en los que se prolongue la intolerancia oral del paciente deberá plantearse un soporte nutricional adecuado.

En nuestro caso, la fluidoterapia dependerá de la deshidratación estimada en la paciente y de la necesidad del tratamiento precoz con insulina para corregir la acidosis y la hiperglucemia. Además, considerando que se trata de una paciente hipertensa, se deberán controlar la tensión y adecuar el tratamiento antihipertensivo según las necesidades y tolerancia.

El tratamiento parenteral deberá mantenerse hasta la desaparición de la fiebre, continuándose por vía oral dando preferencia a fluoroquinolonas

y al cotrimoxazol por su capacidad de erradicación de uropatógenos presentes en intestino y vagina. Valorar el alta hospitalaria y completar de forma ambulatoria el tratamiento durante 14 días por tratarse de un microorganismo multirresistente. La terapia secuencial de antibióticos (TSA) en el tratamiento de la PNA tiene un especial interés ya que tras la defervescencia y, siempre y cuando, el paciente tolere la vo., aporta numerosas ventajas, entre ellas, el menor coste de adquisición de los antimicrobianos orales, administración más sencilla y con menor riesgo de complicaciones y permitir acortar la estancia hospitalaria. En la tabla 5 se exponen las opciones terapéuticas en la TSA para tratamiento de PNA[7-8].

El farmacéutico deberá ayudar a comprender al paciente la importancia de la infección que padece y fomentar la correcta adherencia al tratamiento, tanto en dosis, frecuencia como duración del mismo (tabla 6). En nuestro caso, informaremos al paciente de la necesidad de tomar los comprimidos de SMX/TMP con un vaso de agua antes de las comidas y que procure ingerir gran cantidad de líquidos, a no ser que el médico le indique lo contrario y que aunque se sienta mejor, no deje de tomar este medicamento durante el tiempo indicado por su médico. Advertiremos al paciente de los posibles efectos secundarios gastrointestinales debidos al fármaco: si presenta alguno de éstos se le informará de la posibilidad de tomarlo dos horas después de la comida. Se le aconsejará, debido a la fotosensibilidad que produce el SMX/TMP, que evite la exposición directa a los rayos solares y, si toma el sol, que utilice una crema protectora.

Recomendamos a la paciente, si vuelve a presentar síndrome miccional, informe a su médico de los episodios previos para que este pueda valorar la idoneidad de realizar una terapia profiláctica.

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES	RAROS
Escherichia coli	*Proteus spp* *Klebsiella spp* *Pseudomonas aeruginosa* *Enterococcus spp*	*Estreptococo* grupo B *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus saprophyticus* *Haemophilus influenzae* *Gardnerella vaginalis* *Mycoplasma hominis* *Ureaplasma urealyticum* *Corynebacterium urealyticum* *Candida spp* *Nocardia spp* *Actinomyces spp*

Tabla 2. Microorganismos causales de pielonefritis aguda[3].

CRITERIOS DE INGRESO EN PIELONEFRITIS AGUDA
Sepsis grave. Edad avanzada. Sospecha de complicación local (hematuria franca, masa renal, cólico renal, insuficiencia renal aguda). Patología de base (diabetes, cirrosis, inmunodeprimidos). Anomalía del tracto urinario. No estabilización tras 6-12 h de iniciado el tratamiento antibiótico. Vómitos (intolerancia al tratamiento oral). Sospecha de incumplimiento terapéutico.

Tabla 3. Criterios de ingreso en la pielonefritis aguda[5].

SITUACIÓN	TRATAMIENTO
Pielonefritis aguda sin riesgo de infección por microorganismos resistentes[1] y sin criterios de ingreso.	Monodosis de cefalosporina de amplio espectro o de aminoglucósido o fluoroquinolona iv./im. seguido de cefalosporina oral de amplio espectro o fluoroquinolona oral hasta completar 7-14 días de tratamiento, o todo el ciclo por vo.
Pielonefritis aguda sin riesgo de infección por microorganismos resistentes[1] y con criterios de ingreso.	Cefalosporina iv. de amplio espectro, o aminoglucósido iv. hasta la defervescencia, seguido de fluoroquinolona o cefalosporina de amplio espectro oral, o SMX/TMP hasta completar 7-14 días de tratamiento.
Pielonefritis aguda con riesgo de infección por microorganismos resistentes[1].	Piperacilina-tazobactam o carbapenem o ampicilina + cefepime o ceftazidima, seguido de fluoroquinolona o cefalosporina de amplio espectro oral, o SMX/TMP, o amoxicilina si se trata de un coco Gram positivo, hasta completar 14 días.
Pielonefritis aguda con shock séptico.	Piperacilina-tazobactam o carbapenem o ampicilina + cefepime o ceftazidima, asociados a un aminoglucósido antipseudomónico.
Pielonefritis obstructiva.	Pautas anteriores (según corresponda) y drenaje.
1: Manipulación urológica reciente, sonda uretral permanente, tratamiento antibiótico previo o infección adquirida en el hospital.	

Tabla 4. Criterios de ingreso en la pielonefritis aguda[5].

ANTIBIÓTICO INTRAVESOSO	ANTIBIÓTICO ORAL	BIODISPONIBILIDAD ORAL (%)
Ampicilina 1 g/6 h	Amoxicilina 875 mg/8 h	75-89
Amoxicilina-ácido clavulánico 1 g/125 mg 2 g/125 mg/8 h	Amoxicilina-ácido clavulánico 875 mg/125 mg/8 h	75
Ceftriaxona 1-2 g/24 h	Cefixima 400 mg/24 h	40-50
Ceftriaxona 1-2 g/24 h	Cefuroxima axetilo 500 mg/8-12 h	52
Cefuroxima 750 mg-1,5 g/8 h	Cefuroxima axetilo 500 mg/8-12 h	52
Ciprofloxacino 200 mg/12 h	Ciprofloxacino 250 mg/12 h	70-75
Ciprofloxacino 400/12 h	Ciprofloxacino 500-750 mg/12 h	70-75
Levofloxacino 500 mg/24 h	Levofloxacino 500 mg/24 h	100
Ofloxacino 400 mg/12-24 h	Ofloxacino 400 mg/12-24 h	90-98
SMX/TMP* 160-320 mg/12 h	SMX/TMP 160-320 mg/12 h	90-100
SMX/TMP* 160-320 mg/6 h	SMX/TMP 160-320 mg/6 h	90-100
* Dosis expresada en miligramos de trimetoprim.		

Tabla 5. Opciones terapéuticas en la terapia secuencial de antibióticos para el tratamiento de la PNA[7-8].

ASPECTO A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Alergia a penicilinas y pirazolonas.	Revisar el tratamiento.	Informar al prescriptor: el metamizol es una pirazolona. zValorar cambiar de espasmolítico, de butilescopolamina/metamizol a bromuro de escopolamina.
Intolerancia oral.	Evaluar el soporte nutricional, la hidratación y el aporte de electrolitos.	Informar al prescriptor de la fluidoterapia.
Descompensación diabética.	Controlar los niveles de glucemia y revisar la insulinoterapia.	
Selección del tratamiento antibiótico.	Revisar: – Alergia a penicilinas. – Tratamientos previos y respuesta a los mismos – Agente causal más frecuente. – Tasas de resistencia a los antibióticos en la zona y hospital. – Estado general del paciente. – Función renal y hepática.	
Efectividad terapéutica.	Confirmar la resistencia a ciprofloxacino y seleccionar nuevo tratamiento antibiótico.	
Terapia secuencial de antibióticos.	El tratamiento parenteral deberá mantenerse hasta la desaparición de la fiebre, continuándose por vo.	
Interacción fármaco-alimento.	Interacción SMX/TMP-alimento.	Tomar los comprimidos de SMX/TMP con un vaso de agua antes de las comidas.
Adherencia al tratamiento.	Completar de forma ambulatoria el tratamiento antibiótico durante 14 días.	Información al alta del paciente.

Tabla 6. Plan de atención farmacoterapéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Stamm WE. Infecciones urinarias y pielonefritis en: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS *et al.* Harrison Principios de Medicina Interna. 16 ed. Madrid: Mc Graw Hill. 2006. p. 1890-1897.

2. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and Management of Acute Pyelonephritis in Adults. Am Fam Physician. 2005; 71:933-942.

3. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT *et al.* Guía antimicrobiana 2004. 14 ed. Madrid: Masson; 2004. p.383-386.

4. Blanco A, Barbagelata A, Fernández E *et al.* Pielonefritis enfisematosa: Presentación de un caso y revisión de la literatura. Actas Urol Esp. 2003; 27: 721-725.

5. Pigrau C, Horcajada JC, Caston JA *et al.* Protocolos clínicos SEIMC IV. Infección urinaria. Disponible en: *http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/proto4.htm*

6. Tolun V, Kucukbasmaci O, Torumkuney-Akbulut D *et al.* Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae strains.* Clin Microbiol Infect. 2004; 10:72-75.

7. Carratala J, Navas E, San Juan R *et al.* Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA). Disponible en: *http://www.seimc.org/documentos/guias/2006/Guia3_2006_TSA.pdf.*

8. Martínez MJ. Terapia secuencial con medicamentos. Disponible en: *http://www.combino-pharm.es/upload/publicaciones/terapia.pdf.*

Trasplante renal en el postoperatorio inmediato

Elena Matilla García y Naroa Gómez Tijero.
Coordinadora: Teresa Giménez Poderós.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 57 años de edad y 74 kg de peso. Diagnosticado de *diabetes mellitus* desde hace más de 10 años. En tratamiento sustitutivo renal por nefropatía diabética desde hace 2 años.

Entre los antecedentes personales se pueden destacar: anemia por insuficiencia renal crónica, retinopatía e hipertensión arterial (HTA) de larga evolución asociadas a su patología de base, gastritis por *H. pylori*, EPOC leve, claudicación intermitente y cirrosis biliar primaria.

En tratamiento con amlodipino 10 mg/12 h vía oral (vo.) y furosemida 40 mg/24 h vo., como tratamiento antihipertensivo, insulina NPH SC como tratamiento antidiabético, omeprazol 20 mg/24 h vo. como protector gástrico y eritropoyetina b 4.000 UI/semana vía subcutánea (sc.) para tratamiento de la anemia por insuficiencia renal.

En la consulta previa al trasplante, el paciente se presentaba asintomático y con buen estado general. Los resultados de la exploración física y de las pruebas complementarias fueron aceptables. Ingresa para ser sometido a trasplante renal, tras localizar un donante compatible. El injerto procedía de donante cadáver, varón de 44 años, fallecido por hemorragia cerebral con grupo sanguíneo ABO B negativo y el receptor presentaba grupo sanguíneo ABO B positivo. HLA no idéntico pero compatible.

Para el mantenimiento correcto del injerto se utilizó dopamina para elevar la presión arterial, manteniendo así una buena hemodinámica renal contrarrestando la tendencia a la bradicardia propia de la muerte encefálica. El tiempo de isquemia fría fue de 22 h.

En cuanto al paciente, se le realizó el examen físico que incluyó medidas de PA, FC y temperatura que fueron normales para su situación clínica y las pruebas analíticas mostraron los siguientes resultados (anexo I).

Tratamiento farmacológico

El esquema de tratamiento seguido desde el ingreso hasta el momento del alta se recoge a continuación en la historia farmacoterapéutica del paciente (tabla 1). En la discusión se realizará una descripción más detallada de

HEMOGRAMA		BIOQUÍMICA		SEROLOGÍA	
Hematocrito (%)	34,3	Creatinina (mg/dl)	9,2	HbsAg	Negativo
Hemoglobina (g/dl)	11,6	Urea (mg/dl)	150	VIH	Negativo
Hematíes *106/µl	3,79	Calcio (mg/dl)	7,1	VHC	Negativo
Leucocitos *103/µl	10,7	β2microglobulina (mg/l)	24,1	CMVIgG	Positivo
Plaquetas *103/µl	322			CMVIgM	Negativo

Anexo I. Valores del examen físico realizado al paciente.

todos los aspectos relacionados con el tratamiento.

En el momento del alta el tratamiento fue el siguiente: nifedipino 60 mg/24 h vo., carvedilol 6,25 mg/De vo., carvedilol 12,5/Ce vo., insulina NPH SC según control, omeprazol 20 mg/12 h vo., cotrimoxazol/24 h vo., micofenolato 750 mg/12 h vo., tacrólimus 2,5 mg/12 h vo., prednisona 10 mg/De vo., prednisona 5 mg/Ce vo., nistatina enjuagues y eritropoyetina 6.000 UI/semana sc.

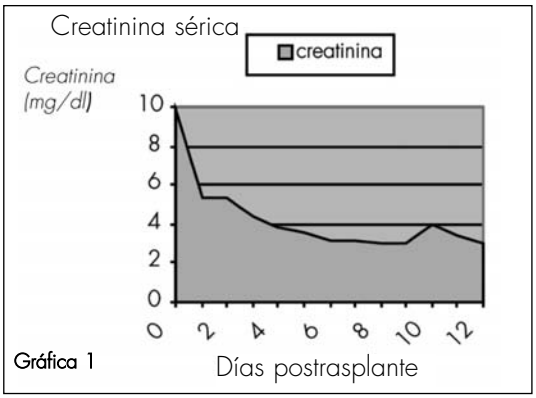
Durante el ingreso se recogieron tanto los valores de creatinina y urea (gráficas 1 y 2) como los niveles séricos de tacrólimus (gráfica 3). Estos datos nos sirven de orientación en este apartado para aclarar los cambios producidos en el tratamiento.

MEDICAMENTO	PRE TX	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4
Ceftriaxona	2 g iv. DU				
Micofenolato de mofetilo	2 g iv.	500 mg/12 h vo.	Igual	Igual	Igual
Metilprednisolona	500 mg iv.	10 mg/12 h iv.			
Tacrólimus	7 mg vo.	6 mg/12 h vo.	Igual	4,5 mg/12 h vo.	Igual
Tramadol		100 mg/6 h iv.	Igual		
Metoclopramida		10 mg/6 h iv.	Igual		
Omeprazol		40 mg/12 h iv.	20 mg/12 h vo.	Igual	Igual
Magaldrato			2 g/8 h vo.	Igual	Igual
Nistatina			Enjua./6 h vo.	Igual	Igual
Carvedilol			3,125 mg/12 h vo.	6,25 mg/12 h vo.	Igual
Nifedipino					
Cotrimoxazol					
Eritropoyetina		6.000 UI/semana sc.			
Prednisona			10 mg/12 h vo.	Igual	Igual
Insulina	Insulina rápida según glucemia	Insulina rápida según glucemia	Insulina rápida según glucemia	Insulina NPH/12 h sc.	Igual

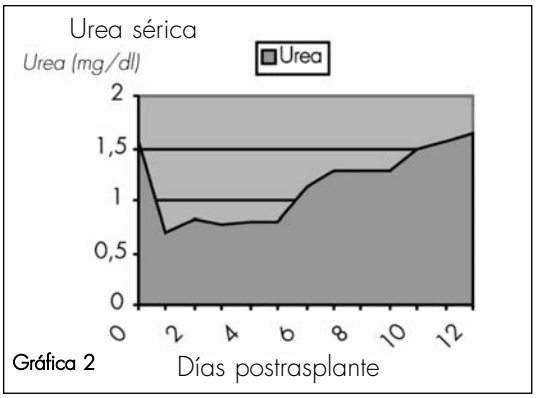
Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente *(continúa en la página siguiente)*.

MEDICAMENTO	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
Ceftriaxona						
Micofenolato de mofetilo	Igual	Igual	Igual	Igual	250 mg/6 h vo.	750 mg/6 h vo.
Metilprednisolona						500 mg/24 h iv. (3 días)
Tacrólimus	Igual	3,5 mg/12 h vo.	Igual	Igual	Igual	5,5/24 h vo.
Tramadol						
Metoclopramida						
Omeprazol	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual
Magaldrato	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual
Nistatina	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual
Carvedilol	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual
Nifedipino		30 mg/24 h vo.	Igual	Igual	Igual	Igual
Cotrimoxazol		400/80 mg/24 h vo.	Igual	Igual	Igual	igual
Eritropoyetina				6.000 UI/semana sc.		
Prednisona	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	15 mg/24 h vo.
Insulina	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente *(continuación)*.

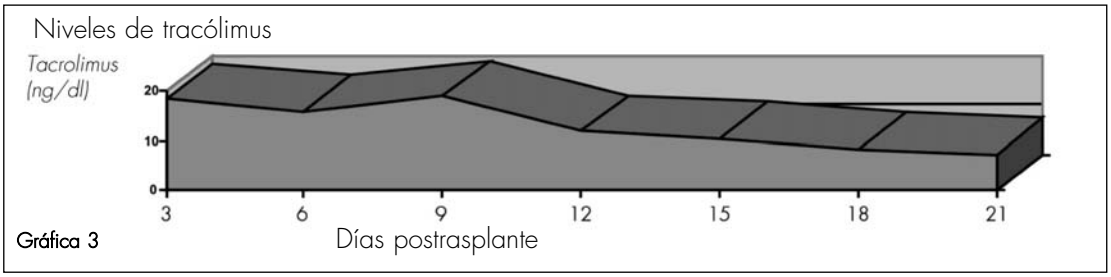


Gráfica 1



Gráfica 2

Se observa un incremento en los valores de creatinina y urea en sangre, así como en los niveles de tracolimus entre los días 9 y 10 postrasplante.



Gráfica 3

2. DISCUSIÓN

Los resultados del trasplante renal en los últimos años han mejorado de forma considerable, aumentando la supervivencia tanto del injerto como del receptor. El perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, los nuevos fármacos inmunosupresores y un mejor tratamiento de las infecciones y del paciente en general han sido fundamentales para lograr mejores resultados.

El trasplante renal presenta una serie de complicaciones en el posoperatorio inmediato y la aparición de rechazo agudo es una de las más graves. Este hecho va a ser un factor pronóstico importante en la evolución del paciente tanto a corto como a largo plazo. Para poder evitar en la medida de lo posible que se produzca, se debe aplicar un adecuado tratamiento inmunosupresor tanto en el período previo al trasplante como posteriormente.

La utilización de fármacos inmunosupresores tiene como finalidad prevenir o controlar la respuesta inmunológica del huésped contra el órgano trasplantado, para conseguir la máxima supervivencia del injerto y del paciente, con la mejor calidad de vida.

En la actualidad no existe un esquema inmunosupresor ideal para prevenir los episodios de rechazo y se debe individualizar el tratamiento según la situación clínica y características del paciente y el perfil de efectos adversos de los diferentes fármacos.

El tratamiento inmunosupresor se divide en dos partes, tratamiento de inducción y tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento de inducción es el tratamiento administrado desde el pretrasplante hasta los 3-6 meses posteriores. El objetivo principal es inhibir por completo el sistema inmunitario y promover la aceptación del órgano puesto que el riesgo de aparición de rechazo agudo en este periodo es muy elevado. Por esta razón, el tratamiento de inducción es más potente e intenso que el utilizado en la terapia de mantenimiento.

La mayoría de los protocolos actuales incluye la triple terapia con esteroides, un agente antiproliferativo, mayoritariamente micofenolato de mofetilo, y un agente anticalcineurínico (ICN), bien sea ciclosporina o tacrólimus.

En pacientes de riesgo hipersensibilizados, con trasplantes previos, con riesgo elevado de desarrollar necrosis tubular aguda (NTA), se pueden añadir anticuerpos monoclonales anti IL-2 como basiliximab o daclizumab. (La dosis total recomendada de basiliximab es de 40 mg en dos dosis de 20 mg con un intervalo de 4 días, administrada la primera 2 h antes del trasplante, y la de daclizumab de 1 mg/kg cada dos semanas hasta un total de 5 dosis, administrada la primera en las 24 h previas al trasplante). También se pueden utilizar anticuerpos policlonales como las globulinas antilinfocitarias a dosis bajas (1,25-2,5 mg/kg/24 h durante 1-3 semanas en el caso de la timoglobulina (ATG)).

En el caso descrito, el tratamiento de inducción utilizado ha sido la triple terapia formada por tacrólimus (0,15-0,3 mg/kg/24 h para conseguir niveles entre 5 y 20 ng/ml) + micofenolato (1-3 g/24 h) + corticoides (metilprednisolona 500 mg pretrasplante y descenso progresivo de dosis). Habitualmente la pauta de dosis descendente de corticoides es 500 mg (pretrasplante) seguido de 125 mg/24 h el primer día y 20 mg/24 h el segundo.

Entre los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina/tacrólimus), no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a nefrotoxicidad ni mortalidad a largo plazo sin embargo, el tacrólimus ha demostrado una menor incidencia de rechazo agudo comparado con ciclosporina[1, 2]. Los fármacos antiproliferativos utilizados (azatioprina/micofenolato) tampoco presentan diferencias significativas en cuanto a toxicidad, en algunos estudios se ha observado cierta superioridad en la eficacia de micofenolato frente a azatioprina[3]. Se ha observado que la asocia-

ción de micofenolato con tacrólimus permite reducir la dosis de este último con la consiguiente disminución de sus efectos adversos[4].

En caso de que aparezca un episodio de rechazo agudo el tratamiento consiste en una inmunosupresión potente, de corta duración, dirigida a bloquear completamente la respuesta inmunológica del receptor durante un breve período de tiempo para frenar la lesión inmunológica del órgano trasplantado. Hasta ahora la terapia más eficaz es la realizada con bolos de corticoides a altas dosis (metilprednisolona 250, 500 o 1.000 mg/24 h iv. durante 3-5 días) ya que inhiben tanto la activación de las células T como el daño tisular mediado por macrófagos. Las globulinas antilinfocitarias también se utilizan; sin embargo, debido a los efectos secundarios, se reserva su uso para el tratamiento del rechazo agudo en el que predomina el componente vascular o en el rechazo corticorresistente.

En nuestro paciente, a pesar de que la terapia inmunosupresora fue adecuada, apareció un deterioro de la función renal que se manifestó mediante un aumento del nivel de creatinina sérica. Se observó un aumento en la gráfica de evolución de creatinina de 3 a 3,7 mg/dl (gráfica 1). Este deterioro de la función renal hizo sospechar que el paciente presentaba un episodio de rechazo agudo o bien nefrotoxicidad por tacrólimus, por lo que se determinaron los niveles de tacrólimus. Además se le realizó una biopsia y se inició tratamiento en el décimo día postrasplante con bolos de corticoides iv. (metilprednisolona 500 mg/24 h 3 días)

En la biopsia realizada se observaron "cambios borderline" y los niveles de tacrólimus fueron elevados (15,9-18,4 ng/dl). La nefrotoxicidad aguda por ICN está relacionada con niveles elevados de fármacos en sangre. Se manifiesta con deterioro agudo de la función renal, oliguria e hiperkalemia. Aunque nuestro paciente no presentó estos síntomas, esta reacción suele desarrollarse durante las primeras semanas post trasplante y supone un cuadro reversible al disminuir dosis y con ello los niveles del ICN.

Los niveles de ICN pueden aumentar durante el tratamiento con choques de esteroides, debido a la acción competitiva en el metabolismo hepático por el citocromo p450. Tras el tratamiento con esteroides se observó un aumento de la diuresis y disminución de la creatinina sérica indicadores de la eficacia del tratamiento. (evolución gráficas 1, 2 y 3). Se disminuyó la dosis de tacrólimus (4,5 mg/24 h vo.) y se aumentó la de micofenolato (750 mg/12 h vo.) para mantener una inmunosupresión adecuada.

El tratamiento de mantenimiento es el tratamiento administrado a partir del sexto mes postrasplante y va dirigido a prevenir episodios de rechazo agudo tardío y el rechazo crónico. Los fármacos utilizados en esta etapa son los mismos que los utilizados en el tratamiento de inducción sin embargo se utilizan dosis bajas que garanticen un adecuado nivel de inmunosupresión y un buen perfil de efectos adversos puesto que se administra de manera crónica durante toda la vida del paciente. La prevención de rechazo crónico es muy importante puesto que este tipo de rechazo no responde bien a los inmunosupresores convencionales por lo que se debe conseguir una buena adherencia al tratamiento. La principal limitación de la utilización de ICN durante este período es la nefrotoxicidad crónica del injerto por lo que se intenta mantener los niveles de estos fármacos dentro de unos rangos (75-125 ng/ml en el caso de ciclosporina y 5-10 ng/ml para tacrólimus). En cuanto a los fármacos antiproliferativos y corticoides, las dosis se ajustan en función de tolerancia y efectos adversos.

Complicaciones postrasplante inmediato

Una de las complicaciones que aparecen más frecuentemente en el postrasplante inmediato es la disfunción del injerto; en trasplantes renales

en los cuales el injerto procede de donante cadáver, se puede presentar una disfunción o una insuficiencia renal en los primeros días postrasplante, cuya causa principal es la necrosis tubular aguda. Se manifiesta con insuficiencia renal aguda, oliguria o anuria, aumento de los niveles de creatinina sérica y necesidad de diálisis. En nuestro paciente no se produjo esta complicación; sin embargo, en el caso de producirse, el tratamiento utilizado consiste en la administración de dosis altas de diuréticos, si no se recupera la función renal hay que recurrir a la diálisis, y en caso extremo, a la retirada del injerto.

Debido a la terapia inmunosupresora, el paciente trasplantado es más susceptible de contraer infecciones, por eso es importante la profilaxis antibiótica durante los primeros meses posteriores al trasplante. La etiología de la infección depende del momento de su aparición y obedece a una cronología específica.

Durante el primer mes postrasplante, la mayoría de las infecciones son bacterianas o fúngicas, relacionadas con la herida quirúrgica, dispositivos intravasculares, intubación de catéteres o catéteres de drenaje, de forma similar a lo que ocurre en cualquier paciente inmunocompetente sometido a cirugía mayor. Para la prevención de la infección de la herida quirúrgica se utiliza como profilaxis antibiótica preoperatoria una cefalosporina de 2ª o 3ª generación, en nuestro caso descrito se utiliza ceftriaxona.

Otras infecciones bacterianas frecuentes en el primer mes postrasplante, son las urinarias y las respiratorias. La administración de cotrimoxazol, previene no solo las infecciones urinarias sino también la aparición de neumonía por *Pneumocystis carinii*[5].

Además pueden aparecer infecciones fúngicas en la cavidad bucal como consecuencia de la inmunosupresión causada por los corticoides, de ahí el tratamiento con enjuagues de nistatina.

En el período comprendido entre el 2º y 6º mes postrasplante, la principal causa de infección es la producida por microorganismos oportunistas, entre los que destaca el citomegalovirus (CMV). En nuestro paciente no se realizó profilaxis con ganciclovir iv. o valganciclovir oral puesto que no cumplía ninguno de los criterios recomendados de tratamiento profiláctico: receptor seronegativo de donante seropositivo, tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios o detección precoz de infección por CMV[6].

La HTA es también otra de las complicaciones en el postrasplante; el tratamiento con tacrólimus, corticoides y los antecedentes previos del paciente contribuyeron al mantenimiento de valores de PA elevados. El objetivo que se busca con el tratamiento antihipertensivo es alcanzar valores de PA menores de 140/90 mmHg, incluso 125/75 mmHg en pacientes con fallo renal o proteinuria. En el caso descrito la asociación de nifedipino y carvedilol resultó eficaz: Se monitorizaron los niveles de TA durante el ingreso, consiguiendo mantener unos niveles aceptables. Según diversos estudios los antagonistas de calcio, además de su efecto hipotensor disminuyen la vasoconstricción de la arteriola aferente inducida por los anticalcineurínicos[7] por lo que son considerados de primera línea; sin embargo no está claro su efecto protector a largo plazo. A la hora de elegir qué antagonista de calcio utilizar, debemos tener en cuenta las interacciones con los inhibidores de calcineurina, siendo el nifedipino uno de los que menos interacciones presenta[8]. La utilización de ß-bloqueantes resulta beneficiosa en la práctica debido a las alteraciones en la frecuencia cardiaca que presenta este tipo de pacientes. Los IECA (inhibidores de la enzima convertidor de la angiotensina) y los ARA II (antagonistas del receptor de angotensina) no suelen utilizarse en el posoperatorio inmediato por el riesgo de disfunción renal debido a su mecanismo de acción. Además producen un aumento de los niveles de potasio que puede agravar la hiperpotasemia producida por los ICN.

El tratamiento con corticoides e ICN induce la aparición de diabetes e hiperlipidemia que

deben controlarse durante todo el tratamiento. El paciente, debido a la situación de hiperglucemia que presentaba recibió dosis de corticoides inferiores a las habituales, pasó de 500 mg iv. pretrasplante a 20 mg iv. el primer día postrasplante. No se observaron aumentos significativos en los niveles de colesterol y triglicéridos, por lo que tampoco recibió tratamiento hipolipemiante. En caso de requerirlo, se utilizan dosis bajas de estatinas debido a la posible interacción con ICN.

Otra de las complicaciones observadas asociadas al tratamiento inmunosupresor es la leucopenia por micofenolato, como consecuencia de su mecanismo de acción al inhibir la síntesis *de novo* de las purinas; por tanto se deben realizar hemogramas periódicos durante los primeros meses de tratamiento. En el paciente, al aumentar la dosis de micofenolato de 500 mg/12 h a 750 mg/12 h, se observó un descenso de los niveles de leucocitos.

La anemia es otra complicación hematológica que va a influir en el resultado del trasplante, puesto que aumenta el riesgo de fracaso del injerto por falta de oxigenación en el tejido.

La administración de fármacos inmunosupresores con efectos mielotóxicos y la resistencia a la eritropoyetina en el postrasplante inmediato debido a una situación de ferropenia dificultan la recuperación del hematocrito. Teniendo en cuenta la anemia previa al trasplante que presentaba nuestro paciente, se le prescribió eritropoyetina 6.000 UI semanales SC (Hb: 10,8 mg/dl) (la pauta previa al trasplante era 4.000 UI semanales). La administración de eritropoyetina postrasplante disminuye además los requerimientos transfusionales, así como las complicaciones asociadas a éstos, como son las infecciones víricas y la hemosiderosis.

El paciente presentó alteraciones gastrointestinales asociadas al micofenolato al inicio del tratamiento, concretamente diarrea. Con el objetivo de mantener la dosis diaria total de 1 g necesaria para una adecuada inmunosupresión y mejorar la tolerancia gastrointestinal, la dosis de micofenolato se repartió en cuatro tomas de 250 mg. En algunos casos esta reacción adversa es motivo de suspensión del tratamiento inmunosupresor. Estos efectos dependen de la dosis y se dan con mayor frecuencia con la dosis de 3 g/24 h. Para minimizar las reacciones gastrointestinales, se utiliza una nueva formulación con recubrimiento entérico que favorece la protección del tramo superior del aparato digestivo. Con el objeto de prevenir estas reacciones también se prescribió omeprazol.

Las alteraciones electrolíticas que aparecen en el período postrasplante son debidas por una parte a las alteraciones del metabolismo mineral relacionadas con la osteodistrofia renal pretrasplante y por otra a la terapia inmunosupresora. Este paciente presentó niveles elevados de calcio en sangre, esta hipercalcemia puede deberse a diversos factores entre los que se encuentran la presencia de un hiperparatiroidismo residual (presentaba valores de PTH de 147 pg/ml unos meses antes del trasplante), recuperación de la síntesis de calcitriol y aumento de la absorción intestinal de calcio[9]. Esta alteración suele resolverse en los primeros meses postrasplante. Los análisis no mostraron ninguna otra alteración significativa en el resto de los electrolitos, pero según la literatura es frecuente la aparición de hipofosfatemia por pérdida renal debida al hiperparatiroidismo. En caso de aparición el tratamiento consiste en la administración de suplementos orales de fosfato.

Atención farmacéutica

El paciente trasplantado tiene un alto riesgo de morbilidad asociada al tratamiento farmacológico, tanto por fracaso de este como por las complicaciones de su politerapia. Por esta razón, debido a la gran cantidad de fármacos incluidos en su tratamiento, el farmacéutico tiene un importante papel en la detección de los posibles errores de medicación que pueden ocu-

rrir y debe contribuir a que su utilización sea la adecuada (tabla 2).

En la Unidad de Nefrología de nuestro hospital, el proceso de prescripción y validación farmacéutica se realizan de forma informatizada de tal manera que el farmacéutico en el momento de la validación tiene acceso tanto a la historia farmacoterapéutica como a la historia clínica del paciente.

Desde el ingreso del paciente en la planta de nefrología, el farmacéutico responsable realiza una revisión diaria del tratamiento farmacológico. Se comprueba el cumplimiento de los protocolos utilizados y el uso adecuado de los medicamentos incluidos en los mismos.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección adecuada de tratamiento.	Inmunosupresor: micofenolato, tacrólimus y metilprednisolona: Comprobar indicaciones aprobadas.	Se contactó con médico responsable para que cumplimentara los impresos de uso compasivo.
Profilaxis antibiótica pre trasplante.	Se comprobó si se realizó antes del trasplante y qué antibiótico se utilizó, en este caso fue ceftriaxona.	
Terapia secuencial.	Paso a vo. de corticoides y micofenolato en cuanto el paciente comenzó a tolerar.	
Ajustes de dosis de fármacos según función renal.	Se revisaron todos los días los valores de creatinina y las dosis de medicamentos sujetos a este ajuste.	Recomendación de ajuste de dosis de carvedilol.
Interacciones relevantes.	Interacción de tacrólimus con IECAs riesgo de agravar la hiperpotasemia inducida por los ICN.	Se recomendó al médico la utilización de antagonistas de calcio: nifedipino (menores interacciones con tacrólimus).
Reacciones adversas.	Reacciones gastrointestinales por micofenolato de mofetilo.	Recomendación de cambio a ácido micofenólico o reparto de dosis diaria total en varias tomas.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS *et al*. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analisys and meta-regression of randomised trial data. BMJ. 2005; 331:810.

2. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D *et al*. Efficacy and safety of tacrólimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow up results. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20:968-973.

3. Mycophenolate mofetil *vs* azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pretransplant diabetes. Clin Transplant. 2005; 19(2):279-85.

4. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW *et al*. Immunosupression: evolution in practice an trends, 1994-2004. Am J Transplant. 2006; 6(5 Pt2): 1111-31.

5. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001; 33(8): 1397-405.

6. Hodson EM, Jones CA, Webster AC *et al*. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet. 2005; 365:2105-15.

7. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. J Am Soc Neprhrol. 1994; 4(Suppl 8): S30-6.

8. Ladefoged SD, Andersen CB. Calcium channel blockers in kidney transplantation. Clin Transplant. 1994; 8:128-33.

9. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:551-8.

10. Orme ME, Jurewicz WA, Kumar N *et al*.The Cost Effectiveness of tacrólimus *vs* microemulsified cyclosporin: A 10-year model of renal transplantation outcomes. Pharmacoeconomics. 2003; 21(17):1263-76.

11. Young M, Plosker GL. Mycophenolate Mofetil: A Pharmacoeconomic Review of its Use in Solid Organ Transplantation. Drug Evaluation. Pharmacoeconomics. 2002; 20(10): 675-713.

Peritonitis en diálisis peritoneal

Amparo Yachachi Monfort y Francisca Cortés Pastor.
Coordinadora: Ana Pareja Rodríguez de Vera.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 12 años, sin antecedentes familiares de interés, que en los últimos tres años, ha presentado tres episodios de amigdalitis no estreptocócica. Tras ingresar por sepsis meningocócica con encefalopatía hipertensiva severa, el paciente desarrolla insuficiencia renal crónica estadio 5, secundaria a necrosis cortical, que requiere terapia sustitutiva de la función renal. Se instaura diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) durante el ingreso, con la que continua al alta.

Primer episodio: A los tres meses del alta, el paciente acude a urgencias, por presentar traumatismo abdominal con clínica de náuseas, vómitos ocasionales y dolor abdominal intenso en región epigástrica-hipocondrios donde presenta tumoración no fluctuante y dolorosa. Se efectúa ecografía abdominal, no objetivándose colecciones. Se realiza toma de frotis nasal de la madre y del orificio de salida (FOS) del catéter peritoneal, para cultivo microbiológico. El orificio de salida del catéter peritoneal, no presenta exudado ni fuga. Fiebre de 37 °C. Analítica: 16.150 leucocitos/mm^3, neutrófilos 12.410 mm^3, urea 80 mg/dl, creatinina 4,01 mg/dl (resto sin hallazgos de interés). Se observa un líquido peritoneal (LP) turbio tras recogida de muestra para analizar y cultivar. El análisis del LP revela un recuento y fórmula de 1.200 leu/mm^3 con 90% de polimorfonucleares (PMN) y 10% de mononucleares (MN). El cuadro se diagnostica como peritonitis aguda. Se inicia tratamiento antibiótico empírico con vancomicina intraperitoneal (IP) y ceftazidima IP. Ante la persistencia de náuseas y síndrome diarreico agudo, queda ingresado para hidratación y reposo intestinal. Se pauta dieta absoluta salvo medicación oral y fluidoterapia de 1.000 ml de glucosado 5% al día. Se realizan 4 intercambios diarios de 1 l en la DP y en cada recambio se hace un recuento de leucocitos y fórmula para valorar su evolución.

A las 48 h del ingreso, el recuento y formula del LP presenta valores de 4.520 leuc/mm^3 con 88 % de PMN y 12 % de MN y se decide añadir ciprofloxacino IP al tratamiento antibiótico.

El resultado microbiológico del frotis nasal de la madre y del FOS es negativo, mientras

		1º EPISODIO PERITONITIS 21 DÍAS	2º EPISODIO PERITONITIS 26 DÍAS	OBSERVACIONES
FÁRMACOS	Vancomicina: DM: 50 mg/l IP	21 días	26 días	No se administra dosis de carga.
	Ceftazidima: DM:125 mg/l IP *D carga: 500 mg/l	5 días	4 dias	Retirada en ambos episodios por cultivos negativos a Gram negativos.
	Ciprofloxacino: DM: 10 mg/l IP *D de carga:100 mg/l IP	3 días		Retirada por cultivo negativo a Gram negativos.
	Amoxicilina/clavulánico 250 mg/8 h vo.	16 días		
	Tobramicina: DM: 8 mg/l IP.		2 días	No se administra dosis de carga. Retirada por cultivos negativos a Gram negativos.
	Rifampicina: 300 mg/24 h vo.		7 días	Adición de rifampicina oral a vancomicina durante una semana para acelerar la curación.
	Ranitidina: 150 mg/24 h vo.			Tratamiento crónico.
	Ácido fólico: 5 mg/24 h vo.			Tratamiento crónico.
	Complejo Vit. B: 1 gg/24 h vo.			Tratamiento crónico.
	Nifedipino: 30 mg/12 h vo.			Tratamiento crónico.
	Bisopropol: 2,5 mg/12 h vo.			Tratamiento crónico.
	Lisinopril: 20 mg/24 h vo.			Tratamiento crónico.
	Torasemida:10 mg/24 h vo.			Tratamiento crónico.
	Epoetina-ß: 3.000 UI/semana			Tratamiento crónico. Durante el estudio, el hematocrito aumenta a 48% por lo que se reduce a 2.000 UI/semana.
	Sevelamer (3.200 mg/24 h) vo.			Tratamiento crónico.
	Olmesartán 10 mg/24 h v.o			Tratamiento crónico. Un mes después del alta, la TA aumenta a 137/100, por lo que se añade un antagonista de la angiotensina II.
Se realizan 4 intercambios diarios de un litro de LP. DM: dosis de mantenimiento. *D carga: dosis de carga.				

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

que el cultivo de LP confirma la presencia de *Staphylococcus aureus* sensible a vancomicina, por lo que se decide suspender la ceftazidima y ciprofloxacino y mantener vancomicina IP. A pesar del buen estado del paciente, se añade amoxicilina-clavulánico 250 mg cada 8 h vo., ante la probabilidad de complicaciones por el traumatismo abdominal. El paciente evoluciona favorablemente, no náuseas ni vómitos. Buena diuresis. Dada la situación estabilizada y la posibilidad de seguir el tratamiento antibiótico en su domicilio, se da el alta 5 días después del ingreso, debiendo seguir 15 días más con: vancomicina IP y amoxicina/clavulánico vo. Se recomienda controles rutinarios del LP cada 5 días y revisión en consulta dentro de una semana.

Una semana después del alta, acude a una visita control. El LP es claro y el recuento y fórmula del LP se encuentran dentro de la normalidad (55 leu/mm^3 30% PMN 70% MN). Peso estable, sin edemas en extremidades inferiores. Analítica: urea 80 mg/dl, creatinina 3,56 mg/dl (resto sin hallazgos de interés).

Segundo episodio: un mes después de finalizar el tratamiento antibiótico con vancomicina y amoxicilina/clavulánico, acude de nuevo a urgencias por presentar dolor abdominal y LP turbio. Se toma FOS y muestra de LP para cultivar. El recuento y fórmula del LP es de 120 leu/mm^3, 40% PMN, 60% MN. Ante la sospe-

cha de un 2° episodio de peritonitis se inicia tratamiento antibiótico empírico ambulatorio con vancomicina IP y ceftazidina IP. Al día siguiente, continúa con dolor abdominal, comienza con fiebre y en la analítica de LP se detecta 1.740 leu/mm^3, PMN 70%, MN 30%, diagnosticándose un nuevo episodio de peritonitis. Tras dos días de tratamiento antibiótico, el LP continua turbio y a pesar de que clínicamente el paciente se encuentra estable, sin dolor abdominal y tolerando bien la alimentación oral, se decide añadir tobramicina IP. Tras valorar los resultados microbiológicos del cultivo del LP que son positivos a *Staphylococcus aureus* (recidiva) y FOS negativo, se decide suspender la ceftazidima y tobramicina y añadir rifampicina 300 mg/24 h vo. en ayunas. El paciente evoluciona favorablemente tras completar tres semanas de tratamiento con vancomicina IP y rifampicina oral.

En la actualidad, el paciente no ha vuelto a presentar peritonitis hasta la fecha y continúa estable con su tratamiento crónico (tabla 1).

2. DISCUSIÓN

El tratamiento sustitutivo de la enfermedad renal crónica en estadio 5 es la diálisis (hemodiálisis o DP) y el trasplante. La DP está consolidada como la técnica dialítica domiciliaria preferente en niños y adolescentes menores de 15 años, tanto en su modalidad manual, la DP Continua Ambulatoria (la de nuestro paciente), como en la automatizada, la DP Automática[1,2].

Entre las ventajas de la DP en pediatría cabe destacar[2]: la no necesidad de acceso vascular, la disminución del número de visitas al centro de diálisis, la ausencia de síndrome de desequilibrio, y la preservación de la función renal residual.

Una de las complicaciones más importante de la DP es la peritonitis, siendo mas frecuente en niños que en adultos[3]. La peritonitis es una inflamación de la membrana peritoneal causada por microorganismos con presencia de un LP turbio con más de 100 leuc/mm^3, siendo más del 50% PMN. Cursa con dolor abdominal con rebote y puede presentar náuseas, vómitos, diarrea y fiebre, lo que ocasiona como en nuestro caso, la hospitalización del paciente[1,4].

El seguimiento de los niños con IRC sometidos a DP constituye una parcela especifica de las unidades de nefrología pediátrica. En nuestro hospital, esta unidad dispone de un protocolo de actuación ante una peritonitis asociada a DP, basado en las Guías clínicas de DP de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)[1] y en las Guías clínicas de la Sociedad Internacional de DP[3,4].

Los pasos a seguir según este protocolo son los siguientes: tras realizar el diagnóstico de sospecha de peritonitis bacteriana y recoger las muestras de FOS y del LP para cultivar, se instaura tratamiento antibiótico, el cual debe comenzar rápidamente dada la gravedad de la infección. Se trata de un tratamiento empírico de amplio espectro, contra Gram positivos y Gram negativos, que se ha establecido teniendo en cuenta los microorganismos aislados habitualmente en nuestro hospital y el mapa de sensibilidad. Una vez se dispone del resultado del cultivo del LP, según la bacteria y el antibiograma se hace la elección del antibiótico, la vía y la dosis.

Centrándonos en nuestro paciente, en el primer episodio de peritonitis, al ingreso, se empleó de forma empírica y según protocolo, la combinación de vancomicina IP (glucopéptido) para cubrir Gram positivos más ceftazidima IP (cefalosporina de tercera generación) para cubrir Gram negativos, combinación que es superior a otros tratamientos antibióticos, siendo igual de eficaz y segura en niños que en adultos[1,3]. Las guías recomiendan su uso en niños cuando existan factores de riesgo: edad menor de dos años, historia de infección nasal o sistémica por

S. aureus, infección reciente del orificio de salida, fiebre o dolor abdominal severos[1,3,4,5]. En nuestro paciente esta asociación, se ajustó a las recomendaciones ya que presento fiebre y/o dolor abdominal severo.

En niños no se ha utilizado sistemáticamente la cefalosporina de primera generación, por carecer de eficacia frente a organismos con resistencia a meticilina como los *Staphylococcus* coagulasa-negativo. Numerosas publicaciones[1,4] demuestran un crecimiento de la incidencia de resistencias a meticilina, con lo cual un 20% de pacientes (adultos y niños) están en riesgo por inefectividad de la terapia con cefazolina. Varios estudios refieren la superioridad de la pauta de vancomicina frente a cefazolina[5]. Un estudio en más de 300 pacientes pediátricos en diálisis y trasplante, revela solo un 0,6% de cepas de enterococos vancomicina-resistentes[1,3]. En nuestro hospital sistemáticamente se usa vancomicina de forma empírica por tener alta prevalencia de *Staphylococcus* resistentes a meticilina.

A la espera de los resultados microbiológicos y ante un empeoramiento del paciente se decide asociar ciprofloxacino IP a vancomicina y ceftazidina. El ciprofloxacino, tiene una potente actividad antimicrobiana contra Gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa* y gram positivos (*Staphylococcus y Streptococcus spp.*) y debido a su buena biodisponibilidad se puede usar tanto vo. como vía ip. como en nuestro caso. La asociación de dos antibióticos frente a Gram negativos con diferentes mecanismos de acción (ceftazidina y ciprofloxacino) produce sinergia frente a Gram negativos y evita la aparición de resistencias[6]; sin embargo en pacientes pediátricos, salvo que sea estrictamente necesario, el uso de quinolonas se debe restringir ya que pueden afectar al cartílago de crecimiento[1].

En el 2º episodio de peritonitis ante el empeoramiento del paciente se decide asociar tobramicina a la ceftazidina hasta conocer los resultados microbiológicos. Según las guías clínicas[1,3], los aminoglucósidos no deben formar parte de la terapia empírica en niños debido a su potencial ototoxicidad y nefrotoxicidad, sin embargo en estudios posteriores se ha visto que usado durante periodos cortos de tiempo no produce ototoxicidad, ni alteraciones vestibulares y no afecta a la función renal residual. Si su uso es imprescindible se debe utilizar midiendo concentraciones plasmáticas[1,7].

La adición de rifampicina oral a vancomicina durante una semana está recomendada por guías clínicas en el ámbito de *S. aureus* meticilin resistente ya que acelera la curación[4,8].

La gravedad de la peritonitis dependen del microorganismo causante, así Bunke *et al* observaron que las desarrolladas por gram negativos tenían peor pronóstico que las producidas por gram positivos. Por otro lado, Krishnan *et al* observaron que sólo el 68,6% de las peritonitis por *S. aureus* se resolvían y continuaban con la terapia de DP comparado con el 94,2% de los episodios resueltos ocurridos con los otros microorganismos gram positivos[1,4]. Así pues, los tratamientos antibióticos de las peritonitis deben durar dos semanas excepto en las causadas por *S. aureus*, las cuales deben ser tratadas durante 3 semanas. Estos hallazgos corroboran la importancia de la duración del tratamiento con vancomicina en peritonitis por *S. aureus*.

La administración de vancomicina, ceftazidina, ciprofloxacino y tobramicina se realizó por vía IP, la cual es una vía segura, donde se obtienen concentraciones locales muy elevadas y la mayoría de los antibióticos consiguen concentraciones inhibitorias[1,3,4,9]. Se debe iniciar con una dosis de carga en el primer intercambio y se continua con dosis de mantenimiento que se pueden administrar de forma intermitente (dosis única diaria en un recambio que suele ser en la bolsa nocturna) o de forma continua (dosis en todos los recambios realizados a lo largo del día)[1,4,9]. Ambas formas de administración IP son efectivas, pero en niños de forma generalizada se usan dosis de antibióticos continuas, debido a que los ni-

ños suelen tener aclaramientos residuales elevados y un rápido metabolismo de los medicamentos[1,3]. Este paciente no recibió dosis de carga de vancomicina ni de tobramicina, esta dosis es fundamental para alcanzar desde el primer día concentraciones eficaces en LP. Las dosis pediátricas orientativas de carga y de mantenimiento de tobramicina, recomendadas por guías clínicas[1,3,9] (dosis carga: 8 mg/l y dosis de mantenimiento: 4 mg/l) son inferiores a las que recibió el paciente, sin embargo, no hubo empeoramiento de la función renal, tal vez por la brevedad del tratamiento con tobramicina (3 días).

La adecuada nutrición del niño con IRC terminal es un elemento fundamental para disminuir la morbimortalidad y absolutamente necesaria para el crecimiento en peso y talla, aunque éste último esté disminuida. Es fundamental el aporte del 100% de las necesidades habituales de vitaminas del grupo B,A,C, ácido fólico y oligoelementos.

Entre las complicaciones urémicas en los pacientes en DP, se encuentran alteraciones óseominerales, por lo que necesitan quelantes del fósforo en dosis proporcionales a la ingesta del mismo en la dieta, y también se registran alteraciones hematológicas como anemia, por un déficit relativo de eritropoyetina para lo cual se deben administrar factores estimuladores de la eritropoyesis[1].

Por último comentar, que los portadores nasales de *S. aureus,* tienen además colonizadas las manos, lo que hace que la infección del orificio de salida sea mayor en estos pacientes y aumenten las posibilidades de peritonitis. Así pues, si los pacientes o los cuidadores son portadores de *S. aureus* se puede instaurar de manera profiláctica pomada de mupirocina 2% aplicada diariamente en el orificio de salida para prevenir las infecciones por *S. aureus,* aunque hay que tener en cuenta que recientemente han aparecido las primeras resistencias a la misma. Una alternativa sería crema de sulfato de gentamicina al 0,1%, la cual se ha visto a través de un ensayo multicéntrico, randomizado, doble-ciego, que es igualmente de efectiva contra *S. aureus* y además altamente eficaz en la reducción de infecciones del orificio de salida por *P. aeruginosa*[10]. En nuestro paciente no fue necesaria realizar profilaxis por no ser portadora la madre (cuidadora) de *S. aureus*.

En la tabla 2 se reflejan las intervenciones farmacéuticas realizadas.

En conclusión, la peritonitis es una complicación de la DP, cuyo tratamiento empírico consistirá en una combinación de antibióticos de amplio espectro contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos. Cada hospital debe realizar la selección específica de los mismos en función de las sensibilidades de su flora local.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección tratamiento adecuado.	Evaluar si el tratamiento antibiótico se adapta a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica.	
Efectividad terapéutica.	Monitorización farmacológica: vancomicina, tobramicina. Realizar control de la función renal (creatinina, urea, BUN), hemograma, control electrolítico y control de la tensión arterial.	Recomendar al prescriptor la monitorización de vancomicina y tobramicina. Valorar dar dosis de carga de vancomicina y tobramicina. Aconsejar reducción de dosis de mantenimiento de tobramicina.
Duración del tratamiento.	Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento antibiótico.	Asegurarse que el tratamiento con vancomicina dura 3 semanas y con rifampicina dura una semana, al ser una infección por *S.aureus*.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Interacciones farmacológicas.	Revisar las posibles interacciones entre los fármacos que se utilizan en el tratamiento.	Informar al médico de interacciones tales como que los IECAs parecen reducir la eficacia de la epoetina pudiendo su uso concomitante producir hipertensión e hiperpotasemia. Tener en cuenta que la nefrotoxicidad de la tobramicina y vancomicina puede ser aditiva.
Reacciones adversas reales o potenciales.	Vigilar signos de nefrotoxicidad, alteraciones neurológicas, gastrointestinales, de los órganos de los sentidos, sanguíneas, hipersensibilidad.	Detección y notificación al centro regional y nacional de farmacovigilancia de todas aquellas reacciones adversas que puedan producirse durante el tratamiento.
Adherencia al tratamiento.	Informar al paciente de la importancia de completar la duración del tratamiento antibiótico.	Información al alta del paciente.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Nefrología. Guías de práctica clínica en diálisis peritoneal. Nefrología. 2006; 26(Supl 4).

2. Mendley SR, Fine RN, Tejani A. Diálisis peritoneal en pediatría. Manual de diálisis, 2 ed. Masson. 2003; p. 586-604.

3. Warady B, Schaefer F, Hollowy M *et al.* Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. ISPD Guidelines/Recommendations. Perit Dial Int. 2000; 20:610-624.

4. Pirano B, Bailie GR, Bernardini J *et al.* ISPD Guidelines/Recomendations. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005. Update. Perit Dial Int. 2005; 25: 107-131.

5. Van Biesen W, Veys N, Vanholder R *et al.* Peritoneal-dialysis-related peritonitis: the art of rope-dancing. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1878-1882.

6. Booranalertpaisarn V, Eiam-Ong S, Wittayalertpanya S *et al.* Pharmacokinetics of ceftazidime in CAPD-related peritonitis. Perit Dial Int. 2003; 25:574-9.

7. Baker Rj, Senior H, Clemienger M *et al.* Empirical aminoglycosides for peritonitis do not affect residual renal function. Am J Kidney Dis. 2003; 41:670.

8. Szeto, CC, Chow, KM, Wong TY *et al.* Staphylococcus aureus peritonitis complicates peritoneal dialysis: review of 245 consecutive cases. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2:245.

9. Manley HJ, Bailie GR. Treatment of peritonitis in APD: pharmacokinetic principles. Semin Dial. 2002; 15:418-421.

10. Bernardini J, Bender F, Florio T *et al.* Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2005; 16:539-545.

Hiperparatiroidismo secundario refractario a tratamiento estándar

Beatriz Bermejo Lorero y María Fernández-Pacheco Gª-Valdecasas.
Coordinadora: Rosario Santolaya Perrín.

Hospital Principe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 50 años de edad que padece una insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a glomerulonefritis membranoproliferativa. En hemodiálisis periódica desde hace 28 años.

Debutó con síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis membranoproliferativa que no respondió al tratamiento. Incluida 8 años más tarde en diálisis peritoneal y en hemodiálisis ese mismo año.

Siete años después es sometida a trasplante renal de cadáver con nefrectomía por rechazo agudo vascular y rotura renal en el postoperatorio inmediato. Excluida por decisión propia de la lista de trasplante renal.

Con el tiempo esta paciente desarrolló hiperparatiroidismo secundario (HPTS).

Otras patologías asociadas: hipertensión arterial moderada con repercusión orgánica (retinopatía hipertensiva) y hepatopatía crónica VHC+.

En el momento actual la paciente recibe los siguientes tratamientos y medidas no farmacológicas:

- 3 sesiones semanales de diálisis con darbepoetina 20 µg semanal intradiálisis para el tratamiento de la anemia asociada a la IRC.
- Dieta pobre en fósforo.
- Complejo vitamínico 1comprimido cada 12 h.
- Ácido fólico 1 comprimido cada 24 h.
- 2 fármacos para la hipertensión: amlodipino 10 mg cada 24 h y enalapril 20 mg cada 12 h.
- Con respecto al HPTS la historia farmacoterapéutica es la tabla 1.

Como puede observarse en la tabla, debido a que el HPTS no se controla con el tratamiento estándar, se decide iniciar tratamiento con cinacalcet 30 mg cada 24 h produciéndose una disminución discreta de la PTH y del producto CaxP a los 4 meses del inicio del mismo, por lo que se decide aumentar la dosis a 60 mg al día, manteniendo este régimen terapéutico en la actualidad sin haber normalizado los valores de los parámetros bioquímicos (tabla 2).

De momento no ha desarrollado eventos cardiovasculares ni fracturas óseas.

FECHA	PTH (pg/m)	CA^{2+} (mg/dl)	PO^{4-} (mg/dl)	CAXP (mg^2/dl^2)	TRATAMIENTO
Dlagnóstico	450	9,5	6,7	61,03	Carbonato cálcico 2 g/12 h Calcitriol 0,5 mg/semana Sevelamer 1.600 mg/8 h
8 meses	656	9,7	6,4	62,08	Cinacalcet 30 mg/24 h Sevelamer 800 mg/8 h
12 meses	618	9,9	4,1	40,59	Cinacalcet 60 mg/24 h Sevelamer 800 mg/12 h

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

	OBJETIVO*
PTH (pg/ml)	150-300
Ca^{2+} (mg/dl)	8,4-9,5
PO^{4-} (mg/dl)	3,5-5,5
CaxP (mg^2/dl^2)	< 55
*valores recomendados por las guías NFK-k/DOQI[1].	

Tabla 2. Parámetros bioquímicos.

2. DISCUSIÓN

El HPTS es una enfermedad que se produce con el tiempo en los pacientes con IRC en estadio avanzado, como consecuencia natural y frecuente de la progresión de la IR y como respuesta adaptativa al desajuste que se produce en el control homeostático de calcio, fósforo y vitamina D.

Se caracteriza por aumento de la PTH, calcio, fósforo y el producto CaxP.

La PTH es una hormona que se secreta en la glándula paratiroides siendo la principal reguladora del calcio. Su secreción responde a hipocalcemia.

- A *nivel óseo* la PTH favorece la resorción ósea lo que hace que se movilice el calcio y fósforo del hueso.
- A *nivel renal* la PTH tiene acción fosfatúrica, es decir, favorece la eliminación renal de fósforo.
- A *nivel intestinal* la PTH favorece la absorción de calcio y fósforo.

En el paciente con IRC se produce hiperfosfatemia ya que disminuye su eliminación. También disminuye la concentración de vitamina D asociada al daño renal progresivo. Todo esto da lugar a hipocalcemia y al incremento de la secreción de PTH.

En condiciones normales, la PTH restablece la normofosfatemia y normocalcemia. En pacientes con enfermedad renal, conforme ésta avanza, el coste biológico de esta vuelta a la normofosfatemia y a la normocalcemia, es una elevación persistente del nivel de PTH en plasma.

Las alteraciones del metabolismo de la vitamina D también contribuyen a la elevación de los niveles de la PTH en IR.

Los pacientes con HPTS grave desarrollan hipercalcemia e hiperfosfatemia porque la tasa de resorción ósea supera a la de síntesis.

Las consecuencias clínicas son:

- Alteraciones cardiovasculares debido fundamentalmente al depósito del producto CaxP en vasos sanguíneos, vísceras, válvulas cardiacas etc.
- Osteodistrofia renal que es la enfermedad ósea que se produce en los pacientes con IRC e HPTS como consecuencia del exceso de resorción ósea que tiene lugar, y que se acompaña de dolor óseo y fracturas[2].
- Calcificación en tejidos blandos (pulmón, conjuntivo, tejidos periarticulares y mama). La calcifilaxis es una complicación rara pero grave que cursa con ulceraciones, necrosis y sepsis de tejido subcutáneo y dermis.

  El objetivo del tratamiento es evitar que se produzcan eventos no deseados, es decir, acontecimientos cardiovasculares y fracturas óseas entre otros.

  En los ensayos clínicos (EC) el beneficio del tratamiento se mide a través de la normalización de parámetros bioquímicos según los valores recomendados por las guías NKF-K/DOQI para metabolismo óseo e IRC en estadio avanzado[1].

Medidas farmacológicas

1. Quelantes de fósforo:
   - Carbonato cálcico: aumenta el calcio.
   - Hidróxido de aluminio: puede producir intoxicación aguda por aluminio.
   - Sevelamer: no aumenta el calcio ni el aluminio.

2. Derivados de vitamina D:
   - Calcitriol oral o intravenoso, que es la forma activa de la vitamina D. El ajuste de dosis se hará en función de los niveles de calcio.

     Los quelantes de fósforo como los derivados de la vitamina D deben ser utilizados como terapia inicial[1]. En este caso, con la terapia estándar no se controlaron los parámetros bioquímicos, incluso con el tiempo y conforme avanzaba la enfermedad, estos valores aumentaron por lo que se decidió pasar al siguiente escalón de la terapia.

3. Cinacalcet:

   Es un agente calcimimético.

   La dosis oscila entre 30 y 180 mg al día.

   En los EC se ha comparado cinacalcet y terapia estándar frente a placebo y terapia estándar. Se ha observado que cinacalcet consigue reducir los niveles de PTH en mayor grado que el tratamiento estándar, aunque muchos pacientes no consiguen alcanzar el objetivo especificado en las guías consenso (PTH: 150-300 pg/ml), como es el caso de este paciente. Además aún no se conoce como se traduce este efecto, en la reducción de eventos cardiovasculares y óseos, ya que el beneficio sobre la morbilidad y la mortalidad no se ha evaluado en ensayos diseñados para ello[3-8].

   El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomienda utilizarcinacalcet solo en pacientes con HPTS y enfer-

medad renal severa, refractarios a tratamiento estándar con niveles de PTH mayores de 800 pg/ml y niveles de calcio elevados, en casos en los que la paratiroidectomía está contraindicada o el riesgo quirúrgico es mayor que el beneficio potencial. Estos pacientes presentan muy mala calidad de vida, principalmente por la afectación ósea y, en particular, los pacientes con calcifilaxis. Cinacalcet no ha demostrado eficacia clínica y no debe considerarse una alternativa a la paratiroidectomía, pero si este procedimiento no puede emplearse, se puede intentar tratamiento con cinacalcet suspendiéndolo en el caso de que no sea efectivo (reducción del 30% de la PTH)[9].

En este paciente, no se cumplía la recomendación del NICE, aunque se ajustaba a las recomendaciones locales.

El protocolo local establece indicado el tratamiento en pacientes en diálisis, con PTH >300, sin hipocalcemia y que han recibido el tratamiento estándar. Se basó en el beneficio demostrado de cinacalcet en la reducción de niveles de PTH en mayor grado que el tratamiento estándar[3-8]. A pesar de que no existe evidencia directa del beneficio de cinacalcet en la reducción de eventos clínicos, se consideró suficiente la correlación demostrada entre niveles de PTH y desarrollo de eventos clínicos así como la evidencia indirecta[10] del beneficio de cinacalcet en la reducción de fracturas, hospitalización cardiovascular y paratiroidectomía.

Medidas no farmacológicas

Paratiroidectomia: en el caso que el HPTS progrese, aparezca hipercalcemia o un producto CaxP elevado de forma mantenida, se debe plantear esta posibilidad. Existe riesgo de recurrencia del HPTS en pacientes que han sufrido esta cirugía debido a que hay tejidos que secretan PTH ectópico. También puede aparecer hipoparatiroidismo, lo que aumenta el riesgo de hipocalcemia y enfermedad ósea. Otro aspecto a considerar es la morbilidad asociada a la cirugía.

Otras medidas no farmacológicas, como aumentar el tiempo de diálisis, son poco factibles. La reducción de la ingesta de fosfato con la dieta, también es difícil sin comprometer un soporte nutricional adecuado.

Plan de atención farmacéutica

1. Recomendaciones sobre la prescripción:

Se promueve, a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, y ligado a la inclusión del medicamento en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, la realización de un protocolo de utilización de cinacalcet.

En la primera dispensación a este paciente, se validó la concordancia de la prescripción con el protocolo local (anexo 1): iniciar el tratamiento con cinacalcet está indicado ya que es un paciente que está en diálisis, con PTH >300 y sin hipocalcemia. El régimen terapéutico también concuerda con el protocolo establecido: Si PTH >500, calcio >9, la dosis de cinacalcet debe ser de 30 mg cada 24 h. Esta fue la dosis prescrita por el médico.

A los 4 meses de tratamiento, cuando se produjo un cambio en la prescripción, se validó de nuevo y se vió que concordaba con las recomendaciones locales: si la reducción de PTH <10% se aumenta un escalón terapéutico que en el caso de este paciente es 60 mg cada 24 h. Y ésta fue la dosis prescrita por el médico.

Los valores de los parámetros bioquímicos del paciente y su evolución se pueden ver en la tabla 1.

2. Programa de educación sanitaria:
En la primera dispensación el farmacéutico entregó al paciente una hoja informativa de cinacalcet con un mapa horario donde anotó la medicación que tomaba el paciente y cuando la debía tomar y así promover el uso seguro del medicamento. También explicó como debía tomarse la medicación y los posibles efectos adversos que podía tener: se le recomendó tomar el carbonato cálcico con comidas ya que éste puede producir acidez evitando utilizar antiácidos pues pueden producir acidez de rebote. También se le recomendó tomar cinacalcet siempre a la misma hora y con comidas al igual que se le informó que este medicamento le podía producir náuseas y vómitos.

3. Programa de seguimiento farmacoterapéutico:
En la segunda visita del paciente al servicio de farmacia, el farmacéutico valoró los posibles efectos adversos del tratamiento para el HPTS así como las posibles interacciones con otros medicamentos o alimentos a partir de unas hojas elaboradas previamente (anexo 2). Tras un mes de tratamiento el paciente refirió la aparición de náuseas por lo que se hicieron recomendaciones generales como: masticar lentamente los alimentos, evitar aquellos cuyo olor o sabor desagraden y procurar tomarlos en pequeñas cantidades y a menudo, escoger alimentos fáciles de digerir, de consistencia blanda y cocinados de forma sencilla.

4. Seguimiento del consumo:
Mensualmente se mide el número de pacientes tratados y el coste por paciente. Esta información se difunde entre los clínicos trimestralmente, con el fin de fomentar una cultura de uso racional del medicamento.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Indicación del tratamiento	Ver si está indicado el tratamiento con Cinacalcet según el protocolo local (anexo 1).	
Régimen terapéutico	Revisar si el régimen terapéutico se ajusta al protocolo local en función de los niveles de PTH y calcio (anexo 1).	Informar al prescriptor si tuviera que hacer un ajuste de dosis en función de lo establecido en el protocolo local. Se recomienda monitorizaciones quincenales de los parámetros bioquímicos hasta ajustar dosis. En la fase de mantenimiento se recomienda monitorizaciones mensuales.
Efectividad de la terapia	Monitorización de los niveles de PTH, calcio, fosfato y producto CaxP.	
Interacciones farmacológicas	Revisar interacciones del tratamiento para el HPTS con otros fármacos o alimentos.	Mediante entrevista con el paciente se analiza el tratamiento concomitante que está tomando para otras patologías y se recomienda lo que puede hacer para minimizarlas (anexo 2).
Reacciones adversas	Vigilar si se producen efectos adversos asociados al tratamiento para el HPTS.	Entrevista con el paciente en la primera dispensación para informarle sobre los posibles efectos adversos. Entrega de hoja informativa. Entrevista posterior para valorar la posible aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento y hacer recomendaciones (anexo 2).

Tabla 3. Plan de Atención farmacéutica.

Anexo 1: PROTOCOLO LOCAL

VERIFICAR QUE:
Diálisis:
PTH >300 al inicio del tratamiento:
No hipocalcemia (Ca^{2+}>8,5):
Han estado con tratamiento estándar previamente (Sales de Calcio, Sevelamer, Calcitriol)

VALORES ANALÍTICOS (sacar de intranet)

FECHA					
PTH					
Ca^{2+}					
Po^{4-}					
CaxP					
Cr					

DOSIFICACIÓN DE CINACALCET:

- Al inicio:

PTH	Ca^{2+}	Dosis Cinacalcet
300-500	>9	30 mg/48 h
>500	8,5 – 9	30 mg/48 h
>500	>9	30 mg/24 h

- Ajuste de Dosis: (controles quincenales de calcio, fósforo y PTH)

Reducción de PTH (%)	PTH	Ajuste dosis Cinacalcet
<10		↑ un escalón terapeútico
>10	200	Mantener dosis
	150 – 200	↓ un escalón terapeútico
	< 150	Suspender

Escalón terapéutico	Régimen terapeútico
1°	30 mg/2 veces semana
2°	30 mg/48 h
3°	30 mg/24 h
4°	60 mg/24 h
5°	90 mg/24 h
6°	120 mg/24 h
7°	150 mg/24 h
8°	180 mg/24 h

- Fase de mantenimiento (no cambios en la dosificación durante un mes): controles mensuales de calcio, fósforo y PTH.

Anexo 2: ENCUESTA DE EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIONES
•Acidez (Carbonato cálcico)	Tomarlo con comidas. No recomendar antiácidos.
•Estreñimiento (Carbonato cálcico)	Tomarlo con comidas, hacer ejercicio, cuidado con recomendar beber abundante líquido ya que son pacientes con IR.
•Hipercalcemia (Carbonato cálcico y calcitriol) – grave: deshidratación, polidipsia, poliuria, dolor abdominal, vómitos, – leve: cefalea	Acudir al médico.
•Obstrucción intestinal (Sevelamer)	Acudir al médico.
•Náuseas y vómitos(Cinacalcet)	Si son graves acudir al médico.

INTERACCIONES

CARBONATO CÁLCICO CON:		
• Ac. Oxálico (espinacas) • Ac. Fítico (cereales)	Interfiere en la absorción.	Tomarlo 2 h después de éstas comidas.
• Fenitoina o difenilhidantoina	Carbonato cálcico ↓ absorción.	Se recomienda espaciar su administración (2 h antes ó 4 h después de comer).
• Tetraciclinas	= que fenitoína.	= que fenitoina.
• Levotiroxina	= que fenitoína.	= que fenitoína.
• Tiazidas:clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida	↓ la eliminación de calcio produciendo hipercalcemia.	Evitar estos diuréticos.
SEVELAMER CON:		
• Ciprofloxacino	Sevelamer ↓ absorción.	Espaciar administración.
CINACALCET (CONSULTAR HOJA INFORMATIVA)		
CALCITRIOL CON:		
• Fenitoína, fenobarbital, y otros inductores enzimáticos	↑ metabolismo hepático de calcitriol.	Espaciar administración.
• Colestiramina, Colestipol, Orlistat	↑ absorción de calcitriol	Espaciar administración.
• Laxantes tipo parafina	↓ absorción de calcitriol.	Espaciar administración. Usar otros laxantes.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2003; 42(suppl 3):S1-S212.

2. Hörl W. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(Suppl 5):S2-S8.

3. Lindberg S, Moe S, Goodman W *et al*. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. Kidney International. 2003; 63: 248-254.

4. Quarles L, Sherrard D, Adler S *et al*. The Calcimimetic AMG 073 as a Potential Treatment for Secondary Hyperparathyroidism of End-Stage Renal Disease. J Am Soc Neephrol. 2003; 14: 575-583.

5. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, *et al*. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. N Engl J Med. 2004; 350:1516-1525.

6. Moe S, Cunningham J, Bommer J *et al*. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCL. Nephrol Dial Transplant. 2005;19:1-8.

7. Lindberg S, Culleton B, Wong G *et al*. Cinacalcet HCL, an Oral Calcimimetic Agent for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2005;16:800-807.

8. Moe S, Chertow G, Coburn J *et al*. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. Kidney international. 2005; 67:760-771.

9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy. NICE technology appraisal guidance 117. January 2007.

10. Cunninngham J, Danese M, Olson K *et al*. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCL on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Internacional. 2005; 68:1793-1800.

Área V
Enfermedades Neurológicas

Esclerosis múltiple

Mara Yuste Vila y Elida Vila Torres.
Coordinadoras: Carmen Pérez Peiró.

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente que es diagnosticado de esclerosis múltiple (EM) recurrente-remitente (RR) e inicia tratamiento con especialidades farmacéuticas de dispensación hospitalaria tras su aprobación por el Comité Asesor de EM de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. La dispensación[1], seguimiento y educación del paciente para un uso racional del medicamento se realiza desde la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE)[2].

En el momento del diagnóstico, la paciente de 27 años no presentaba antecedentes personales de interés (hipertensión arterial, diabetes Mellitus, dislipemias, artritis o artralgias) ni familiares (enfermedades neurológicas). Afirmó ser fumadora de más de 20 cigarrillos/24 h. No refirió hábito etílico, ni de otras sustancias tóxicas; tampoco confirmó conductas sexuales de riesgo. Informó estar únicamente en tratamiento con anticonceptivos orales desde 6 meses antes del diagnóstico de EM-RR.

Para el diagnóstico de la EM, y por tanto para el inicio del tratamiento, el facultativo requirió de: exploración neurológica sistemática y completa, análisis del líquido cefalorraquídeo, estudio de neuroimagen y estudio neurofisiológico. Los resultados de los dos primeros brotes que llevaron al diagnóstico según los criterios de McDonald[4] (haber presentado 2 o más brotes y tener 2 o más lesiones clínicas objetivas) y que constan en la historia clínica de la paciente se resumen a continuación. El *primer brote* un año antes del diagnóstico, evidenció en las pruebas neurológicas los siguientes resultados: en el examen de las funciones motoras, presentaba debilidad del miembro superior izquierdo y disminución de los reflejos osteomusculares; en el examen de la función sensitiva, la sensibilidad posicional permanecía conservada, mientras que la vibratoria, estaba disminuida en el pie izquierdo,y la sensibilidad algésica era normal; y en el examen de la función cerebelosa, el equilibrio estaba conservado, aunque en la marcha en tándem la paciente presentaba tendencia a la izquierda. Respecto a las técnicas neurofisiológicas: presentaba una alteración de los potenciales evocados visuales bilaterales con alargamiento de la onda P de 100 a 127 msg en

ambos ojos. En la resonancia magnética cerebral, se observaban varias lesiones. El segundo brote que llevó al diagnóstico, encontró en las pruebas neurológicas, a diferencia del primer brote, una disminución de la sensibilidad en el miembro superior izquierdo y una alteración de la función cerebelosa (prueba de Romberg positiva). También se encontró un aumento de las lesiones en la resonancia magnética cerebral y en el estudio de medula cervical.

El diagnóstico principal fue de una EM clínicamente definida y forma RR. El grado de disfunción neurológica según la escala ponderada de Kurtzke (EDSS)[3] después del segundo brote y antes de iniciar el tratamiento fue de 3,5 (piramidal=2, sensitiva=3). Otras comorbilidades asociadas al tratamiento y a la propia enfermedad fueron: depresión, dolor neuropático e hipotiroidismo.

La evolución clínica y del tratamiento desde el inicio de la farmacoterapia para la EM se presenta a modo de resumen en la tabla 1.

TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO	EVOLUCIÓN						
		EDSS	N°BR	a	b	c	d	OBSERVACIONES
INF ß-1a (44 µg)	Al inicio	3,5						
	a los 3 meses				•			• Depresión. Inicia: paroxetina 20 mg/24 h.
	a los 6 meses	2,0						
	a los 9 meses	0	1					Brote leve-moderado.
	a los 13 meses				•			• Reacción local lugar inyección.
	a los 15 meses	0			•			• TSH: ↑ y T4: normal. Se reduce la dosis de IFN a 22 µg.
INF ß-1a (22 µg)	a los 19 meses	0						
	a los 20 meses		1					Recaída severa con hospitalización (metilprednisolona 1g/24 h durante 3 días).
	a los 26 meses		1		•		+	Brote leve-moderado. • Hipotiroidismo autoinmune: TSH ↑↑. Se suspende el tratamiento con IFN. + Dolor neuropático, inicia: amitriptilina 25 mg/vo./24 h.
-	a los 28 meses							Se normalizan los valores de TSH y T4.
-	a los 31 meses	1						Se solicita aprobación para iniciar con acetato de glatiramero.
-	a los 39 meses		1					Brote leve-moderado.
Acetato de glatiramero	a los 42 meses	1,5						Buena tolerancia y sin ningún efecto adverso documentado.

N°BR: n° brotes IFN: Interferón a: Ineficacia b: Efectos adversos c: Evolución fase progresiva d: Otros vo.: vía oral

Tabla 1. Evolución clínica y tratamiento.

2. DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad que afecta al sistema nervioso central y provoca síntomas variados que afectan a diferentes partes del cuerpo. El grado de severidad varía de una persona a otra, y además sus efectos pueden evolucionar con el tiempo. Según sea dicha evolución se clasifica en:

1. Recurrente-remitente (RR) o en brotes: el paciente presenta episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles y que se repiten y van dejando secuelas funcionales neurológicas. Entre los brotes no hay progresión de la enfermedad.

2. Progresiva-secundaria (PS): el grado de discapacidad persiste y/o empeora entre brotes. Aproximadamente el 50% de RR evoluciona a un curso progresivo a los 10 años.

3. Progresiva-primaria (PP): Se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas sin un período intermedio de remisión.

4. Progresiva-recurrente (PR): son pacientes que en un curso progresivo presentan exacerbaciones ocasionales.

El inicio del tratamiento de la EM-RR clínicamente definida debe ser cuanto antes tras el diagnóstico. Pero primero el Comité Asesor de EM, de acuerdo con las indicaciones oficialmente aprobadas por la Agencia Española del Medicamento, ha de validar que se cumplen una serie de criterios establecidos:

– Tener un diagnóstico definitivo y seguro.

– Edad igual o superior a 16 años.

– Al menos 6 meses de evolución desde el primer síntoma atribuible a la enfermedad.

– Tener una puntuación en la escala de EDSS inferior o igual a 5,5 (sin necesitar asistencia constante ni unilateral ni bilateral). No obstante para aquellos pacientes que puntúan una EDSS entre 5,5 y 6,5 y que no hayan desarrollado una forma progresiva de la enfermedad, el médico especialista responsable del tratamiento podrá formular la solicitud de tratamiento para cualquiera de los interferones ß autorizados y tramitarla al Comité Asesor para su evaluación.

– Haber presentado al menos dos exacerbaciones comprobadas por un médico, durante los últimos tres años previos a la instauración del tratamiento. Estas exacerbaciones, consistirán en la aparición de nuevos síntomas, o el empeoramiento de síntomas ya preexistentes como mínimo de 24 h de duración, sin fiebre y seguidos por una estabilización o mejora, como mínimo durante 30 días. En los casos diagnosticados de EM-RR según los criterios de McDonald revisados[4], podrá iniciarse el tratamiento con interferón ß, siempre que haya habido un brote o recaída de la enfermedad, en el último año.

– En determinadas circunstancias podrán utilizarse citotóxicos o inmunosupresores como medicación concomitante.

– Constancia por parte del neurólogo y consentimiento informado por escrito por parte del paciente y del médico, de su capacidad para la correcta utilización y aplicación del tratamiento.

En cuanto a la **elección del tratamiento,** ésta se realiza tras analizar cuál es la opción más adecuada a las características de la paciente. Los factores a tener en cuenta en esta selección están relacionados con:

– La enfermedad: subtipo clínico, duración de la enfermedad, pronóstico, gravedad de la

enfermedad (porcentaje de recidiva, tipo de recidiva, recuperación, incapacidad), gravedad de la enfermedad en la resonancia magnética.

– El paciente: comorbilidad (desorden psiquiátrico, enfermedad hepática, psoriasis), preferencias, historia de tolerancia al fármaco, habilidad para auto-inyectarse, adherencia al tratamiento.

– El fármaco: eficacia, perfil de efectos adversos, conveniencia, coste, vía de administración.

Así, el tratamiento de primera elección para la EM tipo RR es el interferón ß y el acetato de glatiramero. El objetivo principal de estos fármacos es prevenir o retrasar la incapacidad a largo plazo, por medio de la reducción de la respuesta inmune. La eficacia del tratamiento se monitoriza en base a una mejoría clínica (disminución del número de brotes o ataques agudos), una mejoría en la resonancia magnética (número y volumen de lesiones T2) y evitar la progresión de la discapacidad (medida como empeoramiento de menos de un punto en la escala EDSS). Se considera que ocurre un brote cuando surgen nuevos síntomas de la enfermedad que duran más de 24 h, o cuando los síntomas previos empeoran significativamente después de un mes sin incidencias. Según las recomendaciones del *Nacional Institute for Clinical Excellence* (NICE)[5], en un episodio agudo se debe usar de 500 mg a 1 g intravenoso (iv.) diario de metilprednisolona durante 3-5 días o altas dosis vo. de metilprednisolona (500 mg a 2 g diario) durante 3 – 5 días. Se debería evitar más de tres ciclos de corticoides al año, así como prolongar más de tres semanas el uso de corticoides a dosis altas. En el caso de episodios de grado leve-moderado se valorará la utilización de corticoides vo. Para el tratamiento de los brotes agudos en la paciente, se empleó metilprednisolona 1g iv. diario durante 5 días en el primer ingreso y 2 días en el segundo, lo que concuerda con las recomendaciones NICE.

En la tabla 2 se exponen las características de los fármacos indicados en la EM-RR.

FÁRMACO	INDICACIONES AUTORIZADAS	CONTRAINDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
IFN ß-1a (30 µg)	• Pacientes con EM-RR que pueden andar con ≥ 2 recaídas durante los últimos 3 años sin evidencia de progresión entre ellas. • Pacientes con un único acontecimiento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo grave y con un alto riesgo para el desarrollo de EM definida clínicamente.	• Hipersensibilidad • Embarazo • Depresión severa • Epilepsia	• Síntomas pseudogripales • Reacciones en el sitio de inyección. • Depresión. • Leucopenia, neutropenia, linfopenia. • Aumento de transaminasas • Cefalea, alopecia, mialgia • En menor frecuencia: hipotiroidismo o hipertiroidismo.	• 30 µg/semanales intramuscular (im.).
IFN ß-1a (44-22 µg)	• EM-RR y EM-PS con ≥2 brotes en los 2 últimos años.			• 44 o 22 µg/3 veces semana (subcutáneo).
IFN ß-1b (0,25 mg)	• EM-RR con ≥2 recaídas en los 2 últimos años. • EM-PS que presenta enfermedad activa (confirmada por recaídas).			• 0,25 mg/48 h (subcutáneo).

Tabla 2. Características de los inmunomoduladores indicados en la EM RR *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACO	INDICACIONES AUTORIZADAS	CONTRAINDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Acetato de glatiramero (20 mg).	• EM-RR con ≥2 ataques con disfunción neurológica durante los 2 años anteriores.	• Hipersensibilidad	• Reacciones en el sitio de inyección. • Efectos sistémicos post-inyección (disnea, taquicardia..). • Artralgias, exantema, edemas.	• 20 mg/24 h sc.
IFN: Interferón EM-RR: Esclerosis múltiple recurrente-remitente EM-PS: Esclerosis múltiple progresiva secundaria				

Tabla 2. Características de los inmunomoduladores indicados en la EM RR *(continuación).*

En la tabla 3 se describen estudios que comparan la eficacia de los tres fármacos empleados para la EM-RR.

FÁRMACO	ESTUDIO	DISEÑO	RESULTADOS
IFN ß-1b (0,25 mg) frente a IFN ß-1a (30 µg).	INCOMIN	– n=96 IFN ß-1b 250 µg dias alternos. – n=92 IFN ß-1a 30 µg una vez por semana. Seguimiento 2 años.	– Pacientes sin recaídas: 51% IFN ß-1b frente a 36% IFN ß-1a.* – Pacientes sin nuevas lesiones T2: 55% IFN ß-1b frente a 26% IFN ß-1a.*
IFN ß-1a (44-22 µg) frente a (30 µg).	EVIDENCE	– n=339 IFN ß-1a 44 µg tres veces por semana. – n=338 IFN ß-1a 30 µg una vez por semana. Seguimiento 24 y 48 semanas	– Pacientes sin recaídas: 74,9% IFN ß-1a 44 µg frente a 63,3% IFN ß-1a 30 µg a las 24 semanas* y 62% IFN ß-1a 44 µg frente a 52% IFN ß-1a 30 µg a las 48 semanas*. – Reacciones en el sitio de inyección: 83% IFN ß-1a 44 µg frente a 28% IFN ß1a 30 µg.* – Aumento de las transaminasas: 18% IFN ß-1a 44 µg frente a 9% IFN ß1a 30 µg.* – Leucopenia: 11% IFN ß-1a 44 µg frente a 5% IFN ß-1a 30 µg.*
IFN: interferón * Diferencia estadísticamente significativas.			

Tabla 3. Ensayos clínicos que comparan fármacos indicados en la EM-RR.

Por las características de la paciente y teniendo en cuenta sus preferencias (para asegurar el cumplimiento) se remite la solicitud de inicio de tratamiento con interferón ß-1a (44 µg) al Comité Asesor de la EM. Una vez aceptada se procede a su dispensación y seguimiento farmacoterapéutico desde la Unidad Farmacéutica de Pacientes Externos (UFPE) por tratarse de una especialidad farmacéutica de dispensación hospitalaria. Con la primera dispensación se inicia un programa de atención farmacéutica tal y como se indica en la tabla 4, con la finalidad de mejorar la efectividad y la seguridad de los tratamientos farmacológicos, ya que el manejo de las reacciones adversas es un punto clave para asegurar el cumplimiento del tratamiento.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Depende de la enfermedad (subtipo, duración, pronóstico, gravedad…), del paciente (comorbilidad, preferencias, tolerancia, adherencia…) y del fármaco (eficacia, efectos adversos, coste, vía de administración…).	El interferón ß-1a (44 µg) está indicado para la EM tipo RR y se adecua a las características y preferencias de la paciente. Se solicita el inicio del tratamiento al Comité Asesor de la EM.
Efectividad terapia	Control del número de brotes. Mejoría del EDSS Control de las lesiones objetivadas en la resonancia magnética cerebral.	Ayuda al prescriptor en la toma de decisiones farmacoterapéuticas.
Formación y educación	Informar del manejo y actitud frente a su tratamiento farmacológico.	Información del objetivo del tratamiento, autoadministración, posibles efectos adversos.
Aceptación del tratamiento	Determinar las necesidades, expectativas y actitudes hacia el tratamiento prescrito	Realización de un adecuado seguimiento al paciente.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar la presencia de síntomas pseudogripales, reacciones en el sitio de inyección, depresión, leucopenia, neutropenia, linfopenia, aumento de transaminasas, cefalea, alopecia, mialgia, hipotiroidismo o hipertiroidismo.	Información al prescriptor. Comunicación de la RAM.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento.	Información y control en las visitas desde la UFPE al paciente.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica desde la UFPE.

En la **visita de inicio**, se informó a la paciente que el objetivo principal del tratamiento es prevenir o retrasar la incapacidad a largo plazo, por medio de la reducción de la respuesta inmune y que la eficacia del mismo se monitoriza en base a una mejoría clínica (disminución del número de brotes o ataques agudos). A continuación se realizó una educación verbal y escrita para la autoadministración, y se informó de la posibilidad de presentar un síndrome pseudogripal y su tratamiento con analgésicos.

En las **visitas sucesivas** a la UFPE tras iniciar el tratamiento con interferón ß-1a, se evidenció un cambio en el ánimo de la paciente, por lo que se remitió al médico especialista, iniciando a los tres meses tratamiento con un fármaco antidepresivo (paroxetina). La prevalencia de la depresión en pacientes con EM (>25%) es algo superior a la población general, causada tanto por el interferón como por la propia enfermedad. Además, la depresión es un factor que predispone al incumplimiento del tratamiento con interferón por lo que su manejo con antidepresivos va a mejorar la adherencia. Se recomienda monitorizar los síntomas de depresión e instaurar tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos y/o psicoterapia. En un reciente metaanálisis sobre intervención psicológica en EM, se ha visto que ésta ayuda al tratamiento de la depresión y a afrontar la enfermedad aunque de manera no significativa[8].

Como recomendación dietética se le informó a la paciente que la ingesta alimentos ricos en ácido linoleico (17-23 g/24 h) como son los aceites de girasol, de maíz y de soja ayudan a retrasar la incapacidad[5].

Asimismo, en entrevistas posteriores la paciente manifestó reacciones locales en el punto de inyección. Una información básica que se facilita al paciente, tanto al inicio del tratamiento como durante el seguimiento del mismo si sur-

gen complicaciones, es la educación para la autoadministración subcutánea del fármaco. Las recomendaciones para minimizar estas reacciones son la rotación del lugar de inyección y la correcta técnica de inyección que incluye: lavado de manos para evitar la infección, aplicación de alcohol en el área de inyección, administración de la medicación a temperatura ambiente, hielo local 30 ó 60 segundos para reducir el dolor e inflamación y evitar la inyección intradérmica dolorosa, asegurando una completa penetración de la aguja antes de la inyección de la medicación. Se han utilizado anestésicos locales como la lidocaina como profilaxis, así como otros analgésicos para minimizar el dolor. Este tipo de reacciones suele ser de carácter leve y sólo en un 5% de los casos se da necrosis.

Otros efectos adversos relacionados con el tratamiento e identificados en los controles analíticos periódicos por el neurólogo especialista llevaron a una primera reducción en la dosis a los 15 meses de iniciar el tratamiento (TSH elevada y T_4 normal) y posterior retirada del fármaco a los 26 meses (hipotiroidismo autoinmune: TSH muy elevada)[9]. La incidencia de estas alteraciones endocrinas de la función tiroidea (hipotiroidismo o hipertiroidismo) se sitúan en un 1-9%. Para la monitorización de los parámetros analíticos se recomienda realizar un análisis al 1°, 3° y 6° mes de haber iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6 meses. El análisis de la función tiroidea puede obviarse en el primer control postratamiento al mes, no obstante, se debe mantener una estrecha vigilancia de este parámetro a lo largo de todo el tratamiento valorando bajo criterio médico la posibilidad de disminuir, suprimir o cambiar de interferón ante cualquier anomalía.

En el seguimiento de esta paciente no se identificaron otras incidencias de relevancia. No obstante, hay que destacar el síndrome pseudogripal como efecto adverso frecuente en los 6 primeros meses de la utilización del interferón. Se trata de fiebre, escalofríos, cefalea, fatiga, normalmente a las 2 ó 6 h de la administración y que puede durar 24 h. Se recomienda realizar profilaxis antes y después de la inyección con paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo (ibuprofeno, naproxeno, etc.). Otras medidas no farmacológicas utilizadas son la administración nocturna del interferón y la dosificación escalonada iniciando con un 25% de la dosis recomendada y con aumentos semanales de 25% hasta las dosis plenas dos semanas después, en función de la tolerancia.

Los costes y consecuencias económicas de esta enfermedad, que afecta predominantemente a pacientes jóvenes, incluye no sólo los costes sanitarios derivados del diagnóstico y tratamiento, sino también los derivados de la incapacidad que ocasiona y que va a depender en gran medida de la gravedad. En un estudio farmacoeconómico de análisis coste-utilidad del tratamiento de la EM-RR se comparó acetato de glatiramero (20 mg) con los interferones ß-1a de 30 µg y 44-22 µg y el interferón ß-1b de 0,25 mg mediante simulación de la vida de una cohorte hipotética de mujeres de 30 años desde la perspectiva de la sociedad (utilidades, utilización de recursos y los costes directos e indirectos)[10]. En este estudio se concluye que el coste medio por paciente de un tratamiento de por vida, considerando una esperanza de vida de 53 años, sería de 1.243.906, 1.818.149, 1.763.263, 1.987.153 y 1.704.031 € con acetato de glatiramero (20 mg), interferónes ß-1a de 30 µg, de 44-22 µg y el interferón ß-1b de 0,25 mg respectivamente. Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) que se obtendrían con estos fármacos suponen una ganancia media de 4,060 AVAC/paciente con acetato de glatiramero (20 mg). En un metaanálisis se reafirma que el tratamiento con acetato de glatiramero reduce la tasa de recaídas y el valor del EDSS[11].

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Circular 11/91 de 17 de abril de 1992, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Cambio de ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas. Prosereme V.

2. DOGV nº4064 de 14 de agosto de 2001.

3. Kurtzke JF. Natural history and clinical outcome measures for multiple sclerosis studies. Why at the present time does EDSS scale remain a preferred outcome measure to evaluate disease evolution?. Neurol Sci. 2000; 21:339-41.

4. McDonald WI, Compston A, Edan G *et al*. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001; 50:121-7.

5. National Institute for Clinical Excellence. Multiple Sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8. London: National Institute for Clinical Excellence. 2003. Disponible en: *http://www.nice.org.uk/guidance/CG8* [consultado: 07 febrero 2007].

6. Durelli L, Verdún E, Barbero P *et al*. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). Lancet. 2002; 359:1453-60.

7. Panitch H, Goodin DS, Francis G *et al*. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial. Neurology. 2002; 59:1496-506.

8. Thomas PW, Thomas S, Hillier C *et al*. Psychological interventions for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006: CD004431.

9. Durelli L, Oggero A, Verdun E *et al*. Thyroid function and anti-thyroid antibodies in MS patients screened for interferon treatment. A multicenter study. J Neurol Sci. 2001; 193:17-22.

10. Rubio-Terrés C, Arìstegui Ruiz I, Median Redondo F *et al*. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatiramero o interferón-ß en España. Farm Hosp. 2003; 27:159-65.

11. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP *et al*. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. Mult Scler. 2003; 9:349-55.

Enfermedad de Parkinson

Josefina Giménez Castellanos y Estefanía Gabella Bazarot.
Coordinadora: Mª Teresa Garrido Martínez.

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 71 años de edad, sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos. Diagnosticado de *diabetes mellitus* tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales. No padece hipertensión ni dislipemia. Intervenido de hernia inguinal y apendicitis. Fue diagnosticado de enfermedad de Parkinson (EP) hace aproximadamente 15 años, habiendo realizado desde entonces varios tratamientos: levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida), trihexifenidilo, pergolida.

En la actualidad está en tratamiento con levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida) y de liberación retardada, pramipexol, entacapona y mianserina.

El paciente a lo largo de los últimos años, viene presentando un deterioro progresivo relacionado con la evolución de su enfermedad.

Desde hace 3 días, presenta empeoramiento del estado general con disartria, disfagia y anorexia, por lo que suspendió su medicación antiparkinsoniana. Su familia lo encuentra rígido al despertarse, motivo por el que lo llevan a urgencias.

En la exploración física el paciente presenta mal estado general, con descenso del nivel de conciencia, respondiendo con monosílabos incoherentes ante estímulos y desorientado en el tiempo. Espontáneamente inmóvil con amimia facial y disartria severa. Se aprecia una notable rigidez axial y en extremidades, de predominio izquierdo, y respuesta cutáneo-plantar derecha flexora e izquierda indiferente.

Los resultados de la bioquímica general son normales, salvo por una hipoproteinemia (proteínas totales: 5,9 g/dl), y por el hemograma que muestra una discreta anemia (hemoglobina: 11 g/dl).

Se le realiza una radiografía de tórax que resulta normal y un electrocardiograma que no presenta alteraciones de la repolarización. El electroencefalograma muestra una actividad bioeléctrica cerebral algo lenta en general, sin asimetrías ni focalizaciones y el TAC de cráneo no tiene hallazgos significativos.

Se diagnostica como deterioro general en paciente con EP con severa rigidez por cuadro de complicación motora en relación a la sus-

pensión brusca del tratamiento antiparkinsoniano por disfagia y anorexia. Depresión en relación con su enfermedad y/o tratamiento farmacológico.

En el episodio actual, año +15, el tratamiento farmacológico del paciente es el que se muestra en la tabla 1.

Doce años después del diagnóstico de la enfermedad, y encontrándose en tratamiento con levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida) y de liberación retardada, pramipexol, entacapona y mianserina, lo suspende de forma brusca por disfagia y anorexia.

Se le coloca una sonda nasogástrica (SNG) (número 12) con el fin de poder reintroducir su medicación antiparkinsoniana de forma escalonada a través de la misma.

El Servicio de Farmacia indica que no deben fraccionarse los comprimidos de levodopa de liberación retardada, siendo necesario administrar levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida).

Inicia el primer día con levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida) 250/25 mg a las 8 y a las 23 h y levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida) 100/25 mg a las 12-15-18 y 21 h y con un nuevo agonista dopaminérgico, cabergolina 1 mg a las 15 h. Se informa que deben triturar los comprimidos, disolverlos en agua y administrarlos inmediatamente por la SNG.

El paciente presenta náuseas (uno de los efectos secundarios más frecuentes a levodopa), por lo que se administra por SNG domperidona 10 cc media hora antes de las comidas.

Se pauta enoxaparina 20 mg por vía subcutánea (sc.) como profilaxis antitrombótica y se controla su diabetes con insulina regular según glucemias.

La Unidad de Nutrición Clínica y Dietética realiza la valoración nutricional del paciente, constatando que el paciente presenta una desnutrición de grado moderado-grave, ya que ha perdido 10 kg en un mes (pérdida del 14,2% de su peso habitual). Se inicia nutrición enteral (NE) con una dieta especial para pacientes diabéticos. Inicialmente se aporta un volumen de 1.000 cc de forma continua diurna durante 12 h a través de la SNG a un ritmo de perfusión de 84 cc/h. Existe buena tolerancia de la NE, lo que permite ir aumentando los aportes calóricos progresivamente, incluso ir introduciendo una dieta triturada (flan, puré, yogur, etc.).

A la semana siguiente se sigue escalonando el tratamiento antiparkinsoniano: levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida) 250/25 mg a las 8-15-23 h y levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida) 100/25 mg a las 12-18-21 h, cabergolina 2 mg a las 15 h. El paciente presenta buen nivel de conciencia, ha mejorado el cuadro parkinsoniano, aunque sigue persistiendo una notable rigidez. Dos días más tarde, presenta un cuadro alucinatorio que se atribuye a cabergolina, por lo que se suspende ésta y se continúa aumentado la dosis de levodopa/carbidopa.

Transcurridos 9 días con NE y tolerando ya dieta por vía oral (vo.), se retira la SNG, se suspende la NE y se pauta dieta diabética triturada, asegurando la ingesta de 1.500 cc de líquidos en 24 h. Para acelerar la absorción de levodopa, sugerimos que se administre con el estómago vacío junto con domperidona.

La evolución clínica del paciente comienza con el diagnóstico de la EP, año 0, cuando este presenta una incapacidad mínima, realiza sin ayuda las actividades de la vida diaria, aunque algunas tareas simples como escribir, vestirse o abrocharse botones le resultan más costosas. Su neurólogo decide iniciar el tratamiento con levodopa/carbidopa convencional (liberación rápida) a bajas dosis para controlar los síntomas y asociar un anticolinérgico (trihexifenidilo), para con-seguir mejores resultados en el temblor y la rigidez.

Después de 7 años del diagnóstico de la enfermedad, ésta ha permanecido controlada du-

rante este tiempo. Sin embargo, durante los últimos meses, del año 7, el paciente presenta movimientos involuntarios a distintas horas del día, sobre todo en las extremidades inferiores. Se aumenta la pauta posológica de levodopa/carbidopa convencional (liberación rápida) a 4 tomas diarias, se retira de forma gradual el anticolinérgico y se decide añadir un agonista dopaminérgico, pergolida, también de forma escalonada, hasta conseguir su dosis terapéutica óptima: 1 mg cada 8 h.

Tres meses más tarde, un familiar lo lleva a urgencias por agitación y agresividad. Su familia cuenta que desde hace 2 meses, habla solo con el espejo y se tira de la cama. Desde hace 3 días presenta ilusiones perceptivas ("ve plantas pequeñitas que lo observan, siente que lo vigilan y que le intentan envenenar"), por ello desarrolló el cuadro de agresividad.

Causa ingreso para controlar los síntomas y se reduce escalonadamente el tratamiento con pergolida hasta suspenderlo de forma definitiva, mejorando el cuadro psicótico.

Simultáneamente durante esa semana, comienza a introducirse de forma gradual otro agonista dopaminérgico, pramipexol, hasta finalmente titularse la dosis en 0,7 mg cada 6 h con buena tolerancia y respuesta clínica.

El paciente ha seguido sus controles con el especialista y la evolución de su patología se ha mantenido o ha progresado lentamente. Tras 12 años de su diagnóstico, adelanta su cita periódica al neurólogo porque en los últimos meses se encuentra muy incómodo para controlar movimientos involuntarios en las extremidades inferiores, que aparecen a las pocas horas de tomar la medicación, que luego desaparecen y más tarde se repiten.

Además, su familia cuenta que lo ve muy decaído en este tiempo, en ocasiones ansioso, y que ha dejado de salir a la calle.

Se aumenta la dosis total de levodopa/carbidopa convencional (liberación rápida) y se completa con una dosis nocturna de levodopa/carbidopa de liberación retardada. Se asocia entacapona, un inhibidor de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Para tratar su clínica depresiva se pauta un antidepresivo tetracíclico, mianserina 30 mg en la noche.

En el actual episodio clínico, año +15, y cuatro días antes de su ingreso, la familia le aprecia un deterioro progresivo del estado general, negándose a comer y disminuyendo su nivel de relación. Al día siguiente suprime toda la medicación antiparkinsoniana, presentando una severa rigidez cuando se despierta.

En el ingreso en la planta de neurología se ha colocado una SNG para asegurar la ingesta y para reintroducir su medicación antiparkinsoniana escalonadamente.

En seguimiento por la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética mantiene la NE por SNG durante 9 días con buena tolerancia. Posteriormente, se pauta dieta diabética triturada que tolera de forma adecuada, aunque tiene problemas para la deglución de los líquidos. Se encuentra cansado y desanimado.

Se realiza hoja de consulta al Servicio de Rehabilitación, que lo considera paciente idóneo para su inclusión en el Plan de Ayuda a Familias tras el alta hospitalaria.

El paciente, después de 20 días de ingreso, recibe el alta hospitalaria con el tratamiento que puede consultarse en la tabla 2.

Además de la prescripción farmacológica se le indican unas pautas a seguir:

- Nutrición: dieta diabética triturada asegurando ingesta de 1.500 cc de líquidos en 24 h. Si tiene problemas para deglutir los líquidos, los asociará a un espesante.
- Control y tratamiento de la diabetes por su médico de familia.
- Fisioterapia ambulatoria según se le indique.
- Será revisado en las Consultas Externas de Neurología en un plazo de 20 días.

FÁRMACO	INDICACIÓN/ MECANISMO ACCIÓN	POSOLOGÍA/ VÍA ADMINISTRACIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN
Levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida)	EP/ Precursor dopamina	100/25 mg 1,5-1-1-1-1-0 comp vo.	Año 0	—
Levodopa-carbidopa de liberación retardada	EP/ Precursor dopamina	200/50 mg 0-0-0-0-0-1 comp vo.	Año +12	—
Pramipexol	EP/ Agonista dopaminérgico	0,18 mg 0-0-1-0-0-1 comp vo. 0,7 mg ½-0-½-0-½-0 comp vo.	Año +7	—
Entacapona	EP/Inhibidor de la COMT	200 mg 1-1-1-1-1-0 comp vo.	Año +12	—
Mianserina	Depresión/ Antidepresivo tetracíclico	30 mg cada 24 h vo.	Año +12	—

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente en el episodio actual.

FÁRMACO	INDICACIÓN/MECANISMO ACCIÓN	POSOLOGÍA/VÍA ADMINISTRACIÓN
Levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida)	EP/Precursor dopamina	100/25 mg a las 11-17-22 h y ½ comp a 19.30 h vo.
Levodopa-carbidopa convencional (liberación rápida)	EP/Precursor dopamina	250/25 mg a las 8 y 14 h vo.
Levodopa-carbidopa (liberación retardada)	EP/Precursor dopamina	200/50 mg a las 24 h vo.
Mianserina	Depresión/Antidepresivo tetracíclico	30 mg cada 24 h vo.
Domperidona	Náuseas y vómitos/Procinético	10 mg ½ h antes DCC vo.
Enoxaparina	Antitrombótico	20 mg sc. cada 24 h hasta mejorar movilidad

Tabla 2. Tratamiento farmacológico del paciente al alta del episodio actual. DCC: desayuno, comida y cena.

2. DISCUSIÓN

La EP consiste en un proceso crónico, lento y progresivo producido por la degeneración neuronal en la sustancia nigra, lo que conlleva una disminución en los niveles de dopamina.

Se calcula que en España hay unos 70.000 enfermos. Su etiología es desconocida y probablemente multifactorial. La edad media de comienzo de la enfermedad se sitúa en torno a los 55 años[1,2].

Sus principales síntomas[2] son:

Temblor. Es el primer síntoma en el 75% de los casos. Se caracteriza por ser de reposo. Afecta a manos, pies, cara, mandíbula y músculos de la lengua.

Bradicinesia (enlentecimiento de los movimientos), **acinesia** (dificultad para el movimiento) e **hipocinesia** (reducción de la amplitud de los movimientos).

Rigidez. Provocada por el aumento del tono ("rigidez en rueda dentada").

Otros: disartria, hipotensión ortostática, estreñimiento, deterioro cognitivo y demencia, depresión, ansiedad y ataques de pánico, alucinaciones y psicosis.

La EP puede clasificarse en 3 estadios: leve, moderado y avanzado, dependiendo de la intensidad, extensión y repercusión de la sintomatología.

Su diagnóstico es exclusivamente clínico. La supervivencia media se sitúa entre los 10-15 años desde su diagnóstico, y los pacientes que la padecen presentan un aumento de mortalidad de 2 a 4 veces mayor que la población general, lo que se relaciona en gran parte con sus complicaciones más frecuentes: infecciones, neumonía por aspiración, úlceras por presión, alteraciones nutricionales, traumatismos, pérdida de control de esfínteres y complicaciones relacionadas con los diferentes tratamientos farmacológicos.

En nuestro caso clínico, la edad de inicio de EP fue los 56 años, coincidiendo con la edad media de comienzo de esta enfermedad.

Al inicio de la enfermedad, nuestro paciente presenta una incapacidad mínima, realizando sin ayuda todas las actividades de la vida diaria, aunque algunas le puedan resultar más costosas (abrocharse el botón de la camisa, levantarse de un sillón muy bajo, girar con rapidez en la cama). Su neurólogo consideró que precisaba tratamiento farmacológico e inició con levodopa/carbidopa a bajas dosis, para controlar los síntomas, y asoció un anticolinérgico (trihexifenidilo), para conseguir mejores resultados en el temblor y la rigidez.

Levodopa es el fármaco sintomáticamente más efectivo en el tratamiento de la EP, precursor de la dopamina, que atraviesa la barrera hematoencefálica. Es necesario administrarla junto con un inhibidor de la dopa-carboxilasa (carbidopa o benserazida) para evitar que este enzima metabolice levodopa, dando lugar a efectos secundarios sistémicos (hipotensión, vómitos, taquicardias) y que sólo una mínima parte de la dosis alcance la circulación cerebral, diana de acción. En algún momento de la enfermedad todos los pacientes precisarán tomar levodopa.

A pesar de que no existe un consenso claro sobre cuál es el mejor fármaco para iniciar el tratamiento ni cuándo el momento preciso para realizarlo, la tendencia actual es retrasar la administración de levodopa, comenzando con agonistas dopaminérgicos en monoterapia, sobre todo si son pacientes jóvenes (menores de 65 años) y tienen poca incapacidad, con el fin de mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible (meses o años, según los casos) mediante el control de los síntomas. Además, una de las ventajas adicionales de los agonistas dopaminérgicos es que ni los alimentos ni los aminoácidos plasmá-

ticos interfieren en su efecto clínico, como ocurre con levodopa[1].

Los anticolinérgicos sólo se emplean actualmente en algunos pacientes jóvenes en los que predomina el temblor. Tienen poca acción sobre la bradicinesia y la rigidez, y los efectos secundarios desaconsejan su utilización en los pacientes ancianos[3,4].

Nuestro paciente ha permanecido durante 7 años controlando los síntomas de la progresión de su enfermedad, pero acude a la consulta por presentar movimientos involuntarios. Las fluctuaciones motoras son las complicaciones más frecuentes del tratamiento prolongado con levodopa. La mitad de los pacientes las tienen a los 5 años y una gran mayoría a los 10 años de tratamiento continuo con levodopa[1]. Se definen como la presencia de períodos durante los cuales el paciente no responde adecuadamente a una dosis de levodopa o sus efectos duran poco tiempo. Por ello se suspende el anticolinérgico y se asocia pergolida, un potente agonista D2 de larga vida media (15-42 h) que produce en asociación con levodopa un mejor control de las fluctuaciones motoras. Sin embargo, tiene como inconveniente el aumento del riesgo de padecer efectos secundarios (alucinaciones, somnolencia y demencia), y que son causa de ingreso en nuestro paciente. Cuando con un agonista dopaminérgico no se obtienen los efectos deseados, se puede cambiar por otro antes de pasar a un grupo farmacológico distinto. Este cambio debe ser gradual, manteniendo los dos fármacos durante 1 ó 2 semanas[2]. En este caso, se cambia pergolida por pramipexol que podría haberse sugerido inicialmente, ya que pramipexol, a diferencia de pergolida, es un agonista selectivo D2 y D3 no ergolínico, por lo que no estimula otro tipo de neurorreceptores (serotonérgicos y noradrenérgicos) y su vida media es más corta, de 8-12 h, habiéndose señalado un mayor efecto beneficioso sobre el temblor que otros agonistas.

El paciente se encuentra en una fase de estado de la EP durante varios años, aunque la progresión comienza a impedir que el enfermo lleve a cabo su actividad social y familiar.

Después de varios años, 12 desde el diagnóstico de EP, de una gran eficacia del tratamiento con levodopa y el agonista dopaminérgico, el paciente vuelve a empeorar. Las complicaciones más importantes son las alteraciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y las alteraciones del comportamiento. La clínica que nuestro paciente describe de aparición de movimientos involuntarios que aparecen a las pocas horas de tomar la medicación, que luego desaparecen y más tarde se repiten, se conoce con el nombre de discinesias difásicas[1]. El paciente presenta discinesias tanto al inicio como al final del intervalo entre dosis, correspondiendo al aumento y caída de los niveles de levodopa. Característicamente, los movimientos afectan a las extremidades inferiores, lo que ayuda al diagnóstico del fenómeno, que puede deberse a dosis infraterapéuticas, por lo que se aumenta la dosis de levodopa. Cuando los intervalos entre dosis son excesivamente cortos (menos de 4 h) está indicada la administración de formas retard, que al tener menor biodisponibilidad, hace necesario aproximadamente un 25% más de dosis que de levodopa convencional[5]. Ha sido también necesario añadir un inhibidor de la Catecol-O-metil-transferasa (COMT), entacapona, que aumenta la biodisponibilidad y la vida media de levodopa al inhibir su metabolismo periférico, y que debe ser administrada conjuntamente con cada dosis de levodopa-carbidopa.

Otra complicación que ha surgido es la depresión. Aproximadamente el 40% de los pacientes con EP sufren depresión, inherente a la propia enfermedad, o que puede aparecer de forma reactiva. Los principales grupos farmacológicos son los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), muy efectivos y con la ventaja de no presentar los efectos anticolinérgicos de los ADT[1]. Nuestro paciente está en tra-

tamiento con mianserina, un antidepresivo tetracíclico, que carece de la cadena lateral responsable de la actividad anticolinérgica de los ADT, por lo que presentaría el mismo beneficio que con los fármacos ISRS.

Todos los fármacos antiparkinsonianos deben ser administrados inicialmente a dosis bajas, con escalado progresivo hasta alcanzar concentraciones terapéuticas. El límite de dosis viene determinado por los efectos secundarios.

El paciente del caso muestra un deterioro progresivo de la enfermedad. Ha empeorado su estado general, ha disminuido su nivel de relación y presenta disfagia y anorexia, lo que le lleva a suspender de forma brusca su tratamiento antiparkinsoniano, y como consecuencia de ello, padece una severa rigidez. Durante el ingreso, el objetivo es reintroducir de forma escalonada los fármacos dopaminérgicos, resolver la desnutrición que presenta y mejorar su calidad de vida.

La situación clínica del paciente hace necesario administrar, de forma temporal, toda su medicación a través de SNG, por lo que se indica la no pertinencia en la prescripción médica de formas de liberación retardada, siendo necesario administrar levodopa-carbidopa convencional hasta que se resuelve el episodio de disfagia y anorexia.

El manejo no farmacológico en los pacientes con EP también es muy importante, ya que a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, la enfermedad continúa su progresión. Por ejemplo, como se desea acelerar la absorción de levodopa porque nuestro paciente está en niveles subterapéuticos tras la brusca suspensión del tratamiento, recomendamos ingerir la medicación con el estómago vacío, pautar domperidona (efecto antidopaminérgico), y evitar la administración concomitante con alimentos ricos en proteínas, ya que los aminoácidos utilizan los mismos transportadores que levodopa, tanto en tubo digestivo como en barrera hematoencefálica y competirían en su absorción. También se recomienda que evite el estreñimiento aumentando el aporte de líquidos, fibra y volumen ingerido, o si fuese necesario con la ayuda de lactulosa o enemas. Por el contrario, si se tratase de un paciente joven, en un estadio inicial de la enfermedad, lo aconsejable sería administrar levodopa con las comidas para reducir los efectos secundarios periféricos (náuseas y vómitos).

Existen pocos estudios que hayan evaluado la terapia ocupacional, la fisioterapia, la psicoterapia, la logopedia o la terapia de la disfagia. La fisioterapia para la EP comprende diversas técnicas de tratamiento, fundamentalmente ejercicios activos y reeducación de la movilidad, que parece que contribuyen a conservar la capacidad funcional de las articulaciones, aunque no ayuda a detener la enfermedad[6].

De cualquier forma, es importante, tanto desde el inicio como a lo largo de la evolución de la enfermedad, el abordaje multidisciplinar del paciente.

Al alta hospitalaria, hacemos hincapié en la no supresión brusca de su tratamiento antiparkinsoniano por cuenta propia, que realice una ingesta abundante de líquidos ayudándose con el espesante en caso de problemas de deglución y que acuda a la consulta de Neurología para seguir ajustando su tratamiento farmacológico.

El plan de atención farmacéutica tanto al alta como durante el ingreso del paciente se resume en la tabla 3 (página siguiente).

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación para la combinación de levodopa/carbidopa de liberación retardada con levodopa/carbidopa de liberación rápida.	Cuando los intervalos entre dosis son excesivamente cortos (menos de 4 h) está indicada la administración de formas retard, que al tener menor biodisponibilidad, hace necesario aproximadamente un 25% más de dosis que de levodopa convencional.
Efectividad terapia	Monitorizar: – Alteraciones motoras (fluctuaciones y discinesias difásicas) a niveles subterapéuticos de levodopa/carbidopa. – Alteraciones del comportamiento.	Acelerar la absorción de levodopa/carbidopa con la ingesta de la medicación con el estómago vacío y evitar la administración concomitante con alimentos ricos en proteínas.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe correctamente el número total de dosis diarias.	
Síntoma no tratado	– Náuseas por levodopa/carbidopa. – Vigilar que el paciente está recibiendo una correcta pauta de insulina según glucemias.	Se recomienda administrar domperidona 10 cc por SNG media hora antes de las comidas.
Dosis	Todos los fármacos antiparkinsonianos deben ser administrados inicialmente a dosis bajas, con escalado progresivo hasta alcanzar concentraciones terapéuticas. El límite de dosis viene determinado por los efectos secundarios.	Informar al prescriptor, proponiendo el escalado de levodopa/carbidopa. Monitorizar diariamente posibles alteraciones motoras y aparición de efectos secundarios.
Desnutrición	Vigilar la buena tolerancia de la nutrición enteral y la ingesta de líquidos.	Aumentar los aportes calóricos progresivamente e introducir dieta triturada cuando sea posible. Si tiene problemas para deglutir los líquidos, asociarlos a un espesante. Recomendar mantener un buen estado nutricional, una dieta rica en fibra, equilibrada y una adecuada hidratación, restringiendo las proteínas.
Interacciones Fármacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas. Especial cuidado con antidepresivos tricíclicos a efectos anticolinérgicos.	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica.
Reacciones adversas reales o potenciales	Cuadro alucinatorio que se atribuye a cabergolina.	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.
Administración	Informar sobre la correcta administración: – Levodopa/carbidopa no puede fraccionarse para administrarse a través de sonda nasogástrica. – Ingerir la medicación con el estómago vacío, junto con domperidona y evitar la administración concomitante con alimentos ricos en proteínas. – Mianserina: única dosis diaria por la noche, sin masticar.	Información al prescriptor y a enfermería. Información al alta del paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente y familiares la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento antiparkinsoniano.	Información al alta del paciente y familiares.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Kulisevsky J, Agular M, Calopa M *et al*. Enfermedad de Parkinson. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. Disponible en URL: *http://www.scn.es/sp/form/guias/park/Parkinson.htm* [consultado: el 16 de enero de 2007].

2. Grupo MBE Galicia. Enfermedad de Parkinson, una guía para médicos. Fisterra. Guías Clínicas. 2007; 7(1).

3. Prodigy Guidance. Parkinson´s disease. Disponible en URL: *http://www.prodigy.nhs.uk/parkinsons_disease/extended_information/management_issues* [consultado: el 20 de enero de 2007].

4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson´s disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians. 2006. Disponible en URL: *http://www.nice.org.uk* [consultado: el 20 de enero de 2007].

5. Nombela F, Tormo I, Galán T. Revisión terapéutica. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson. Revista de la Sociedad Madrileña de Medicina de Familia y Comunitaria. 2002; 1(4).

6. Deane KHO, Jones D, Ellis-Hill C *et al*. Fisioterapia para la enfermedad de Parkinson: (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2006. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en URL: *http://www.update-software.com* [consultado: el 30 de enero de 2007].

Crisis convulsiva secundaria a síndrome de West

Juan Condomina Candel y Julia Hernández Martín.
Coordinadora: María Tordera Baviera.

Hospital Universitario La Fe de Valencia. Valencia.

1. DESCRIPCIÓN

Se trata de un paciente de 11 meses que es traído por sus padres a Urgencias remitido por su pediatra tras presentar un cuadro de gastroenteritis de 24 h de evolución. Ha realizado unas 7 deposiciones diarreicas, sin productos patológicos. Presenta una temperatura máxima rectal de 39 °C. Durante su estancia en Urgencias sufre una crisis convulsiva asociada a un síndrome de West.

Como antecedentes patológicos presenta agenesia del cuerpo calloso con retraso psicomotor, síndrome de West en tratamiento con valproato desde hace diez días, microcefalia y estrabismo pendiente de estudio. No ha presentado episodios convulsivos previamente.

El paciente nació tras un embarazo de 38 semanas de gestación, en un parto vaginal eutócico que tuvo lugar en su domicilio y presentó un peso al nacer de 2,620 kg. La alimentación del niño durante sus primeros 4 meses de vida fue mediante lactancia materna. Respecto a los antecedentes familiares cabe destacar que la madre tiene 26 años y padeció epilepsia en la infancia y el padre de 36, se encuentra en lista de espera para trasplante hepático.

Durante la estancia en Urgencias presenta fiebre (38,5° C), taquipnea, microcefalia, mirada perdida, e hipertonía. El resto de la exploración se ve normal. Su peso actual es de 6,360 kg.

Se somete al paciente a una serie de pruebas diagnósticas destacando en la tomografía axial computerizada (TAC) la existencia de hallazgos sugestivos de holoprosencefalia, probablemente lobar, falta la cisura interhemisférica anterior y *Septum pellucidum* con marcado hipodesarrollo de lóbulos frontales, que están unidos y tienen aspecto lisencefálico. El electroencefalograma muestra la existencia de hipsarritmia fragmentada, y la radiografía de tórax, una atelectasia subsegmentaria laminar en lóbulo superior derecho.

Se le realiza un estudio microbiológico de heces, con el fin de determinar la etiología de las diarreas, mostrando la existencia de un rotavirus. Además, se practica una punción lumbar para descartar que el episodio convulsivo sea debido a un proceso infeccioso. El cultivo del líquido cefalorraquídeo no muestra hallazgos patológicos.

La bioquímica sanguínea y el hemograma se encuentran dentro de la normalidad. La concentración plasmática de valproato es de 40 mg/ml (50-100 mg/ml).

Desde el punto de vista terapéutico el niño no tiene alergias medicamentosas conocidas ni ha sufrido reacciones adversas a medicamentos. En episodios anteriores estuvo en tratamiento con salbutamol inhalado (inh.) debido a una bronquiolitis, con paracetamol en gotas por fiebre y con mepiramina en gotas por un proceso catarral.

Diez días antes del ingreso había iniciado tratamiento con valproato oral 50 mg/24 h; tres días después se aumenta a 50 mg/12 h y a 50 mg/8 h pasados otros tres días (dosis que llevaba en el momento del ingreso) (tabla 1).

Al ingreso en Urgencias es tratado con fluidoterapia y paracetamol intravenoso (iv.) por la diarrea y la fiebre que presenta, sufriendo una convulsión caracterizada por desconexión del medio, pupilas mióticas y simétricas, hiperextensión y rotación interna de los miembros, que es tratada con midazolam 1 mg iv. lento. Se le realizan las pruebas descritas anteriormente con el fin de conocer el origen de la convulsión.

Debido a que la concentración plasmática de valproato se encuentra por debajo del intervalo terapéutico (40 µg/ml) se recomienda por parte del Servicio de Farmacia una nueva pauta de 50 mg en desayuno (DE), 50 mg en comida (CO) y 100 mg en cena (CE).

Se decide el ingreso del paciente que no vuelve a presentar ningún episodio convulsivo esa tarde. Sin embargo, continua con fiebre (máx 39,8 °C) y comienza con vómitos.

Durante el día siguiente se mantiene afebril y tiene un vómito con una adecuada tolerancia oral posterior. Realiza 6 deposiciones diarreicas. No hay convulsiones. Se efectúa consulta a Neuropediatría que informa que el paciente no tiene sostén cefálico, ni sedestación y presenta hipertonía en miembros superiores e inferiores además de inclusión del dedo pulgar.

Al día siguiente permanece afebril, sin deposiciones, ni vómitos, ni convulsiones. Dada la buena evolución en planta, el paciente es dado de alta con valproato 50 mg en DE, 50 mg en CO y 100 mg en CE, presentando unas concentraciones plasmáticas de 65 µg/ml una semana después.

HOJA DE REGISTRO FARMACOLÓGICO			
Edad: 11 meses **Diagnóstico:** Diarrea y convulsión asociada a Síndrome de West	**Factores de riesgo:** Síndrome de West **Peso:** 6,360 kg **Talla:** 75 cm	**Medicación al ingreso:** Valproato 50 mg/8 h oral	
	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
FÁRMACOS: Paracetamol iv.	60 mg/6 h	60 mg/6 h Si fiebre	60 mg/6 h Si fiebre
FÁRMACOS: Fluidoterapia	250 ml/24 h Perfusión contínua	–	–
FÁRMACOS: Valproato vo.	50 mg/8 h	50 mg DE y CO 100 mg Ce	50 mg DE y CO 100 mg CE
FÁRMACOS: Midazolam iv.	Dosis única: 1 mg	–	–
Fármaco a monitorizar	Valproato	–	Valproato
Concentraciones séricas	40 µg/ml	–	65 µg/ml
Hora de muestreo	17:00 h		09: 00 h

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

El síndrome de West o de los espasmos infantiles es una encefalopatía epiléptica dependiente de la edad caracterizada por espasmos epilépticos, retraso del desarrollo psicomotor e hipsarritmia en el electroencefalograma. La incidencia es de alrededor de 1 por 4.000 a 6.000 nacidos vivos con predominio en el sexo masculino.

Se inicia en la mayoría de los pacientes durante el primer año de vida y más frecuentemente entre los 3 y los 7 meses de edad. El pronóstico global del síndrome es grave, siendo peor en los niños con sintomatología manifiesta. Existe retraso mental en el 90 % de los casos que suele estar asociado a déficit motor, trastornos de conducta y rasgos autísticos. La mortalidad es del 5%.

Etiológicamente, el Síndrome de West se puede dividir en tres grupos[1]:

- Sintomático: 60-90% casos, se asocian a algún tipo de afectación cerebral. Tiene mal pronóstico, afectación psicomotora y mala respuesta terapéutica.

- Idiopático: 5-10% pacientes. Desarrollo psicomotor normal hasta el comienzo de los espasmos. Se caracteriza por presentar espasmos e hipsarritmia simétrica. En general, el deterioro psicomotor es leve.

- Criptogénico: No hay causa clara ni se evidencia alteración cerebral pero por la evolución de estos pacientes parece haber una afectación cerebral oculta. Existe retraso psicomotor previo al comienzo de los espasmos. No presenta hipsarritmia en el electroencefalograma entre los espasmos.

Existe mucha controversia sobre el protocolo de tratamiento del síndrome y los criterios no son unánimes. Hay pocos ensayos controlados y aleatorizados sobre las distintas opciones terapéuticas y los fármacos utilizados han sido numerosos desde el descubrimiento de esta enfermedad[2]. Los tratamientos farmacológicos más empleados han sido:

- ACTH: es el primer tratamiento que demostró su eficacia y uno de los tratamientos de elección[1-7]. Es probablemente el tratamiento más efectivo de espasmos infantiles a corto plazo[7] y en la resolución de la hipsarritmia. Sin embargo, los datos existentes son insuficientes para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento[2,3,5]. Se puede utilizar en monoterapia o junto con otros fármacos como corticoides orales o antiepilépticos[2,5]. Los efectos adversos más comunes son hipertensión, irritabilidad, infecciones y rara vez muerte por infección[7].

- Corticoides orales: no existe suficiente evidencia científica sobre su uso. Se han empleado sobre todo prednisona e hidrocortisona pero parece ser que son menos eficaces que la ACTH[2,7]. Parece ser más efectiva la hidrocortisona que la prednisona[2].

- Vigabatrina: eficaz en un 35-68% en los casos criptogénicos y sintomáticos y un 90 % en los idiopáticos[2] y en los síndromes secundarios a esclerosis tuberosa[1-3,7,8]. La dosis inicial es de 50 mg/kg/24 h hasta poder alcanzar una dosis máxima de 200 mg/kg/24 h. Si ceden las convulsiones se puede ir disminuyendo hasta alcanzar una dosis mínima eficaz de 75 mg/kg/24 h[2]. El principal efecto adverso de la vigabatrina es la reducción del campo visual[1-8].

- Valproato: eficaz aproximadamente en un 60% de los casos criptogénicos y sintomáticos y aproximadamente en el 90% de los idiopáticos[2]. Las dosis de inicio son de 50 mg/kg/24 h con un aumento diario de 20 mg/kg/24 h hasta alcanzar dosis de 100-

200 mg/kg/24 h[1,2,7]. Sus efectos adversos más comunes son la plaquetopenia, la toxicidad hepática y pancreática[2,7].

– Piridoxina: Se utiliza para descartar que los trastornos epilépticos son debidos a déficit de esta vitamina[1,2,7].

– Otros antiepilépticos: se han usado otros fármacos antiepilépticos (lamotrigina, zonisamida, felbamato, levetiracepam, ...) pero no existe suficiente evidencia científica para demostrar su eficacia[1,2,7].

En nuestro caso, por la patología que presenta el paciente de retraso psicomotor previo a los episodios convulsivos y el inicio de episodios convulsivos podría tratarse de un síndrome de West sintomático (tipo más frecuente 60-90% casos). El niño presenta, además, la triada característica de este síndrome: retraso psicomotor, espasmos epilépticos e hipsarritmia en el electroencefalograma.

El tratamiento de elección es la ACTH[1-7], sin embargo, en nuestro paciente, probablemente debido a sus efectos adversos, se prefiere iniciar el tratamiento con valproato, que presenta una eficacia del 60% aproximadamente[2]. Otra alternativa que se podría haber utilizado es la vigabatrina[1,2,3,7,8], con una eficacia que varía de un 35-68%[2], sin embargo, los problemas visuales que pueden aparecer durante este tratamiento[1-8] (disminución del campo de visión de un 25%) podrían agravar los problemas de visión que ya padece el paciente. En otros casos se ha empleado la piridoxina[1,2,7] para descartar que el déficit de esta vitamina sea la causante de los episodios epilépticos pero el paciente ya estaba tratado con valproato previamente al inicio de las convulsiones.

El tratamiento se inició 10 días antes del episodio descrito, empleándose una dosis de 50 mg/24 h (8 mg/kg/24 h), muy por debajo de la dosis de inicio que recomienda la bibliografía (50 mg/kg/24 h)[1,2,7]. Esta dosis se fue incrementando cada 3 días hasta alcanzar la dosis con la que el niño acude a urgencias 50 mg en DE, CO y CE (25 mg/kg/24 h), no cumpliendo la escalada de dosis que se recomienda (20 mg/kg/24 h)[2]. Ello puede justificar la aparición de la crisis convulsiva.

La concentración plasmática del fármaco en el momento de ingreso es de 40 µg/ml por debajo del intervalo terapéutico (50-100 µg/ml), recomendándose desde el servicio de farmacia una nueva pauta posológica de 50 mg en DE y CO y 100 mg en CE, y nuevo control en 3-4 días. En este control la concentración sérica es de 65 µg/ml. Con esta dosificación el paciente no ha vuelto a tener episodios convulsivos aunque es necesario una vigilancia periódica de sus niveles séricos para evitar nuevas crisis o efectos tóxicos del fármaco.

El tratamiento de la crisis convulsiva que sufre el niño durante su estancia en urgencias es realizado con midazolam 1 mg iv. (0,16 mg/kg) consiguiéndose estabilizar al paciente. En estos casos, los fármacos de elección son las benzodiazepinas, preferiblemente el diazepam y el lorazepam (no disponible en España iv.), aunque en este paciente se usa midazolam dentro de la dosis recomendada en la bibliografía 0,15-0,3 mg/kg[9], pues presenta la ventaja de su corta vida media. Otra alternativa en el caso de que el paciente se encuentre en su domicilio en el momento de la crisis epiléptica, son los enemas de diazepam.

En el momento del alta hospitalaria, el farmacéutico se entrevista con el tutor del niño con objeto de mejorar el nivel de conocimiento sobre los medicamentos y la respuesta terapéutica, así como reforzar la adherencia. Se efectúa una revisión de la medicación prescrita y las recomendaciones generales relacionadas con el uso del medicamento. En este caso, el paciente únicamente tiene como tratamiento valproato oral 50 mg en DE y CO y 100 mg en CE. Se informa de que es un tratamiento para

la epilepsia y que sus efectos adversos más destacables son la somnolencia y plaquetopenia, toxicidad hepática y pancreática, por lo que se recomiendan controles periódicos como hemograma y bioquímica en sangre con pruebas de función hepática.

El plan de atención farmacéutica realizado a este paciente se resume en la tabla 2.

Desde un punto de vista farmacoeconómico el coste de los diferentes tratamientos es muy variado. En el caso de la ACTH existe controversia en cuanto a la dosis y duración del tratamiento[2]. El coste puede variar desde aproximadamente 20.000 €, para altas dosis (60-80 UI/24 h) durante 15 días, hasta aproximadamente 400.000 € en el caso de otras pautas en las que se utilizan altas dosis durante más tiempo (60-80 UI/24 h durante 10 meses), estando el resto de pautas utilizadas entre estas cifras. Para realizar el cálculo hemos supuesto que cada vial se utiliza una sola vez, ya que su estabilidad una vez reconstituido es de 24 h. La ACTH no se encuentra comercializada en España por lo que debe importarse desde otros países.

El tratamiento con vigabatrina durante un año para un niño de 6 kg supone aproximadamente 200-300 €, mientras que con valproato se encontraría entre 50-100 €. En el caso de la piridoxina, el coste anual descendería a 30-50 €. Por tanto, el coste de la farmacoterapia de este síndrome es muy heterogéneo dependiendo del tratamiento utilizado.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Valproato: Efectividad de la terapia	Niño de 11 meses y 6 kg de peso que sufre una crisis convulsiva relacionada con Síndrome de West. La concentración plasmática es de 40 µg/ml, inferior al intervalo terapéutico. La dosis recomendada en la bibliografía de valproato para esta patología es de 50 mg/kg/24 h, siendo la dosis prescrita (8 mg/kg/24 h) muy inferior a la recomendada.	Recomendar un aumento de dosis en función de la concentración plasmática del fármaco. Se recomienda 50 mg en DE y CO y 100 mg en CE, y nuevo control en 3-4 días. Resultado: el niño presenta una concentración plasmática a los 3 días de 65 µg/ml y de momento no ha vuelto a sufrir crisis convulsivas.
Valproato: Adherencia al tratamiento	Para asegurar un adecuado cumplimiento del tratamiento del niño se informa a sus padres de la posología de valproato así como de los posibles efectos adversos.	Recomendar al prescriptor control analítico de la función hepática, hemograma y de la concentración plasmática de valproato en consultas externas, con el fin de controlar la toxicidad, la adherencia y la efectividad del tratamiento.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggieri VL. Epilepsias de comienzo en la lactancia y la infancia temprana. Rev Neurol. 2004; 39:251-62.

2. Campistol J y García-Cazorla A. Síndrome de West. Análisis, factores etiológicos y opciones terapéuticas. Rev Neurol. 2003; 37:345-52.

3. Korff CM. and Nordli DR. Epilepsy syndrome in infancy. Pediatr Neurol 2006; 34: 253-63.

4. Rasmussen M, Sandvig I, Nustad A *et al*. Infantile spasms. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005; 125:2002-04.

5. Grupta R and Appleton R. Corticosteroids in the managent of the paediatric epilepsies. Arch Dis Child. 2005; 90:379-84.

6. Conry JA. Pharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies. Epilepsia. 2004; 45(Suppl 5):12-6.

7. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T *et al*. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology. 2004; 62:1668-81.

8. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2004; 19 (9):680-6.

9. Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP. Status epilepticus in children. Pediatr Clin North Am. 2001; 48:683-94.

Área VI
Enfermedades Psiquiátricas

Complicaciones psiquiátricas secundarias a tratamiento antirretroviral

Beatriz Corcóstegui Santiago y Ainhoa Urrutia Losada.
Coordinador: Javier Peral Aguirregoitia.

Hospital de Galdakao-Usánsolo. Bilbao. Vizcaya.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 38 años y 73 kg de peso, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de transmisión sexual conocida desde hace 14 años, que acude a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos con la prescripción de un nuevo régimen antirretroviral: didanosina (ddI) 250 mg/24 h, tenofovir (TDF) 300 mg/24 h y efavirenz (EFV) 600 mg/24 h.

Antecedentes personales: vacunado con éxito frente al virus de la hepatitis A pero sin respuesta frente a la hepatitis B en dos ocasiones. Mantoux negativo, y serología de hepatitis C, toxoplasma y citomegalovirus negativas. Infección urinaria. Uretritis por *Escherichia coli*. Herpes genital con aislamiento de *Herpes simplex* tipo II. *Herpes zoster*. A pesar de las sucesivas recomendaciones que se hicieron al paciente para iniciar tratamiento antirretroviral, éste lo rechazó hasta el diagnóstico de enteritis por *Cryptosporidium parvum*. Así, el mes 1 y debido a una cifra de CD4 de 40/mm^3 y una carga viral de 47.200 copias/ml, comenzó el tratamiento antirretroviral con la combinación zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + indinavir (IDV), consiguiendo niveles de carga viral indetectable y un aumento progresivo de los CD4. En el mes 7 de tratamiento se sustituyó IDV por nelfinavir (NFV) por haber presentado el paciente intolerancia digestiva. En el mes 17 de tratamiento, se detectó una situación de fracaso virológico cuantificándose una carga viral de 13.860 copias/ml y una cifra de CD4 de 182/mm^3, lo que llevó al médico a sustituir la anterior terapia farmacológica por ddI + estavudina (d4T) + ritonavir + saquinavir (SQV). El paciente siguió con el mismo tratamiento el mes 46, momento en el que, debido a la lipoatrofia progresiva, se decidió retirar el d4T y los inhibidores de la proteasa (IP) y sustituirlos por TDF y EFV (tabla 1).

Cuando el paciente acudió a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos con la nueva prescripción de antirretrovirales (ddI + TDF + EFV) se le informó sobre los nuevos medicamentos. El TDF debe tomarse con alimentos y puede producir alteraciones gastrointestinales. Asimismo, se le informó que el EFV puede producir como reacción adversa un exantema, que

se resuelve al continuar el tratamiento, y síntomas neuropsiquiátricos que incluyen mareo, insomnio, somnolencia, problemas de falta de concentración (se le aconseja evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar maquinaria), alteraciones del sueño, que generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas y que no son predictivas de la aparición posterior de síntomas psiquiátricos, menos frecuentes, que se dan, sobre todo, con un historial previo de trastornos psiquiátricos. Además se aconsejó al paciente que si experimentaba síntomas como depresión grave, psicosis o ideas suicidas, contactase con nosotros o con el médico. Asimismo, se recomendó la administración de EFV a la hora de acostarse ya que parece mejorar la tolerancia a estos síntomas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	FECHA INICIO	FECHA FIN
AZT+3TC+IDV	Mes 1	Mes 7
AZT+3TC+NFV	Mes 7	Mes 17
ddI+d4T+SQVr	Mes 17	Mes 46
ddI+TDF+EFV (600 mg)	Mes 46	Mes 92
ddI+TDF+EFV (400 mg)	Mes 92	Mes 104
ddI+TDF+NVP	Mes 104	——
AZT: zidovudina. 3TC: lamivudina. IDV: indinavir. NFV: nelfinavir. ddI: didanosina. d4T:estavudina. SQV: saquinavir. r: ritonavir. TDF: tenofovir. EFV: efavirenz. NVP: nevirapina.		

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

Durante varios años, el paciente refirió una buena tolerancia al nuevo régimen antirretroviral, acudiendo periódicamente a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos a recoger la medicación. La carga viral permaneció indetectable y la cifra de CD4 fue de 572/mm^3 en el mes 82 y de 837/mm^3 en el mes 87.

Sin embargo, cuando en el mes 92 el paciente acudió de nuevo a una de sus citas en la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos, refirió irritabilidad, impulsividad e hiperactividad progresivas, junto con sensación de euforia y disminución de la necesidad de sueño. También se observó que había disminuido su capacidad de autocontrol. Se comunicó esta posible reacción adversa al médico, que decidió reducir la dosis de EFV de 600 a 400 mg.

En las visitas sucesivas a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos se apreció que, tras la reducción de la dosis de EFV, mejoraron claramente los síntomas neuropsiquiátricos, considerándolos, el paciente, aceptables. Así, en el mes 95, a las 16 semanas del comienzo de la dosis de 400 mg de EFV, la clínica del enfermo permanecía estable, siendo la carga viral indetectable y la cifra de CD4 de 739/mm^3. La adherencia al tratamiento fue del 97%.

En el mes 99 el paciente continuaba clínica y neurológicamente estable, aunque siguió diciendo que refería cierta irritabilidad, que describió como soportable. Según el informe de

Farmacia la adherencia del paciente fue del 93%. Se mantuvo la carga viral por debajo de 40 copias/ml y el número de CD4 en 709/mm^3.

Sin embargo, en la cita del mes 104, a pesar de mantener la carga viral indetectable y una cifra de CD4 de 667/mm^3 y de ser la adherencia del 100%, el enfermo comunicó al médico su deseo de no continuar el tratamiento con EFV. El médico, dada la voluntad del paciente de no querer seguir tomando el fármaco, decidió sustituir el EFV por nevirapina (NVP).

En el mes 106, tras el cambio a NVP el paciente no mostró ningún síntoma neuropsiquiátrico y la tolerancia al nuevo tratamiento fue buena. La carga viral permaneció indetectable y la cifra de CD4 fue de 864/mm^3.

2. DISCUSIÓN

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido mejorar el control de los pacientes con infección por el VIH. Aunque la erradicación del VIH no es posible a corto-medio plazo, el TARGA consigue un incremento progresivo en el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (respuesta virológica) y en la cifra de CD4 (respuesta inmunológica) lo que se relaciona con la respuesta clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia). No obstante, existen importantes limitaciones del TARGA como son la toxicidad del tratamiento a medio-largo plazo y la dificultad de alcanzar una adecuada adherencia al mismo[1-3].

El logro de transformar la infección por VIH en una enfermedad crónica ha dado lugar a que los pacientes demanden antirretrovirales que, además de su potencia, tengan otras características que faciliten el tratamiento. Por otro lado, la supervivencia prolongada y la mejora de la calidad de vida han suscitado motivos de preocupación sobre los acontecimientos adversos a largo plazo relacionados con el TARGA. Es aquí donde el farmacéutico puede realizar una importante labor de Atención Farmacéutica cubriendo las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos[4] (tabla 2). Así el objetivo consiste en identificar, prevenir y resolver los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) para conseguir la máxima potencia con menor incidencia de efectos secundarios, de forma que el TARGA se adapte cada vez más a las características del paciente.

<table>
<tr><th></th><th>ANÁLISIS</th><th>PLAN</th></tr>
<tr><td>Selección del tratamiento</td><td>Se analizó el tratamiento consultando las recomendaciones del GESIDA, PNS, y teniendo en cuenta el historial del paciente.</td><td>– Validar la prescripción médica.</td></tr>
<tr><td>Efectividad terapia</td><td>– Control de carga viral y CD4:
<table>
<tr><th>FECHA</th><th>copias/ml</th><th>CD4/mm^3</th></tr>
<tr><td>Mes 1</td><td>47.200</td><td>40</td></tr>
<tr><td>Mes 17</td><td>13.860</td><td>182</td></tr>
<tr><td>Mes 82</td><td>indetectable</td><td>572</td></tr>
<tr><td>Mes 87</td><td>indetectable</td><td>837</td></tr>
<tr><td>Mes 95</td><td>indetectable</td><td>739</td></tr>
<tr><td>Mes 99</td><td>indetectable</td><td>709</td></tr>
<tr><td>Mes 104</td><td>indetectable</td><td>667</td></tr>
<tr><td>Mes 106</td><td>indetectable</td><td>864</td></tr>
</table></td><td>– Mantener la carga viral indetectable y aumentar los niveles de CD4.</td></tr>
</table>

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

	ANÁLISIS	PLAN
Duración del tratamiento	La duración del tratamiento está condicionada por la aparición de toxicidad y la pérdida de eficacia.	– Detectar la aparición de reacciones adversas y controlar la carga viral.
Dosis	**ddI:** se ajustó la dosis teniendo en cuenta la interacción con TNF. **TDF:** 300 mg/24 h. **EFV:** 600 mg/24 h. Tras la aparición de toxicidad neuropsiquiátrica se redujo a 400 mg/24 h. **NVP:** se comprobó que inicialmente la dosis era de 200 mg/24 h durante 14 días, y posteriormente 200 mg/12 h.	– Comprobar que la dosis y la pauta son las correctas para el paciente a lo largo del tratamiento. – Comprobar que, tras la reducción de dosis del EFV, la carga viral permanece indetectable. – Comentar al paciente la necesidad de comenzar escalonadamente la dosis de NVP.
Insuficiencia renal	Se estimó el aclaramiento del paciente según la fórmula de Cockcroft-Gault y se comprobó que la dosis se ajustaba al grado de función renal para ddI y TNF. EFV y NVP no requieren ajuste de dosis.	– Valorar periódicamente el grado de función renal del paciente.
Insuficiencia hepática	Se calculó el grado de función hepática mediante la clasificación de Child-Pugh. ddI, EFV y NVP se ajustan según la función hepática y TDF no precisa ajuste.	– Valorar periódicamente que no hay cambios en la función hepática del paciente.
Interacciones	Se analizaron todos los medicamentos que tomaba el paciente ya que existen algunas asociaciones contraindicadas. **ddI y TDF:** en principio se recomienda evitar la asociación, por aumento del riesgo de fracaso terapéutico, en caso necesario, se puede ajustar la dosis.	– Interrogar periódicamente al paciente sobre la medicación para detectar posibles interacciones. – Ajustar la dosis de ddI teniendo en cuenta la interacción con TDF. ↑ 40% AUC ddI. Sin cambios TDF. Ajuste de dosis ddI: ≥60 kg: 250 mg/24 h; <60 kg: 200 mg/24 h.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente)*.

	ANÁLISIS	PLAN
Reacciones adversas	**ddI:**	
	Neuropatía periférica: analizar si se administran otros fármacos neurotóxicos.	– Informar al paciente sobre la posibilidad de aparición de hipoestesia, parestesia o dolor en partes acras de extremidades (especialmente pies).
	Acidosis láctica con esteatosis hepática.	– Indagar sobre la aparición de síntomas compatibles con acidosis láctica (vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar, etc.).
	Pancreatitis: Aumento de riesgo cuando se administra TDF con ddI.	– Valorar la aparición de manifestaciones clínicas de dolor abdominal y diarrea.
	TDF:	
	Intolerancia digestiva: Raramente grave, pero por su frecuencia e incomodidad puede limitar la adherencia al TARGA.	– Informar al paciente sobre la posibilidad de aparición de trastornos gastrointestinales.
	Proteinuria: Alteración tubular proximal. Elevación leve o moderada de creatinina. No suele acompañarse de clínica.	– Evitar la co-administración con fármacos nefrotóxicos. – Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina.
	EFV:	
	Síntomas neuropsiquiátricos. Durante primer mes de tratamiento, tras lo cual suele disminuir o desaparecer.	– Investigar la historia del paciente para descartar trastornos psiquiátricos previos. – Recomendar la administración por la noche, al menos 1-2 h después de la cena. – Explicar al paciente la posibilidad de sentir trastornos neuropsiquiátricos e interrogarle periódicamente sobre ello.
	El paciente acude a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos refiriendo irritabilidad, impulsividad e hiperactividad progresivas, sensación de euforia, disminución de la necesidad de sueño y de la capacidad de autocontrol.	– Avisar al médico de la aparición de esta reacción adversa y valorar la continuación del tratamiento.
	NVP:	
	Exantema: especialmente durante los primeros dos meses de tratamiento.	– Explicar al paciente la importancia del comienzo escalonado de dosis de NVP. – Interrogar al paciente sobre la aparición de esta reacción adversa y aconsejarle ponerse en contacto con nosotros si aparece.
	ddI y NVP:	
	Hepatitis: el 50% de los casos aparece en el primer semestre. Las infecciones por virus de hepatitis B y C son los factores de riesgo más reconocidos.	– Revisar periódicamente las analíticas del paciente para detectar un incremento en los niveles de transaminasas. – Interrogar al paciente sobre manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (fiebre o exantema) o de fallo hepático (ictericia, encefalopatía, o hemorragia), o acidosis láctica.
Adherencia	FECHA / ADHERENCIA Mes 95 / 97% Mes 99 / 93% Mes 104 / 100%	– Informar al paciente sobre la importancia de una buena adherencia para conseguir una respuesta adecuada y duradera. – Valorar la adherencia mediante: cuestionario SMAQ, recuento de medicación sobrante y registro de dispensación.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

El paciente acudió a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos con la prescripción de un nuevo tratamiento: ddI, TDF y EFV. En un primer momento, se realizó una entrevista con el paciente para recoger datos de interés terapéutico que permitiesen validar la prescripción médica y realizar un seguimiento farmacoterapéutico adecuado. Estos datos son los mencionados en el caso clínico. Para validar la prescripción médica se consultaron las recomendaciones del comité del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) y el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS)[1] que revisan periódicamente el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH y constituyen las guías de referencia de ámbito nacional. En las tablas 3 y 4 se recogen las recomendaciones de este comité en pacientes sin terapia previa y en pacientes con fracaso virológico tras el primer tratamiento con TARGA.

La elección entre las distintas pautas del TARGA dependerá de las preferencias del médico y/o paciente, de los efectos secundarios, la tolerancia y la adherencia, de los tratamientos previos y de la posibilidad de resistencias cruzadas, de las potenciales interacciones farmacológicas, de los costes y de la disponibilidad de fármacos antirretrovirales, factores que se analizan a continuación[1, 2, 3].

En relación a los tratamientos previos, en este caso se había producido un fracaso virológico durante la administración de AZT + 3TC + NFV, fármacos para los cuales el paciente sea probablemente resistente. Además, la resistencia a 3TC se asocia al desarrollo de la mutación M184V en la transcriptasa inversa. 3TC y FTC seleccionan dicha mutación que confiere una resistencia cruzada entre ellas[1, 3].

En cuanto a los efectos secundarios, hay que tener en cuenta que este paciente presentó lipodistrofia. Las pautas que incluyen d4T han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia e hiperlipemia y el efecto adverso más frecuente de los IP son la dislipemia y la resistencia a la insulina[1]. Siendo la alteración de la distribución de la grasa corporal una complicación prevalente y limitante de la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral se justifica que se suspendiese la administración de d4T y de los IP.

COMBINACIONES POSIBLES			
PAUTAS PREFERENTES	Un fármaco de la columna A + uno de la columna B + uno de la columna C		
	A	B	C
PAUTAS ALTERNATIVAS	TDF ABC AZT	3TC FTC	EFV LPV/r FPV/r
	ddI d4T		NVP ATV/r SQV/r ATV NFV
PAUTA EN CASO DE NO PODER UTILIZAR IP O ITINN	ABC + 3TC + AZT		
PAUTAS CONTRAINDICADAS	Pautas con SQV no potenciado Pautas con algunas combinaciones de ITIAN ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T + ddI + ABC		

TDF: tenofovir. ABC: abacavir. AZT: zidovudina. 3TC: lamivudina. FTC: emtricitabina. EFV: efavirenz. LPV: lopinavir. FPV: fosamprenavir. ddI: didanosina. d4T: estavudina. NVP: nevirapina. ATV: atazanavir. SQV: saquinavir. NFV: nelfinavir. ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido. ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido. IP: inhibidor de la proteasa. r: ritonavir.

Tabla 3. Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa[1].

RÉGIMEN PREVIO	RÉGIMEN NUEVO
3 ITIAN	2 ITIAN + ITINN ó IP/r 1 ó 2 ITIAN + ITINN+ IP/r
2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + IP/r
2 ITIAN + IP ó IP/r	2 ITIAN +1 ITINN 2 ITIAN + IP/r 1 ó 2 ITIAN + 1 ITINN + IP/r
ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido. ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido. IP: inhibidor de la proteasa. r: ritonavir.	

Tabla 4. Regímenes terapéuticos posibles en pacientes con fracaso virológico tras la primera pauta de TARGA[1].

Con estas limitaciones previas se debía seleccionar la combinación de tres fármacos más adecuada para el paciente (tabla 3 y 4). De los 6 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos comercializados en España: AZT, d4T, 3TC, FTC, ddI y ABC, sólo era posible usar los dos últimos por los problemas de resistencias (AZT, 3TC, FTC) o toxicidad (d4T). El médico eligió administrar ddI y TDF, un análogo de nucleótido, combinación que en principio no está recomendada por su mayor toxicidad y su menor eficacia. Sin embargo, esta opción se justificaba por la limitación de las opciones terapéuticas que tenía este paciente. Es importante saber que el TDF aumenta un 40% el área bajo la curva del ddI y, por lo tanto, si la asociación de los dos fármacos es necesaria hay que mantener la dosis de TDF y reducir la de ddI de 400 a 250 mg/24 h (≥60 kg) o de 250 a 200 mg/24 h (<60 kg)[1]. Como el paciente pesaba 73 kg se eligió la dosis de TDF habitual de 300 mg y se redujo la de ddI a 250 mg.

Respecto al tercer fármaco, dada la imposibilidad de emplear IP por toxicidad, parecía conveniente probar una nueva familia como son los ITINN. De hecho, los ITINN ofrecen una serie de ventajas sobre las pautas basadas en un IP potenciado: alta eficacia demostrada en numerosos ensayos clínicos, bajo número de comprimidos, pocas interacciones farmacocinéticas importantes, perfil metabólico más favorable y menor coste[1-3]. Existen dos ITINN comercializados en España: NVP y EFV. En la elección de un fármaco u otro hay que tener en cuenta la toxicidad específica de cada uno: el EFV está contraindicado en el embarazo y debe evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves, y la NVP debe administrarse con precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas. Cualquiera de las dos alternativas era válida en este caso, ya que el paciente no tenía antecedentes psiquiátricos ni alteraciones hepáticas previas. Teniendo en cuenta que el GESIDA/PNS[1] considera que el balance global de riesgo/beneficio favorece a EFV frente a NVP, la elección de EFV parecía adecuada.

Una vez realizada la validación de la prescripción médica y con la introducción de nuevos fármacos, el farmacéutico debe informar sobre su administración, conservación, interacción y reacciones adversas así como sobre la importancia de mantener la adherencia, ya que las características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los fármacos antirretrovirales el virus puede replicarse y desarrollar resistencias. En este caso, se dio especial relevancia a las alteraciones neuropsiquiátricas del EFV ya que se han descrito incluso casos de suicidio tras la administración de este fármaco. Por lo tanto, es importante que el paciente advierta al clínico de cualquier cambio en su personalidad que le haga sospechar de toxicidad neurológica y le lleve a evaluar la

relación de estos síntomas con el EFV, así como los riesgos de continuación de la terapia.

Durante varios años el paciente refirió buena tolerancia a esta combinación de antirretrovirales que se reflejó en la buena adherencia que mostró durante este tiempo (cercana al 100%) y que periódicamente se enviaba al médico a través del informe de adherencia. Para valorar la adherencia se combinaron tres métodos: el cuestionario SMAQ[5], el recuento de medicación sobrante y los registros de dispensación. El primero es un cuestionario validado en la población española, que consiste en solicitar al paciente que conteste unas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de adherencia. El recuento de medicación sobrante consiste en calcular el porcentaje de adherencia restando al número de unidades dispensadas el número de unidades devueltas dividido entre el número de unidades prescritas y multiplicando por 100. Los registros de dispensación calculan si la recogida de los medicamentos se realiza en las fechas previas al fin de la medicación.

Cada vez que el paciente acudía a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos para recoger medicación se le preguntaba sobre reacciones adversas al tratamiento, prestando especial atención a las alteraciones neuropsiquiátricas. Es importante hacer un seguimiento del paciente, ya que normalmente acude a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos más frecuentemente que a la consulta médica, y, por lo tanto, no sólo se tienen más ocasiones de detectar PRM sino también de hacerlo precozmente. En este caso, dichas alteraciones no aparecieron hasta aproximadamente 4 años después de iniciar el tratamiento con EFV. Cuando se observó esta reacción adversa se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna para evaluar la relación de causalidad entre los síntomas neuropsiquiátricos y el EFV. Se llegó a la conclusión de que era probable que el fármaco fuese la causa de los trastornos, ya que el intervalo cronológico entre la administración del fármaco y la aparición del efecto adverso era adecuado, la reacción al medicamento era conocida, se produjo una mejora al suspender la medicación y la reacción no era explicable por el estado clínico u otra circunstancia. Sólo faltaría comprobar la reaparición de la reacción adversa con una nueva exposición para establecer por completo la causalidad.

En el momento que se detectó este posible PRM, que tiene importantes repercusiones clínicas, y con el objetivo de evitar una complicación más grave se estableció contacto telefónico con el médico para informarle de la nueva situación del paciente, y éste decidió adelantar la fecha de la consulta.

Finalmente, y dada la historia farmacológica de este paciente comentada anteriormente, con un reducido número de opciones terapéuticas, el médico decidió reducir la dosis de EFV de 600 a 400 mg en un intento de aumentar la tolerancia al fármaco. Se ha observado que la toxicidad neuropsiquiátrica del EFV es dosis dependiente e incluso se recomienda un ajuste de dosis si hay posibilidad de un estudio farmacocinético. En este caso, no se solicitó una monitorización plasmática del EFV, pero los antirretrovirales son fármacos que permiten valorar adecuadamente su efecto farmacológico a través de la cuantificación de la carga viral, por lo tanto si la dosis de 400 mg de EFV fuese insuficiente para mantener una buena respuesta virológica se detectaría en la siguiente analítica e inmediatamente se cambiaría el tratamiento. De hecho, la carga viral continuó siendo indetectable y el paciente percibió una clara mejoría de los síntomas neuropsiquiátricos.

Sin embargo, un año después y a pesar de la estabilidad del cuadro y de la buena respuesta virológica e inmune, el paciente solicitó suspender el EFV. A pesar del intento de no perder opciones terapéuticas se debe tener presente la necesidad de adaptar el tratamiento a las características del paciente, con la finalidad de

mantener una buena adherencia al TARGA, lo que resulta primordial en el grado y la duración de la respuesta antiviral. Se valoró que el grado de toxicidad percibido por el paciente era alto y por lo tanto no se sentía capaz de cumplir el tratamiento existiendo riesgo de que lo abandonase o lo tomase incorrectamente. Así se sustituyó el EFV por NVP, fármaco de la misma familia, que constituye una opción adecuada en nuestro paciente ante la intolerancia al EFV.

Actualmente el paciente muestra buena tolerancia al tratamiento con NVP. Acude regularmente a la Consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos a recoger medicación y hasta el momento no se han detectado nuevos PRM, siendo su adherencia muy satisfactoria.

El objetivo actual del TARGA consiste en conseguir una buena respuesta virológica, inmune y clínica con la máxima potencia y los mínimos efectos adversos[1-3]. Es importante realizar un buen seguimiento del paciente para detectar rápidamente cualquier toxicidad y ponerle solución. El EFV es un fármaco que puede producir alteraciones neuropsiquiátricas graves, habiéndose descrito incluso casos de suicidio. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a cualquier cambio en la personalidad del paciente que haga sospechar de una reacción adversa al EFV.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero de 2007. Disponible en: *http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_Recomendaciones_TAR_GESIDA-PNS_Impver2.pdf* [consultado: el 26 de septiembre de 2007].

2. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2005. Disponible en: *http://www.bhiva.org* [consultado: el 26 de septiembre de 2007].

3. United States Department of Health and Human Services (DHHS) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October 10, 2006. Disponible en: *http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adultandadolescentgl.pdf* [consultado: el 26 de septiembre de 2007].

4. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001. Disponible en: *http://www.msc.es/profesionales/farmacia/consenso/consenso.htm* [consultado: el 26 de septiembre de 2007].

5. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. Disponible en: *http://www.grupoaran.com/WEB/ediciones/revistas/003.asp?IR=11&fechaPublicacion=23/12/2004&IDAR=456991&IESP=9&IDTA=2&VOL=28&NUM=30001&iDNR=696* [consultado: el 26 de septiembre de 2007].

Tratamiento de deshabituación alcohólica en cirrosis hepática

Fernando Becerril Moreno
Coordinadora: Mª Encarnación Carrasco del Amo

Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 56 años sin alergias conocidas y diagnosticado previamente de hipertensión arterial, en tratamiento farmacológico aunque probable incumplidor terapéutico, valorado en la consulta de digestivo por hepatopatía enólica. No fumador e ingesta de alcohol de 100-150 gr/24 h desde hace años referida por su hermano y su médico de atención primaria, puesto que el paciente niega tal consumo. Ha presentado episodios de epistaxis de repetición en los últimos meses. No intervenido quirúrgicamente.

Sus tratamientos previos al ingreso (tabla 1) son:

- Captoprilo 100 mg/12 h.
- Espironolactona 100 mg/24 h.
- Suplemento de hierro oral.
- Clormetiazol 192 mg en desayuno, comida y cena; 384 mg al acostarse.

El paciente acude a urgencias por presentar en las últimas 24 h 3-4 episodios de hematemesis junto a una deposición negra, además durante el trayecto de traslado en la ambulancia ha presentado otras dos hematemesis con coágulos. En el momento del ingreso está pendiente de realización de gastroscopia para valoración de varices esofágicas y gastropatía en el contexto de hipertensión portal, así como TAC abdominal por posible trombosis portal. El paciente está en tratamiento para intentar deshabituación alcohólica.

Durante su estancia en urgencias el paciente no vuelve a presentar hematemesis ni melenas. Se realiza gastroscopia que es incompleta por restos hemáticos y alimentarios, objetivándose variz esofágica Grado II/IV sin estigmas de sangrado. Durante la prueba se produce un dudoso episodio de aspirado de contenido gástrico. Se transfunden dos concentrados de hematíes tras lo cual comienza con síndrome febril, que no cede a antipiréticos pero si a tratamiento ansiolítico con benzodiazepinas, por lo que no se atribuye a reacción post-transfusional sino a síndrome de deprivación alcohólica. Se transfunden dos nuevos concentrados de hematíes sin complicaciones.

El paciente es dado de alta en el Servicio de Urgencias e ingresa para estudio por el Servicio

de Digestivo. Durante los primeros días permanece en situación de encefalopatía hepática de la que fue recuperándose progresivamente, persistiendo el deterioro cognitivo y la desorientación. Se le realizó un TAC craneo-encefálico y un electroencefalograma observándose en el primero datos degenerativo-involutivos, tanto en el compartimento supra como infratentorial, claramente avanzados para la edad del paciente, por hábito enólico, mientras que en el segundo se aprecia actividad de base normal, destacando únicamente una disminución de la amplitud del trazado.

Así mismo durante el ingreso se realiza una ecografía abdominal en la que destacan los siguientes hallazgos:

- hígado aumentado de tamaño sin evidencia de lesiones focales.
- vesícula de tamaño normal con múltiples imágenes de litiasis.
- páncreas aumentado de tamaño e hipoecoico.
- pequeña cantidad de ascitis distribuida por todo el abdomen.

		FECHA INICIO	FECHA FIN	Observaciones
FÁRMACOS	CAPTOPRILO (100 mg/12 h) vía oral (vo.)	=	=	Tto. Previo y al alta
	ESPIRONOLACTONA (100 mg/24 h) vo.	=	=	Tto. Previo y al alta
	CLORMETIAZOL 192 MG (1-1-1-2) vo.	=	=	Tto. Previo y al alta
	SUPLEMENTO HIERRO vo.	=	=	Tto. Previo y al alta
	PANTOPRAZOL (40 mg/24 h) vía intravenosa (iv.)	Día 0	Día +2	
	PANTOPRAZOL (40 mg/24 h) vo.	Día +2	→	Continuó al alta
	LACTULOSA (80 g/24 h) vo.	Día 0	Día +8	10 g/12 h al alta
	LACTULOSA ENEMA	Día 0	Día +2	
	FUROSEMIDA (40 mg/24 h) vo.	Día 0	Día +4	
	TIAMINA (100 mg/24 h) vía intramuscular (im.)	Día 0	Día +1	
	VITAMINA B12 (1 mg días alternos) im.	Día 0	Día +1	
	VITAMINA K (10 mg/24 h) vo.	Día 0	Día +1	
	LEVOFOLINATO CÁLCICO (7,5 mg/24 h) vo.	Día 0	Día +8	
	COMPLEJO VITAMÍNICO (B1, B6, B12) vo.	Día +2	→	Continuó al alta
	COMPLEJO MULTIVITAMÍNICO vo.	Día 0	→	Continuó al alta
	HALOPERIDOL (5 mg si agitación) im.	Día 0	Día +8	
	TIAPRIDA (100 mg si agitación) im.	Día 0	Día +8	
	RISPERIDONA (0,5 mg si agitación) vo.			Tto. alta

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

Durante su ingreso fue valorado también por los Servicios de Neurología y de Psiquiatría siendo finalmente dado de alta con el siguiente juicio clínico:

- Cirrosis hepática de origen enólica estadío Child Pugh B (puntuación de 9) con signos de hipertensión portal y hemorragia digestiva alta de origen no filiado.

- Variz esofágica Grado II sobre IV sin estigmas de sangrado.

- Ligera descompensación hidrópica.

- Deterioro cognitivo y síndrome rígido acinético de probable origen tóxico metabólico-farmacológico.

En cuanto al régimen de vida se recomendó un reposo relativo y vigilancia por parte de los familiares y del servicio social de su centro de salud. En lo que respecta a la alimentación una dieta normal con poca sal quedando prohibida la ingesta de todo tipo de bebidas alcohólicas. Para concluir, en referencia a su tratamiento farmacológico, se añadió a los previos al ingreso (tabla 1):

– Complejo multivitamínico (B1, B6, B12).
– Pantoprazol 40 mg comprimidos cada 24 h.
– Risperidona 1 mg comprimidos: medio comprimido si agitación.
– Lactulosa sobres con el desayuno y cena.

2. DISCUSIÓN

Se ha definido como consumo excesivo aquella cantidad de alcohol que pueda comportar un riesgo para la salud.

En nuestro caso haremos referencia a la enfermedad hepática producida por el alcohol. En general, la cantidad de alcohol consumido (cuánto y con qué frecuencia) determina la probabilidad y la importancia del daño hepático. Las mujeres son más vulnerables a desarrollar alteraciones en el hígado que los varones, sin embargo, el volumen de alcohol necesario para dañar el hígado varía de una persona a otra. El alcohol puede provocar tres tipos de daños hepáticos[1]:

1. acumulación de grasa (hígado graso)
2. inflamación (hepatitis alcohólica)
3. aparición de cicatrices (cirrosis)

1. Las personas con una lesión hepática provocada por la acumulación de grasa (hígado graso) habitualmente no presenta síntomas. En un tercio de estos casos, el hígado aumenta de tamaño y, a veces, es sensible.

2. La inflamación del hígado relacionada con el alcohol (hepatitis alcohólica) puede desencadenar fiebre, ictericia, así como un aumento en el recuento de leucocitos y un hígado doloroso e inflamado.

3. La cirrosis, destrucción del tejido hepático normal, origina tejido cicatricial no funcionante y engloba zonas de tejido hepático normal.

Muchas personas con cirrosis leve no tienen síntomas y parecen estar bien durante muchos años. Otros sienten debilidad, tienen escaso apetito, se sienten enfermas y pierden peso.

Las alteraciones más frecuentes son[2]:

– Ictericia, prurito y formación de pequeños nódulos amarillentos en la piel por obstrucción crónica del flujo de la bilis.
– Desnutrición por falta de apetito y una absorción insuficiente de grasas y de vitaminas liposolubles.
– Hipertensión portal (presión elevada de la sangre en las venas que van del intestino al hígado).
– Hemorragias (producidas por rotura de venas varicosas situadas en la parte inferior del esófago, expulsando gran cantidad de sangre con la tos o el vómito).

– Ascitis o acumulación de líquido en el abdomen.
– Encefalopatía hepática.
– Insuficiencia renal.

Otros síntomas menos frecuentes que pueden aparecer son debilidad muscular, eritema palmar, flexión de los dedos de la mano (contractura de Dupuytren), pequeñas arañas vasculares en la piel, aumento de volumen de los senos en los varones (ginecomastia), aumento de tamaño de las glándulas salivales en las mejillas, pérdida de cabello, atrofia testicular y neuropatía periférica.

Para su diagnóstico las pruebas de imagen pueden mostrar agrandamiento del hígado, o bien zonas funcionantes y otras con cicatrices. Con frecuencia, los resultados de las pruebas de función hepática están dentro de los límites normales porque, para realizar las funciones químicas esenciales, solamente se requiere un porcentaje reducido de células hepáticas sanas. El diagnóstico definitivo se basa en el examen al microscopio de una muestra de tejido hepático, se conoce como biopsia hepática[3].

No existe curación para la cirrosis. El tratamiento consiste en el abandono de los agentes tóxicos que han provocado su aparición tales como el alcohol, una dieta adecuada que incluya un suplemento de vitaminas y el tratamiento de las complicaciones a medida que se presenten. El trasplante de hígado puede ayudar a una persona con cirrosis avanzada, pero si ésta continúa abusando del alcohol o si la causa subyacente no puede modificarse, el hígado transplantado también podrá desarrollar cirrosis.

La ayuda psiquiátrica (y a veces también farmacológica) es fundamental para conseguir el objetivo de abandonar la ingesta de alcohol.

El paciente acude a urgencias debido a un cuadro de hematemesis, que como hemos visto es una complicación habitual en pacientes con cirrosis hepática por rotura de varices esofágicas. En nuestro caso el origen de la hemorragia no está filiado, a pesar de verse una variz esofágica, pero sin signos de sangrado reciente. Es debido a que en la gastroscopia realizada hay muchos restos hemáticos evolucionados y restos alimenticios considerándose una exploración incompleta. Ésto, unido a que durante su estancia no vuelve a presentar sangrado, hace que solamente con reposición de volumen y transfusión de concentrados de hematíes se logre estabilizar al paciente. Por tanto otras medidas de tipo farmacológicas (perfusiones intravenosas continuas de somatostatina u octreótido) o endoscópicas (escleroterapia o ligadura de varices) no fueron necesarias[4].

A su ingreso en digestivo presenta encefalopatía hepática. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se produce la encefalopatía aunque parece que hay hipótesis que la relacionan con un incremento de la concentración de amoniaco. Las sustancias procedentes de la digestión intestinal alcanzan el cerebro sin la depuración que supone su paso por el hígado, debido a las derivaciones portosistémicas, y dan lugar a los signos característicos de la encefalopatía hepática (alteraciones del comportamiento, carácter, inteligencia, neuromotricidad y nivel de conciencia). La falta de correlación entre su grado y amonemia (arterial o venosa) ha supuesto la consideración de otros factores, como el aumento del tono gabaérgico por incremento del número o de la sensibilidad de los receptores cerebrales de GABA/benzodiazepinas, o por la presencia en sangre de sustancias semejantes a benzodiazepinas, endógenas, de origen intestinal. Otra hipótesis se basa en el conocido trastorno del patrón de aminoácidos plasmáticos que aparece en los pacientes cirróticos, con aumento de los aromáticos respecto a los ramificados, lo que supondría predominio de los primeros en el paso competitivo al cerebro, con formación de "neurotransmisores falsos", que darían lugar a los signos de encefalopatía hepática al desplazar a los verdaderos, formados a partir de aminoácidos ramificados.

Un resumen del plan de atención farmacéutica puede observarse en la tabla 2.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Paciente cirrótico	Presenta diversas patologías.	Selección del fármaco adecuado para el tratamiento de cada una de ellas junto a médico prescriptor.
Hemorragia digestiva (Hb ↓)	Sospecha de rotura de variz esofágica.	Reposición de volumen y concentrados de hematíes. Durante ingreso protector gástrico (pantoprazol).
Encefalopatía hepática	Incremento de concentración de amoníaco en intestino.	Evitar formación y paso a circulación de sustancias nitrogenadas intestinales. Restricción de proteínas en dieta Lactulosa (oral y enemas).
Ascitis	Acumulación de líquido ascítico en cavidad abdominal.	Movilizar líquido intraperitoneal y prevenir reacumulación. Restricción de sodio en dieta. Diuréticos (wspironolactona + furosemida)
Malnutrición	Importante déficit nutricional al ingreso.	Dieta adecuada y empleo de suplementos polivitamínicos y minerales con aporte específico de: tiamina, ácido fólico, vitamina B12 y vitamina K.
Deshabituación alcohólica	Síndrome de abstinencia alcohólica.	Tratamiento de los síntomas durante primeras h. Si ansiedad: benzodiacepinas. Si agitación: neurolépticos .
Duración del tratamiento	Terapia secuencial.	Paso de pantoprazol a vía oral así como los aportes vitamínicos, debido a la posibilidad de utilizar esta vía en el paciente.
Dosis de fármacos	Revisión de dosis de Clormetiazol.	Comprobar que no se estaban superando la dosis máxima.
Insuficiencia hepática	Revisión de fármacos que puedan estar contraindicados.	Comprobar que los fármacos administrados no eran hepatotóxicos.
Interacciones farmacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas.	Comprobar que la combinación de fármacos no potenciaba su acción hepatotóxica.
Administración de tratamiento al alta	Información al paciente para un adecuado cumplimiento.	Realización de hoja de administración de medicación y entrevista personal al alta.
Adherencia al tratamiento	Insistir en que el problema principal es el consumo de alcohol.	Concienciar al paciente de que es posible evitar el consumo de alcohol y que existen medios terapéuticos adecuados para tal fin.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

La base del tratamiento consiste en medidas dirigidas a evitar la formación y el paso a la circulación de sustancias nitrogenadas intestinales, en general y de amoníaco en particular. La primera medida, por lo tanto, es limitar o eliminar las proteínas de la dieta. Los fármacos de elección son lactulosa o lactitol, disacáridos sintéticos, no absorbibles que, administrados por vía oral, sufren fermentación por parte de la flora intestinal, ya que no existe un enzima específico para ellos, lo que determina descenso del pH local, aumento de la motilidad y modificaciones de la propia flora y, como consecuencia, descenso de producción y reabsorción de amoníaco. La administración de enemas tiene efecto favorable y superior a la utilización de agua sola. Los antibióticos escasamente absorbibles destruyen las bacterias proteolíticas y por tanto la formación de derivados nitrogenados. Se han utilizado tradicionalmente neomicina,

paromomicina y rifaximina, aunque su efectividad ha sido puesta en cuestión[5].

En este caso fue suficiente instaurar inicialmente una dieta pobre en proteínas (0,5 g/kg/24 h) junto a lactulosa tanto por vía oral (60-80 g repartidos en 3-4 tomas) como por vía rectal en forma de enemas; es importante señalar que la dieta aprotéica sólo está justificada si se prevé la resolución en unas horas.

La ecografía abdominal que se le realizó mostraba acumulación de líquido ascítico en la cavidad peritoneal, se conoce con el nombre de ascitis y numerosas patologías, además de la cirrosis hepática, pueden causarla. El mecanismo fisiopatológico no es bien conocido. La teoría fisiopatológica más aceptada en la actualidad es la de la vasodilatación arterial periférica. Según esta teoría, la hipertensión portal conduce a una intensa vasodilatación arteriolar esplácnica, que se traduce en una disminución de la resistencia vascular periférica total y consecuentemente da lugar a una reducción del volumen plasmático efectivo. Esta situación es detectada por los barorreceptores del territorio arterial, y lleva a una estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático, y a una hipersecrección no osmótica de hormona antidiurética, lo que produce una retención renal de sodio y agua, por tanto, un aumento del volumen plasmático que en fases iniciales es suficiente para compensar la disminución de las resistencias. En fase avanzadas, este aumento del volumen plasmático efectivo no es suficiente para normalizar el trastorno hemodinámico, con lo que persiste la activación de los sistemas vasoactivos, manteniéndose la retención renal de sodio y agua, produciéndose un agravamiento de la hipertensión portal por aumento del flujo esplácnico. Finalmente, la hipertensión portal actúa como un factor localizador de edema al producirse un exceso de formación de linfa tanto a nivel hepático (por el aumento de presión sinusoidal) como en menor medida a nivel esplácnico (por el aumento del flujo sanguíneo esplácnico), superándose la capacidad de retorno linfático y produciéndose la salida de líquido a la cavidad abdominal.

El objetivo del tratamiento de la ascitis es la movilización del líquido intraperitoneal y la prevención de su reacumulación. La pérdida de líquido y de peso depende del balance de sodio, por lo que el primer escalón de tratamiento incluye el reposo en cama y la restricción de sodio de la dieta para conseguir un balance negativo. El ortostatismo se asocia a una marcada activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, y a una reducción del filtrado glomerular, de la excreción urinaria de sodio y de la respuesta a los diuréticos de asa. Por este motivo, se insistió en el reposo en cama así como en el cumplimiento de una dieta con 40-60 mEq/24 h de sodio. En nuestro paciente no fue necesaria una restricción de líquido ya que no presentó una hiponatremia menor de 125 mmol/l, por debajo de esta cifra se considera severa pudiendo ser sintomática.

Al mismo tiempo se inició tratamiento con diuréticos, por un lado la espironolactona (antagonista de la aldosterona que actúa a nivel de túbulo contorneado distal y túbulo colector) a dosis de 100 mg/24 h, asociado a furosemida (diurético del asa que actúa a nivel de la rama ascendente del asa de Henle) 40 mg/24 h, ambos vo. La eficacia natriurética de la espironolactona depende de su concentración en plasma, del grado de hiperaldosteronismo y de la cantidad de sodio que alcanza los tramos distales de la neurona. Por tanto, la acción de la espironolactona es más relevante cuando se asocia a un diurético del asa, ya que éste aumenta la carga de sodio en los segmentos distales. La torasemida, asociada a espironolactona, hubiera sido una alternativa perfectamente válida, incluso se ha visto que en los pacientes cirróticos consigue una mayor diuresis, un mayor aclaramiento de agua libre, y una natriuresis más intensa y prolongada que la furosemida[6].

En la cirrosis el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos está alterado y son numerosos los factores que contribuyen a una malnutrición:

- Ingesta inadecuada de la dieta.
- Malabsorción y maladigestión de nutrientes.
- Estado acelerado de inanición con obtención de energía a partir de lípidos y proteínas en vez de glucosa.
- Resistencia a la insulina, como resultado los lípidos son oxidados para obtener energía.

Por tanto, va a ser necesario hacer una valoración del estado nutricional del paciente e instaurar las medidas adecuadas para remontar la situación en caso de confirmarse un déficit nutricional. Se realizará de la siguiente manera:

- Averiguar si ha habido pérdida de peso recientemente no intencionada (perder más de un 10% en 6 meses se considera pérdida severa), teniendo en cuenta que puede no ser muy fiable debido a que los pacientes con cirrosis descompensada sufren retención de sal y líquidos.
- Preguntar sobre lo que comía habitualmente para tener una idea de las calorías ingeridas en su domicilio e instaurar una dieta adecuada a sus características.
- Tratar si existieran comorbilidades de tipo gastrointestinales como nauseas, vómitos, diarreas y esteatosis, que puedan afectar a la ingesta.
- Comprobar si existe déficit de macro y micronutrientes mediante examen físico del paciente.

Recordar que existen herramientas para la realización de valoraciones subjetivas sobre el estado nutricional del paciente como la SGA *(Subjective Global Assesment)* que está basada en una combinación de preguntas junto a hallazgos en la exploración física pero que en pacientes cirróticos ha sido cuestionada en muchos estudios [7].

Los marcadores del estado nutricional obtenidos en la analítica también ayudarán a la valoración nutricional.

A su ingreso el paciente tenía un importante déficit nutricional por lo que fue necesario instaurar una dieta adecuada y el empleo de suplementos polivitamínicos y minerales, así como aporte específico de tiamina, ácido fólico, vitamina B12 y vitamina K, con el objetivo de reponer sus niveles. De cara al alta se recomendó una dieta normal con poca sal y mantener el complejo vitamínico así como el suplemento de hierro oral.

La dependencia al alcohol constituye una afección de etiología multifactorial, normalmente de años de evolución, con distintas fases y que requiere un tratamiento interdisciplinario con la integración de diferentes profesionales de la salud. Asimismo, el tratamiento es complejo, dinámico y largo. Se distinguen tres fases en el abordaje de la dependencia alcohólica:

1. Desintoxicación ambulatoria

El objetivo es facilitar el inicio de la abstinencia del alcohol dentro del propio entorno del paciente, reduciendo el nivel de malestar y el deseo de consumo o craving. Por otro lado se pretenderá controlar el desarrollo de complicaciones médicas, en particular el *Delirium tremens* (marcada hiperactividad autónoma asociada a fenómenos alucinatorios vividos, terror y agitación intensa) o las crisis convulsivas abstinenciales. Habrá situaciones en que esto no sea posible y se deberá remitir al paciente para hospitalización, por ejemplo: entorno familiar no colaborador, abuso de otras drogas, riesgo de suicidio, signos de salud física alterada…

Lo ideal sería que el paciente fuese visitado a diario para ajustar las dosis de tratamiento, asegurarse de que no hay ingesta de alcohol, administrar la medicación, prestar ánimo y apoyo, y controlar la evolución valorando la posibilidad de ingreso si es necesario.

El síndrome de abstinencia alcohólica empieza tras unas h después de la interrupción o la

reducción del consumo alcohólico intenso y prolongado. Se instaura progresivamente un temblor grosero, de frecuencia rápida, que empeora la actividad motora o el estrés. Otros signos frecuentes son la presencia de sudoración, taquicardia hipertensión, irritabilidad, nauseas, cefalea e insomnio. Los síntomas máximos ocurren entre las 24 y 48 h después del último consumo de alcohol, y casi siempre desaparecen a los 7 días, incluso sin tratamiento aunque pueden persistir alteraciones del humor y la presencia de insomnio.

El tratamiento farmacológico se debe empezar cuando el paciente no está en una fase de intoxicación aguda y sin que hayan aparecido los síntomas de abstinencia, se emplean fármacos sedantes:

- Clometiazol: ansiolítico, anticonvulsivante e hipnótico, de eficacia probada e indicado en el tratamiento de cuadros graves. Presenta algunos problemas a tener en cuenta como depresión respiratoria, hipotensión, cierta hepatotoxicidad y su alto poder adictivo, se aconseja utilizarlo en tratamientos breves.

- Benzodiacepinas: muy útiles, no está comprobada la eficacia superior de una sobre otra, es mejor utilizar las de acción prolongada (diazepam, cloracepato dipotásico) si se quiere evitar convulsiones y efectos adictivos. Pueden presentar toxicidad severa dependiente de la dosis y la vía.

- Neurolépticos: utilizados principalmente cuando hay agitación y sintomatología psicótica. Se recomienda utilizar los de alta potencia como el haloperidol o la tiaprida, eficaces en temblor y sudoración, están especialmente indicados cuando existe patología respiratoria, no presentan adicción. El inconveniente son los numerosos efectos adversos que presentan.

En el caso de nuestro paciente, días antes al ingreso había comenzado tratamiento con clometiazol al haber comenzado la deshabituación. Sin embargo durante el ingreso precisó haloperidol y tiaprida debido a la agitación, de cara al alta se fue con clometiazol (en pauta descendente) y risperidona si precisase por agitación.

2. Deshabituación: fase intermedia

Hace referencia al conjunto de medios terapéuticos que facilitan que el paciente aprenda a vivir bien sin beber (aprender a vivir en abstinencia). Los objetivos de esta fase son: mantener la abstinencia, prevenir las recaídas, normalizar el estado psíquico y lograr la mejor readaptación sociolaboral y familiar del individuo. Cualquier medida de tratamiento farmacológico debe acompañarse de medidas de apoyo psiquiátrico y social. La psicoterapia individual, de grupo o incluso familiar son procedimientos utilizados habitualmente con buenos resultados. En cuanto al tratamiento estrictamente farmacológico, existen varios tipos de enfoques y objetivos.

- Interdictores (antidipsotrópicos): disulfiram y cianamida cálcica. Provocan aversión al consumo de alcohol mediante la inhibición de la aldehidodeshidrogenasa hepática. Se producen reacciones orgánicas desagradables (rubefacción, disnea, vómitos, mal estado general…) cuando se toma alcohol conjuntamente con ellos.
  El disulfiram presenta numerosas interacciones con otros fármacos de manera que habrá que prestar atención a los tratamientos concomitantes del paciente, asimismo está contraindicado en numerosas patologías y se debe administrar con precaución en presencia de problemas hepáticos, diabetes, hipotiroidismo y en casos de función renal alterada. Con la cianamida cálcica deben tenerse las mismas precauciones que con disulfiram y destacar que tiene un posible efecto antitiroideo.

- Fármacos que inhiben el impulso o deseo de beber (anti-craving):
  a) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluoxetina, citalopram. Para el tratamiento precoz de los cuadros depresivos que aparecen en la deshabituación mejora el pronóstico, aunque su uso sistemático no estaría aconsejado.
  b) Antagonistas de opiáceos: naltrexona. Disminuye los consumos, permite enlentecer los procesos de recaída ya que la pérdida de control aparece más tardíamente. Si se consumen opiáceos, se debe iniciar el tratamiento tras 5-10 días de abstinencia a éstos. Precaución si hay daño hepático.
  c) Glutamatérgicos: acamprosato. Posee acción gabaérgica y antagonista de los aminoácidos excitatorios, concretamente en el sistema NMDA/glutamato. Está contraindicado en insuficiencia renal ya que se elimina sin metabolizar en orina.

Es importante hacer hincapié en la motivación y responsabilización del propio paciente en los tratamientos. Su eficacia viene condicionada por el grado de información del paciente sobre la finalidad y consecuencias de la administración si ingiere alcohol, sí como por el soporte social del que disponga.

La terapia familiar se puede usar para incluir a los familiares del paciente en el proceso terapéutico como agentes de cambio o para reorganizar sistemas familiares inadecuados que hayan promovido o perpetuado la conducta del consumo, por tanto interesará que también estén bien informados.

3. Rehabilitación: fase final

Etapa de recuperación integral del individuo en la que el objetivo se centra en conseguir que el paciente normalice todos los aspectos de su vida, tanto familiar como social y laboral[8,9,10].

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Uptodate®: Pathology of alcoholic liver disease. Disponible en: *www.uptodate.com* [consultado: el 12 de abril de 2007].

2. Uptodate®: Diagnosis approach to the patient with cirrhosis. Disponible en: *www.uptodate.com* [consultado: el 12 de abril de 2007].

3. Uptodate®: Clinical manifestations and diagnosis of alcoholic liver disease. Disponible en: *www.uptodate.com* [consultado: el 12 de abril de 2007].

4. Uptodate®: Treatment of active variceal hemorrhage. Disponible en: *www.uptodate.com* [consultado: el 12 de abril de 2007].

5. Uptodate®: Treatment of hepatic encephalopathy. Disponible en: *www.uptodate.com* [consultado: el 12 de abril de 2007].

6. Elizalde I, Zozaya J M. Tratamiento de la ascitis en pacientes cirróticos. An Sist Sanit Navar. 2001; 24:327-38.

7. Uptodate®: Nutritional assessment in chronic liver disease. Disponible en: *www.uptodate.com* [consultado: el 12 de abril de 2007].

8. Taboada O, Alberdi J. Alcoholismo. Guías clínicas 2002. Disponible en: *www.fisterra.com* [consultado: el 12 de abril de 2007].

9. Sociedad Española de Psiquiatría. Trastornos mentales y del comportamiento debido al consumo de sustancias psicotropas. Manual del residente. 2005. Disponible en: *www.sepsiq.org/publicaciones* [consultado: el 12 de abril de 2007].

10. Pérez-Poza A, Corbera M, Borruel M J. Deshabituación alcohólica en atención primaria. Aten Primaria. 2005; 35(8): 427-35.

Crisis de pánico en trastorno obsesivo-compulsivo

Oihana Horna Oreja y Virginia Alonso de Pablo.
Coordinador: Pablo Palomo Palomo.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

1. DESCRIPCIÓN

El paciente a estudio, se trata de un varón de 32 años cuyos antecedentes personales mas destacables son los siguientes: se conocen múltiples patologías afectivas en su familia paterna, es fumador compulsivo y se encuentra en tratamiento por trastorno depresivo y ansiedad desde los 18 años con seguimiento en consulta ambulatoria. Se describen intentos autolíticos en el pasado y estancias previas en los Servicios de Urgencias y Psiquiatría por depresión, ansiedad y crisis de angustia. Presenta personalidad evitativa – dependiente, crisis de pánico recurrentes y trastorno obsesivo – compulsivo, diagnosticado recientemente.

El paciente ingresa por presentar cuadro de angustia generalizada con vértigos e ideación autolítica, de 7 días de evolución. A su llegada al Servicio de Urgencias presenta una tensión arterial de 155/87 mmHg, una frecuencia cardiaca de 86 lpm y una Sat O_2 de 94%. La valoración psiquiátrica que se describe en el momento del ingreso es la siguiente: consciente, orientado, colaborador y con llanto fácil. Ánimo deprimido. Ansiedad flotante, fóbico – evitativa. Fenómenos de desrealización. Aprensividad. Temor a perder el control. Rasgos obsesivo – fóbicos. No alteraciones sensoperceptivas ni del contenido ni del curso del pensamiento.

Así, tras administrarle levomepromazina 25 mg vía oral vo., alprazolam 1 mg vo. y diazepam 5 mg vo., se decide su ingreso en el servicio de psiquiatría, donde tras su evaluación consideran que presenta un trastorno depresivo de larga evolución sobre el que se instaura un trastorno de ansiedad generalizada que se presenta actualmente como un trastorno obsesivo – compulsivo con fases agudas en forma de crisis de pánico.

A lo largo de su enfermedad, el paciente ha recibido diversos tratamientos (tabla 1). Al inicio de la enfermedad, el paciente fue tratado con terapia psicológica, con resultados no satisfactorios. Posteriormente, ha recibido múltiples tratamientos psiquiátricos con antidepresivos, antipsicóticos y benzodiazepinas. En relación a su tratamiento farmacológico, es un paciente mal cumplidor, con tendencia a la automedicación y reconoce un consumo no controlado de alprazolam.

Ingresa en el Servicio de Psiquiatría con alto nivel de ansiedad y angustia, indicando que se encuentra perdido, sin capacidad para afrontar las labores diarias. Aunque acepta y es consciente de su patología, se muestra violento y considera que ningún medicamento le resulta efectivo. A partir del tercer día se encuentra más tranquilo, animado, sociable y colaborador, además de que su analítica es normal. El séptimo día se observa acatisia en forma de movimientos de las extremidades la cual se atribuye a la periciazina. Posteriormente, la evolucion es favorable, con episodios de euforia, por lo que se decide dar de alta, tras nueve días de ingreso, por mejoría con posterior control en su unidad de salud mental de referencia con carácter preferente. El paciente recibió el alta con el siguiente tratamiento: clomipramina 75 mg/8 h vo., periciazina 50 mg/8 h vo. y clonazepam 2 mg/8 h vo.

2. DISCUSIÓN

Los principales problemas farmacoterapeúticos que el paciente plantea son los siguientes:

- Trastorno depresivo
- Ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo
- Crisis de pánico
- Acatisia

El trastorno obsesivo compulsivo es un trastorno psiquiátrico común, difícil de diagnosticar debido a que los pacientes se muestran reacios a relatar sus síntomas. Este trastorno tiende a ser crónico aunque puede variar desde casos en los que se consigue una remisión completa hasta casos crónicos que no remiten. La edad media en la que aparecen los primeros síntomas de la

Al ingreso	Duloxetina 60 mg/12 h vo.	Trastorno depresivo
	Levomepromazina 12,5 mg/8 h vo.	Trastorno por ansiedad. Trastorno del comportamiento
	Alprazolam 1 mg/8 h vo.	Crisis de pánico
	Diazepam 10 mg/8 h vo.	Trastorno por ansiedad
	Pantoprazol 20 mg/24 h vo.	Protector gástrico
Dia 1 Cambio de tratamiento	Periciazina 40 mg/8 h vo.	Agresividad. Ansiedad fóbico-evitativa
	Clomipramina 75 mg/12 h vo.	Trastorno obsesivo compulsivo
	Clonazepam 2 mg/8 h vo.	Crisis de pánico
	Flunitrazepam 2 mg vo.	Insomnio
Se añade	Clorazepato 50 mg im dosis única	Crisis de ansiedad
Día 2 Se cambia	Clomipramina 75 mg/8 h vo.	Trastorno obsesivo compulsivo
Se añade	Placebo vo. si precisa	Ansiedad
Día 3 Se cambia	Periciazina 60 mg/8 h vo.	Agresividad. Ansiedad fóbico-evitativa
Día 7 Se cambia	Periciazina 50 mg/8 h vo.	Agresividad. Ansiedad fóbico-evitativa

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

enfermedad se considera que es alrededor de los 20 años. Las circunstancias estresantes de la vida se asocian muchas veces con el comienzo o con exacerbaciones de los síntomas[1].

En estos casos donde coexisten la depresión y la ansiedad, es prioritario un correcto tratamiento antidepresivo[2]. En la tabla 2 se muestran los fármacos más comunes utilizados en el trastorno obsesivo compulsivo, rango de dosis y efectos adversos[1]:

FÁRMACO	DOSIS DIARIA (mg)	EFECTOS ADVERSOS POTENCIALES
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) • Citalopram • Fluoxetina • Fluvoxamina • Paroxetina • Sertralina	 10-60 10-80 50-300 10-60 50-225	Insomnio, trastornos sexuales, naúseas, diarrea, cefalea, agitación y síntomas de retirada.
Antidepresivos tricíclicos (ATC) • Clomipramina	 25-300	Síntomas anticolinérgicos (boca seca, estreñimiento, confusión...) hipotensión ortostática, trastornos sexuales, aumento de peso, trastornos del electrocardiograma, disminución del umbral de convulsiones y sedación.

Tabla 2. Fármacos utilizados en el trastorno obsesivo-compulsivo.

En el meta-análisis realizado por Bakker A. *et al*[3] se concluye que los dos grandes grupos de antidepresivos como son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) son igualmente efectivos reduciendo los síntomas de las crisis de pánico, agorafobia, depresión y ansiedad generalizada. El número de abandonos del tratamiento, en cambio, fue significativamente menor en el grupo de los pacientes en tratamiento con ISRS (18%) *vs* ATC (31%) (p <0,001). Fueron varias las razones por las cuales los pacientes abandonaron el tratamiento, variando desde la inefectividad hasta serios efectos adversos. La razón principal por la cual existen menos abandonos de tratamiento en el grupo de los pacientes en tratamiento con ISRS se debe muy probablemente a un menor número de efectos adversos.

Los ISRS son, por tanto, considerados de primera elección[1-5] debido a que presentan una eficacia equiparable a la de los ATC presentando menos efectos secundarios que estos. Además, esta mejor tolerabilidad hace que los efectos adversos no limiten la dosis. Por tanto, los ATC deben indicarse en casos en los que haya existido un tratamiento previo con algún ISRS a dosis correctas y durante una duración adecuada y en el que no se haya observado una significativa mejora clínica.

En este caso, y debido a que el paciente presenta una historia farmacoterapeutica de múltiples fracasos, se prescribe tratamiento con clomipramina 150 mg diarios, antidepresivo tricíclico especialmente indicado en trastornos obsesivo compulsivos y crisis de pánico a dosis de 25-300 mg[1,4]. La clomipramina está indicada en casos de depresión, fobias, síndromes obsesivos, crisis de angustia, enuresis nocturna y narcolepsia con crisis de cataplejia. Está contraindicada en trastornos bipolares y manía ya que puede acelerar la transición hacia la fase hipomaníaca o maníaca e inducir un ciclo rápido y reversible entre la manía y la depresión. Al inicio del ingreso el paciente sigue manifestando ansiedad y angustia por lo que se decide aumentar la dosis de clomipramina a 225 mg diarios. Aunque en este caso la ansiedad se considera que forma parte de la patología del paciente, cabe recordar que muchos pacientes con trastornos de angustia experimentan una intensificación de los síntomas de ansiedad al principio del tratamiento con clomipramina. Este aumento paradójico inicial de la ansiedad es más pronunciado durante los primeros días de

la medicación y generalmente suele remitir en el plazo de dos semanas[6].

El tratamiento inmediato de las crisis de pánico debe ir encaminado a disminuir el nivel de ansiedad, para ello se emplean benzodiazepinas de alta potencia como alprazolam y clonazepam, además de medidas conductuales y de apoyo, (tranquilizar e informar al paciente en ambiente tranquilo, técnicas de relajación...)[5]. Recientes estudios muestran que la combinación de una benzodiazepina y un antidepresivo confiere rápida estabilización de los síntomas a corto plazo[7]. Así, las benzodiazepinas deben usarse preferentemente en situaciones críticas donde se requiera un rápido control de los síntomas, como por ejemplo situaciones donde sea necesario un ingreso hospitalario. Podría usarse alprazolam a dosis de 1-2 mg/24 h, aunque muchos pacientes requieren dosis más altas, 5-6 mg/24 h, repartidos en 2-4 veces al día; otras benzodiazepinas tambien son eficaces a dosis similares[7]. A largo plazo los antidepresivos deben ser considerados más indicados que las benzodiazepinas[8]. En caso de que el tratamiento con benzodiazepinas se prolongue en el tiempo (6-8 semanas), no deberá suspenderse bruscamente, se reducirá la dosis en no más del 10% de la dosis a la semana hasta suspender el tratamiento en 2-4 meses[7].

En este sentido, al paciente se le instaura tratamiento con clonazepam, benzodiazepina de alta potencia, a altas dosis, 6 mg/24 h.

Tras el control inmediato de las crisis de pánico y la instauración de un tratamiento antidepresivo, deberá reevaluarse la efectividad y la seguridad del mismo a las 2 semanas y posteriormente a las 4,6 y 12 semanas. Este primer periodo se considera la fase aguda del tratamiento, de manera que si se observa un resultado negativo durante este periodo se deberá reevaluar al paciente y considerar otra opción de tratamiento[4]. En el estudio realizado por Jackie L. *et al* se menciona igualmente un periodo inicial de tratamiento antidepresivo mínimo para el trastorno obsesivo compulsivo de 10-12 semanas[1] .

En tratamientos crónicos con clomipramina se recomienda cada 6-12 meses evaluar la necesidad de continuar con el mismo[6].

El paciente presenta negativismo y relata conducta violenta aparte de dificultades para llevar a cabo sus obligaciones laborales como consecuencia de la intensa ansiedad fóbico – evitativa que sufre, por lo que se indica periciazina 40 mg/8 h, antipsicótico fenotiazínico indicado en diferentes trastornos del carácter y del comportamiento. Al inicio del ingreso el paciente sigue manifestando ansiedad y nerviosismo por lo que se decide aumentar la dosis de periciazina a 60 mg/8 h.

Además del tratamiento mencionado, se indica una benzodiazepina de semivida intermedia con absorción rápida, flunitrazepam 2 mg, en caso de que el paciente presente insomnio.

Se vigila la posible aparición de efectos adversos y se estudian las posibles interacciones farmacológicas. En este sentido, se vigila sobre todo, la aparición de mareos, naúseas y efectos anticolinérgicos debidos a la clomipramina; efectos anticolinérgicos, síntomas extrapiramidales como parkinsonismo y acatisia relacionados con la dosis y síndrome neuroléptico maligno debidos a la periciazina. El síndrome neuroléptico maligno es una reacción adversa rara pero muy grave, de manera que si se observa una hipertermia inexplicable se interrumpirá el tratamiento ya que puede ser uno de los síntomas del síndrome maligno descrito con el tratamiento con neurolépticos, cuyas manifestaciones clínicas incluyen rigidez, hipertermia, y trastornos vegetativos. El fármaco a administrar en estos casos es dantroleno. La dosis inicial recomendada es 1 mg/kg vía intravenosa (iv.) administrada en forma de bolus. Si los síntomas persisten o reaparecen, la dosis puede repetirse hasta una dosis acumulada de 10 mg/kg. La dosis acumulada de 2,5 mg/kg suele ser habitualmente eficaz[9].

El paciente no presenta fiebre durante el ingreso.

Al séptimo día del ingreso el paciente presenta acatisia la cual se atribuye a la periciazina, de manera que se decide reducir la dosis de periciazina a 50 mg/8 h y continuar controlando al paciente.

Además se tiene en cuenta que la coadministración de ATC y antipsicóticos puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ATC por inhibición de su metabolismo hepático, con lo que podrían aparecer temblores, arritmias cardiacas e incluso convulsiones.

Terapia cognitivo–conductual

En los trabajos consultados la terapia cognitivo conductual se presenta como una manera eficaz de abordar tanto los trastornos depresivos como los trastornos de ansiedad[2,4,7]. En la revisión sistemática realizada por Furukawa TA. *et al*[10] concluyen que en la fase aguda del trastorno de pánico, la terapia combinada de farmacoterapia y psicoterapia fue superior a ambos tratamientos por separado. Tras la fase aguda la terapia combinada resultó ser más eficaz que la farmacoterapia e igual de eficaz que la psicoterapia. Este tipo de terapia, habrá que considerarla, por tanto, teniendo en cuenta siempre la preferencia del paciente, y deberá realizarse por personal cualificado.

Recomendaciones al alta

- Como norma general, el tratamiento con benzodiazepinas deberá continuarse el menor tiempo posible y no deberá suspenderse bruscamente, la dosis deberá reducirse paulatinamente según criterio médico para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia.
- Aunque los fármacos antidepresivos no se asocian con signos de dependencia, la supresión brusca del tratamiento y ocasionalmente la reducción de la dosis, puede producir síntomas de retirada que habitualmente son leves y autolimitados aunque pueden ser severos[2]. Aunque estos síntomas pueden variar notablemente en función del antidepresivo utilizado, existen una serie de síntomas comunes como alteraciones gastrointestinales, alteraciones del sueño, distrés somático general (sudoración, letargo, cefalea) así como alteraciones afectivas (bajo estado de ánimo, ansiedad, irritabilidad).
- No es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de que puedan producirse manifestaciones de fotosensibilidad. Se recomienda alta protección solar.
- Los comprimidos laqueados ranurados de clomipramina se deberán tragar enteros y se aconseja administrarlos con alguna comida.
- Debido a la adición de efectos sedantes de los antipsicóticos, ATC y benzodiazepinas, el paciente deberá ser consciente de cómo le afecta el tratamiento a la hora de tener que realizar actividades que requieran un estado especial de alerta. En relación con esta advertencia, el paciente deberá tener especial cuidado al conducir y no deberá consumir bebidas alcohólicas.

El plan de atención farmacéutica se detalla en la tabla 3.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad terapia	Control de la ansiedad, insomnio y agresividad.	
Interacciones fármaco-fármaco	Se revisan las interacciones farmacológicas potenciales y su relevancia clínica → * Clomipramina ↔ Periciazina. * Clomipramina ↔ Benzodiazepinas. * Periciazina ↔ Benzodiazepinas.	– Control de la sedación, por potenciación mutua del efecto depresor del sistema nervioso central de periciazina, clomipramina y benzodiazepinas. – Control de los posibles síntomas (temblores, arritmias cardiacas, convulsiones) derivados de un aumento de las concentraciones plasmáticos de clomipramina debido a la inhibición de su metabolismo por la periciazina y en su caso, posible monitorización.
Reacciones adversas	Posibles reacciones adversas debidas a la periciazina → * Efectos anticolinérgicos. * Síntomas extrapiramidales. * Síndrome neuroléptico maligno. * Sedación Posibles reacciones adversas debidas a la clomipramina → * Efectos anticolinérgicos. * Mareos * Naúseas * Sedación Posibles reacciones adversas debidas a las benzodiazepinas → * Confusión * Ataxia * Sedación	— Vigilancia de la aparición de los efectos descritos. Para la detección de un síndrome neuroléptico maligno se vigilan temperatura, frecuencia cardiaca y aparición de rigidez muscular. Se detecta síntoma extrapiramidal en forma de acatisia por periciazina → Reducción de dosis. Comunicación al centro autonómico de farmacovigilancia mediante el sistema de tarjeta amarilla. — Disponibilidad de dantroleno en caso de hipertermia maligna y revisión de posología.
Información al alta del paciente	Proporcionar información al paciente sobre los siguientes aspectos: * Interacciones fármaco – alimento y sustancias de abuso (alcohol, tabaco). * Modo de administración. * Importancia de una correcta adherencia al tratamiento. * Precauciones y contraindicaciones.	– Evitar temperaturas extremas y la exposición al sol. – Evitar bebidas alcohólicas y el zumo de pomelo. – Se revisa el consumo compulsivo de tabaco por parte del paciente → interacción farmacológica sin relevancia clínica. – No suspender el tratamiento salvo indicación del médico. – Administrar la clomipramina con algún alimento.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

En cuanto a los aspectos farmacoeconómicos de los fármacos antidepresivos, actualmente el objetivo tras instaurar un tratamiento farmacológico antidepresivo es conseguir la efectividad deseada con el menor número de efectos adversos posible. Es por todos conocido, que los antidepresivos no selectivos aún presentando una eficacia comparable a la de los ISRS presentan un mayor número de efectos adversos, por tanto, los ISRS se consideran fármacos de inicio en la terapia antidepresiva, aunque esto suponga un mayor gasto.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Neel JL, Stevens VM, Stewart JE. Obsessive-compulsive disorder: Identification, neurobiology, and treatment. JAOA. 2002; 102(2):81-86.

2. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. December 2004. London. *http://www.nice.org.uk/guidance/CG23/niceguidance/pdf/English* [consultado: 25 de enero de 2007].

3. Bakker A, Van Balkom AJLM, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2002; 106:163-167.

4. National Institute for Clinical Excellence. Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. December 2004. London. *http://www.nice.org.uk/CG022quickrefguide* [consultado: 25 de enero de 2007].

5. Martínez MR, Alonso F, Rodríguez FJ. Crisis de pánico. Guías clínicas en Atención Primaria. Guías clínicas 2004;4(3). *http://www.fisterra.com/guias2/panico.asp* [consultado: 25 de enero de 2007].

6. Ficha técnica Anafranil®. Barcelona: Novartis Farmacéutica S.A. 2005 (diciembre).

7. American Psychiatric Association. Panic disorder. *http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm* [consultado: 25 de enero de 2007].

8. Pascual P, Villena A, Morena S *et al*. El paciente ansioso. Guías Clínicas. 2005; 5(38). *http://www.fisterra.com/guias2/ansioso.asp* [consultado: 24 de enero de 2007].

9. Dantrolene. Micromedex® Healthcare Series. *http://www.thomsonhc.com/home/dispatch* [consultado: 31 de enero de 2007].

10. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia. Systematic review. Br J Psychiatry. 2006; 188:305-312.

Autolisis en la esquizofrenia

Ana Marauri Baños y César Valcárcel Huerga.
Coordinadora: Lore Guisasola Ron.

Hospital Txagorritxu. Vitoria. Álava.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 26 años de edad diagnosticado de esquizofrenia ingresado en el Servicio de Medicina Interna, tras intoxicación medicamentosa voluntaria. En este servicio ha sido tratado con flumazenilo y tras su estabilización se procede a su traslado al Servicio de Psiquiatría.

Como antecedentes, un primo diagnosticado de esquizofrenia. Consumo ocasional de cannabis y anfetaminas. Hace unos meses ingresó en la unidad de agudos de Psiquiatría (35 días de ingreso) presentando aislamiento sociofamiliar, lenguaje disgregado, episodios de heteroagresividad ocasional, descuido de la higiene personal y la alimentación, suspicacia, alucinaciones auditivas, risas inmotivadas e ideación delirante referencial y de perjuicio. En ese momento se realizó el diagnóstico de esquizofrenia y se derivó a Hospital de Día, con el siguiente tratamiento:

– Paroxetina 20 mg/24 h (mg/h)
– Risperidona 2 mg/24 h
– Lorazepam 1 mg/8 h

El paciente abandona la medicación y al cabo de pocos días realiza un intento autolítico en contexto de estado depresivo y adquisición de conciencia de enfermedad "no soy el mismo y ya no podré conseguir las mismas cosas que la gente normal".

A su llegada a planta de Psiquiatría, se realiza la exploración psicopatológica al paciente: consciente y orientado temporal y espacialmente, hipotimia, angustia, apatía, anhedonia, sentimientos intensos de desesperanza, identidad autolítica estructurada y cierta conciencia de enfermedad.

Se modifica su tratamiento habitual, aumentándole la dosis de lorazepam y risperidona, modificando el antidepresivo y añadiendo un nuevo antipsicótico, tal y como indica la tabla 1.

Tras la instauración del nuevo tratamiento, el paciente es dado de alta, siguiendo su tratamiento en el Hospital de Día.

FÁRMACO	INGRESO	DÍA +3	DÍA +5	DÍA +8	DÍA +15	DÍA +26	DÍA +29
Risperidona	3 mg/24 h			4 mg/24 h	5 mg/24 h		
Aripiprazol	5 mg/24 h	10 mg/24 h	15 mg/24 h	20 mg/24 h			
Venlafaxina	75 mg/24 h	150 mg/24 h					
Lorazepam	5 mg/6 h					2,5-5-5-5 mg	2,5-2,5-5-5 mg
Lormetazepam	2 mg/24 h					stop	
Biperideno	Si precisa						

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental que se inicia habitualmente al final de la adolescencia o principio de la edad adulta[1] con un índice de prevalencia aproximado del 1%[1,2]. Los pacientes esquizofrénicos no presentan signos y síntomas únicos lo que dificulta su diagnóstico. Su desarrollo es variable, con grandes diferencias tanto inter como intrapersonales[3]. Se caracteriza por presentar distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y las emociones[2]. El paciente se comporta a menudo de forma extraña, inapropiada y está mentalmente disminuido.

Debido al elevado número y variedad de las manifestaciones del trastorno esquizofrénico, es difícil realizar una clasificación de los diferentes tipos de esquizofrenia. Una de las más sencillas y empleada en la práctica clínica, es la que se realiza en función de los síntomas que presenta el paciente:

- Esquizofrenia "positiva": con sintomatología expresiva, con pensamientos delirantes, alucinaciones, desorganización del lenguaje. Presenta un inicio brusco y responde relativamente bien a la medicación.
- Esquizofrenia "negativa": se caracteriza por una disminución del lenguaje, retraimiento, pérdida de sociabilidad… y suelen responder peor a la medicación.

Hay que tener en cuenta que la clasificación de los pacientes en un tipo u otro de esquizofrenia no es fácil ya que, son numerosos los pacientes en los que la sintomatología es mixta[4], con manifestaciones tanto positivas como negativas y pronóstico incierto.

No existe una causa clara acerca del desarrollo de la esquizofrenia. Se considera una enfermedad del neurodesarrollo. Se presenta con una combinación de factores de riesgo, principalmente en personas con una vulnerabilidad genética. Pueden contribuir a su desarrollo una serie de factores ambientales (sociales, familiares y laborales) y/o factores lesivos (víricos, tóxicos e hipóxicos) algunos de los cuales actúan desde fases muy tempranas del desarrollo cerebral[3].

La disfunción dopaminérgica central constituye el fundamento biológico más aceptado en la etiología de la esquizofrenia y se basa en el conocimiento del mecanismo de acción de los antipsicóticos clásicos[1]. Aún así, no se puede establecer una hipótesis definitiva debido a la implicación de otros sistemas de transmisión central y a la imposibilidad de encontrar sistemáticamente signos químicos y físicos de hiperactividad dopaminérgica en el trastorno esquizofrénico.

Desde la introducción de los antipsicóticos típicos en la terapéutica, se han observado su-

ficientes evidencias sobre su uso para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia y capacidad de reducir su morbilidad[4]. A menudo, el uso de estos antipsicóticos se ve limitado por su capacidad de producir efectos adversos así como por no controlar otros síntomas de la esquizofrenia (principalmente los negativos)[2]. El uso de estos fármacos se ha asociado a la aparición de reacciones extrapiramidales de tipo agudo: sedación, parkinsonismo, movimientos discinéticos, acatisia… o de aparición en el curso de un tratamiento crónico: discinesias tardías[2]. También provocan alteraciones endocrinas: impotencia, amenorrea y aumento de peso y de la secreción de prolactina entre otros[3,5]. Un efecto grave aunque poco frecuente que puede aparecer con el uso de estos fármacos es el síndrome neuroléptico maligno que cursa con hipertermia, hiperactividad vegetativa, rigidez muscular, embotamiento y agitación[2]. Todo esto ha llevado a un mayor uso de los antipsicóticos atípicos frente a éstos, debido a la menor aparición de reacciones extrapiramidales[4], menor alteración de los niveles de prolactina así como un mejor control de síntomas asociados a la esquizofrenia incluidos los síntomas negativos que son responsables en gran parte de la morbilidad asociada a la esquizofrenia. Estos fármacos también suelen ser más eficaces que los típicos en caso de resistencia al tratamiento[2]. En la tabla 2 figura una clasificación de los antipsicóticos en función de su estructura y diferenciando los típicos de los atípicos.

Antipsicóticos típicos o convencionales – Fenotiazinas: clorpromazina, tioridazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, levomepromazina, tietilperazina, pipotiazina. – Tioxantenos: zuclopentixol – Butirofenonas: haloperidol – Difenilbutilpiperidina: pimozida – Análogos de fenotiazidas: loxapina, clotiapina – Benzamidas: sulpirida, tiaprida, amisulpirida (considerado atípico)
Antipsicóticos atípicos – Dibenzodiazepinas: clozapina – Tienobenzodiazepina: olanzapina – Dibenzotiazepinas: quetiapina – Benzisoxazol: risperidona, ziprasidona – Otros: aripiprazol

Tabla 2. Clasificación de antipsicóticos[6].

Para el tratamiento del primer episodio agudo, las Guías de Práctica Clínica recomiendan el uso de antipsicóticos típicos de elevada potencia o bien los atípicos, en función de los síntomas predominantes en el paciente[4]. Actualmente en la práctica clínica, se emplean preferiblemente los antipsicóticos atípicos en base a su mejor tolerabilidad y al menor riesgo de aparición de discinesias tardías y los típicos han sido relegados al tratamiento en pacientes no respondedores y/o los que presentan intolerancia al tratamiento por aparición de efectos secundarios[3,7,8]. Tras instaurar el antipsicótico es necesario continuar al menos 2-3 semanas para observar que se obtiene la respuesta adecuada sin complicaciones para el paciente. En el caso de no obtener respuesta, se recomienda asociar un antipsicótico típico de elevada potencia o el cambio a otro antipsicótico atípico (siendo ésta la primera opción en caso de sintomatología negativa)[4,8] (figura 1).

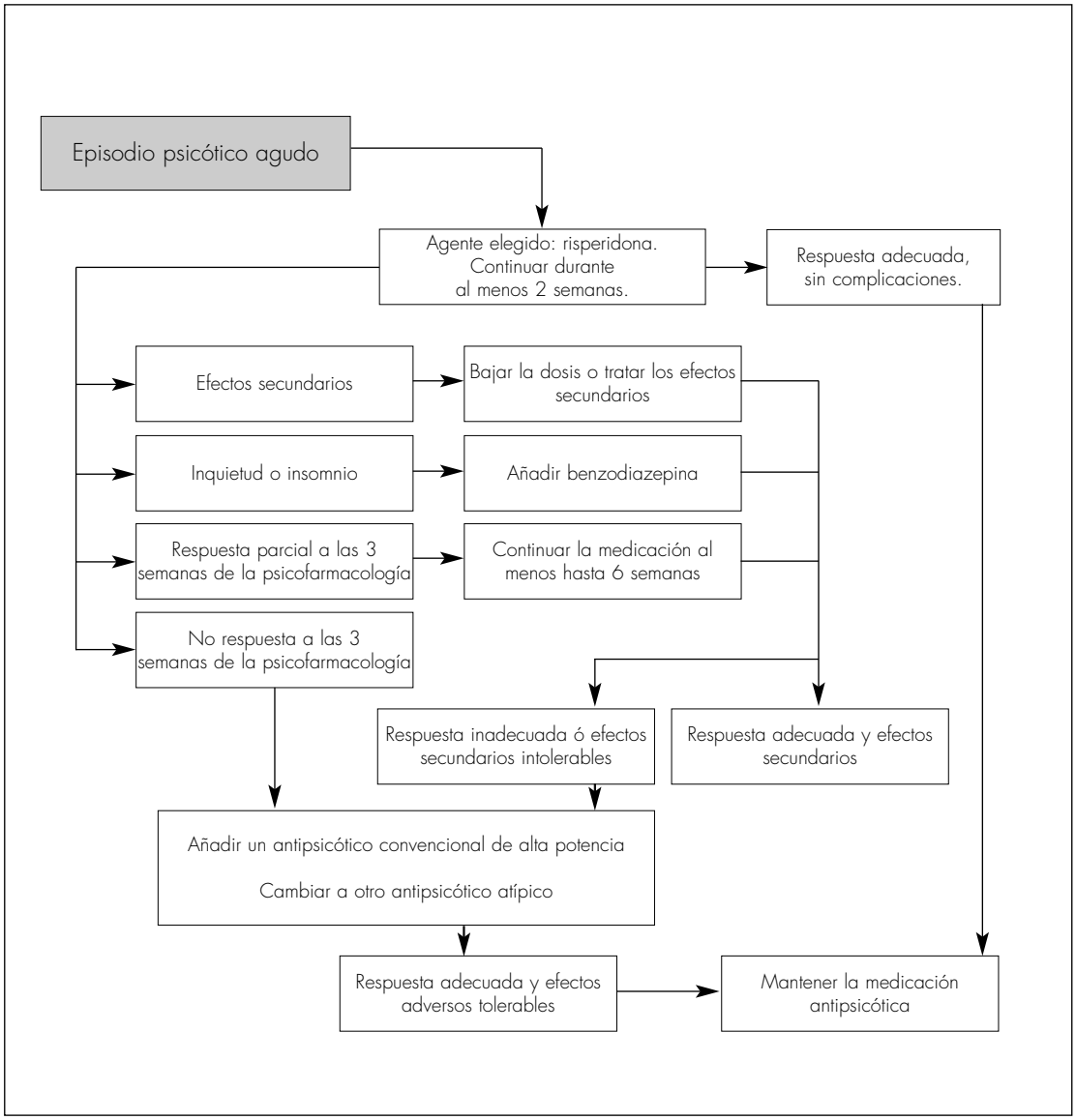


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de la esquizofrenia del "Consenso español de expertos para recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia"[4].

La clozapina es el prototipo de neuroléptico atípico. Disminuye tanto los síntomas positivos y en menor medida negativos de la esquizofrenia y provoca menor incidencia de reacciones extrapiramidales, pero no se emplea habitualmente como primera línea debido al riesgo de producir agranulocitosis[2]. Su uso está recomendado en cuadros resistentes a varios antipsicóticos[2] así como en caso de riesgo persistente de suicidio[3,7,8].

La mayoría de las Guías de Práctica Clínica recomiendan la instauración de un tratamiento antidepresivo en caso de aparición de síntomas de tipo depresivo[7]. De primera línea se recomienda el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de segunda línea la venlafaxina o los antidepresivos tricíclicos[4]. Los expertos también recomiendan añadir una benzodiazepina para tratar el insomnio inicial y la inquietud que presenta el paciente[4].

Como ya hemos dicho anteriormente, hay que tener presente que la acción de los antipsicóticos no es inmediata, pueden tardar varios días en aparecer y varias semanas en consolidarse. Por esto, tan importante es el tratamiento farmacológico como el apoyo psicológico, siendo necesario un enfoque multidisciplinar de la enfermedad.

Uno de los aspectos primordiales en el éxito del tratamiento de la esquizofrenia es la adecuación y mantenimiento del tratamiento a largo plazo, con el objetivo de prevenir o retrasar las recaídas[3]. Para ello es muy importante la adherencia al tratamiento[9]. Para facilitar una buena adherencia, un factor clave es que el paciente adquiera conciencia de su enfermedad y comprenda el objetivo del tratamiento. En todo esto van a estar implicados factores como: características del paciente, síntomas de la enfermedad, tratamientos administrados y efectos secundarios, apoyo social…

El paciente descrito en el caso clínico, manifiesta durante la exploración psicopatológica síntomas de tipo depresivo, probablemente asociados a la adquisición de conciencia de enfermedad, por lo que se modifica su tratamiento antidepresivo. Se suspende el ISRS y se le pauta venlafaxina, antidepresivo empleado como 2ª línea.

Respecto al tratamiento antipsicótico, se añadió un nuevo antipsicótico atípico aripiprazol. Se fueron aumentando gradualmente tanto la dosis de risperidona como de aripiprazol en función de la respuesta del paciente y su tolerancia, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, buscando el equilibrio entre evitar la recaída del paciente y conseguir la máxima calidad de vida.

No existe una evidencia clara que la combinación de antipsicóticos atípicos en pacientes resistentes al tratamiento sea útil y tiende a aumentar los efectos secundarios[8]. Sin embargo en algunos pacientes como en éste, se busca la asociación para potenciar su efecto.

La reintroducción del tratamiento antipsicótico ha de vigilarse ante la posible aparición de efectos extrapiramidales, ya que el uso de los atípicos no elimina totalmente el riesgo.

Ante el peligro de un nuevo intento de autolisis se han de tomar medidas especiales entre las que se encuentran una vigilancia estrecha por parte de enfermería y en el caso de este paciente el acompañamiento familiar las 24 h del día. Estas medidas se irán flexibilizando según la evolución del paciente. Los factores de riesgo que predisponen al suicidio en la esquizofrenia son similares a los de la población general. Sin embargo, si se ha observado cierta relación con una historia previa de intentos autolíticos y depresión, así como con una baja adherencia al tratamiento y abandono del mismo[10], como ocurrió en este paciente.

En el momento del ingreso se modificó la dosis de lorazepam, ansiolítico benzodiazepínico de acción corta con actividad hipnótica. Se prescribió 5 mg/6 h, aumentándose sensiblemente respecto a la dosis previa al ingreso, para controlar el estado de ansiedad que presentaba el paciente.

Durante el ingreso hospitalario se busca la remisión de los síntomas y trabajar conjuntamente para determinar los factores estresantes y los que puedan determinar el no cumplimiento del tratamiento[4]. Se somete al paciente a terapias ocupacionales, las cuales se emplean tanto como terapia como diagnóstico. Se realizan diferentes talleres en los cuales se observa la evolución de la sociabilidad del paciente, su expresión lingüística, emociones, interés por diferentes cosas o situaciones…

La evolución del paciente a lo largo del proceso fue positiva. Al ingreso se encontraba adormilado, ensimismado, nada comunicativo aunque daba la sensación de que sí que escuchaba. Cuando comenzó a estar algo comunicativo presentaba ideas poco coherentes así como una afectividad ambivalente. Durante este tiempo de evolución se fué aumentando la dosis del antipsicótico hasta que el paciente comenzó a responder satisfactoriamente al tratamiento encontrándose más activo, comunicativo, ilusionado por diferentes cosas y negando la ideación autolítica. Tras 2 semanas de ingreso, el paciente presenta cierto empeoramiento de su estado, con aparición de sintomatología negativa, sin signos afectivos, somnolencia diurna y postración. Se cree que puede deberse al efecto del lorazepam por lo que se reduce la dosis y el paciente vuelve a estar más expresivo y sonriente. El paciente se recupera de la recaída y es dado de alta tras 3 semanas de ingreso con el tratamiento anteriormente citado.

Durante el ingreso se estableció un plan de atención farmacéutica que se muestra en la tabla 3. Se mantuvieron varias entrevistas con el paciente, en las que se enfatizó el objetivo del tratamiento y los beneficios del mismo, ya que es imposible que lo cumpla correctamente, mientras no asuma la necesidad de ser tratado.

Todo el plan fue consensuado con su médico responsable, siendo puntualmente informado de todos los problemas detectados.

Durante las entrevistas también se intentó identificar los motivos que le llevaron al abandono del tratamiento, se le explicaron los efectos adversos para que pudiera reconocerlos y minimizarlos en la medida de lo posible, la posibilidad de cambios de tratamiento si no fuera capaz de adaptarse a ellos, consejos dietéticos. Además se intenta ayudarle a tomar conciencia de la necesidad de acudir a los controles de forma rutinaria para controlar la tensión, las glucemias y la patología vascular y en los que informará a su médico si apareciesen: discinesias tardías, aumento de peso o cualquier otro efecto adverso.

La atención fue integral, se realizó una entrevista con la familia para explicarle el plan y pedirle colaboración en la adherencia[3,4].

Se explicó a las enfermeras de Hospital de Día como preparar el pastillero y en un futuro próximo enseñar al paciente a prepararlo, como un paso más para responsabilizarle de su tratamiento.

La esquizofrenia se asocia a un elevado gasto, no sólo económico también personal, familiar y social; dado su carácter crónico y precisar con frecuencia la hospitalización del paciente. El coste de la medicación supone una pequeña parte del coste total de la esquizofrenia. Los antipsicóticos atípicos presentan un mayor coste frente a los convencionales pero parecen reducir los gastos de hospitalización aunque no existe evidencia suficiente[2].

Existe un antipsicótico en forma depot que no es muy empleado por la imposibilidad de suspender el tratamiento de forma inmediata en caso de aparición de efectos extrapiramidales. Se suele emplear en aquellos pacientes incapaces de realizar correctamente el tratamiento[3,4]. En nuestro paciente sería coste-efectivo pues mejoraría el cumplimiento.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	– Revisar las indicaciones de los medicamentos prescritos – Control de duplicidades y dosis – Presencia de síntomas no tratados	– Informar al prescriptor de los problemas detectados
Interacciones farmacológicas	– Revisar las interacciones clínicamente significativas	– Informar al prescriptor
Reacciones adversas reales o potenciales	– Vigilar la aparición de reacciones extrapiramidales – Revisar que tiene prescrito el tratamiento adecuado para tratarlas – Detección y registro de otras reacciones adversas (aumento de peso, hipotensión ortostática, galactorrea…)	– Informar al prescriptor – Informar al paciente de ellas para que sea capaz de detectarlas e informar al médico.
Adherencia al tratamiento	– Entrevistar al paciente para identificar las causas del abandono del tratamiento – Hacerle comprender la importancia del adecuado cumplimiento del tratamiento	– Informar al prescriptor de las causas relevantes – Información al alta del paciente, oral y escrita – Recomendar el uso de pastilleros semanales – Implicar a la familia en el cumplimiento del tratamiento – Educación sanitaria sobre el consumo de drogas

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med. 2003; 349:1738-49.

2. Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales? Boletín Terapéutico andaluz. Disponible en: *http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00001301documento.pdf* [consultado: en enero 2007].

3. Guías de la práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia del Real Colegio de Psiquiatras Australiano y Neozelandés. Disponible en: *http://psicondec.rediris.es/ACAPI/guiaesquizoaustrnewze.pdf* [consultado: en enero 2007].

4. Consenso Español de Expertos para Recomendaciones de Actuación en el Tratamiento de la Esquizofrenia. Disponible en: *http://sepsiq.org/index2.htm* [consultado: en enero 2007].

5. Lehman A, Lieberman JA, Dixon LB. Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004; 161(Suppl1):1-56

6. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Editorial Médica Panamericana. 17ª ed. 2005.

7. Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N *et al*. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. Brit J Psychiatry. 2005; 187:248-55.

8. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. J Clin Psychiatry. 2004; 65:500-8.

9. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR *et al*. Prevalence and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry. 2002; 63:892-909.

10. Hawton K, Sutton L *et al*. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. Brit J Psychiatry. 2005; 187: 9-20.

Incumplimiento del tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia

Mª Ángeles Campos Fernández de Sevilla y Marta Gallego Úbeda.
Coordinadora: Alicia Herrero Ambrosio.

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 24 años de edad, fumadora de 18 cigarrillos diarios, sin otros hábitos tóxicos ni antecedentes clínicos personales de interés. Padre con dislipemia. Madre con hipertensión arterial (HTA). Abuelo materno con *diabetes mellitus*. Es independiente para las actividades basales de la vida diaria y vive con sus padres y hermanos.

A la edad de 23 años, sufre un primer episodio de esquizofrenia tratado con risperidona 4 mg/12 h vía oral (vo.) con buena respuesta, por lo que no fue necesaria su hospitalización. Ha acudido a sus citas de control en consultas externas de Psiquiatría para ajustes de la dosis de su medicación antipsicótica. Veintiocho semanas mas tarde, acude a urgencias y es hospitalizada por exacerbación de los síntomas (pensamientos suicidas y alteraciones de la conducta). En ese momento la paciente pesaba 56 kg para una talla de 160 cm. En la exploración física destacaba tensión arterial (TA) 115/87 mmHg sin otros datos relevantes. En la analítica realizada, el hemograma y la coagulación se encontraban dentro de los márgenes de la normalidad, glucemia 83 mg/dl, colesterol total 189 mg/dl, creatinina (Cr) 0,77 mg/dl, parámetros analíticos de función hepática y resto de la bioquímica normal.

Durante el ingreso se cambia el tratamiento a olanzapina iniciándose a una dosis de 7,5 mg/24 h vo. que se aumentó gradualmente (tabla 1). Tras el alta hospitalaria la paciente continua con el tratamiento de olanzapina a razón de 20 mg/24 h vo. Después de 5 meses (semana 52) de tratamiento con olanzapina como único fármaco antipsicótico y a pesar de una buena adherencia al tratamiento, acudir regularmente a sus consultas y recibir terapia psicológica, los síntomas positivos y las ideas de suicidio se incrementaron por lo que es de nuevo hospitalizada. En este segundo ingreso los datos antropométricos, la exploración física y los resultados analíticos no habían experimentado cambios significativos. En este momento, debido a la severidad y refractariedad de los síntomas, la paciente es diagnosticada de esquizofrenia resistente por lo que se cambia el tratamiento a clozapina, iniciándose a

dosis de 100 mg/24 h vo. que se aumentaron progresivamente (tabla 1), dándose el alta finalmente cuatro semanas después, con una dosis de clozapina de 250 mg/24 h vo.

Después de 4 meses (semana 72) de tratamiento con clozapina acude al servicio de urgencias del hospital acompañada de un familiar por importante angustia, relacionada con ideación referencial y de perjuicio, y alucinaciones auditivas. El familiar refiere que desde hace 2 semanas ha dejado voluntariamente de tomar la medicación, por asociar un aumento de peso con la ingesta de la misma. En la exploración se registra: Peso 65 kg, TA 152/93 mmHg y resto sin alteraciones relevantes. En la analítica: Hemograma normal (leucocitos 5.670 cel/µl, neutrófilos 3.110 cel/µl, linfocitos 2.090 cel/µl), parámetros de coagulación normal, glucemia 109 mg/dl, colesterol total 199 mg/dl, colesterol-HDL 32 mg/dl, triglicéridos 78 mg/dl, parámetros de función hepática, renal y tiroidea dentro de la normalidad.

Durante su ingreso se vuelve a instaurar el tratamiento antipsicótico con clozapina (tabla 1), que la paciente había interrumpido. Se refuerzan las medidas psicológicas y conductuales y se consulta al servicio de nutrición y dietética del hospital, que objetiva en la paciente un sobrepeso Grado I (según Índice de Masa Corporal SEEDO 2000 IMC: 25-26,9) y propone medidas dietéticas para control de peso y seguimiento bimensual en consulta de nutrición. Además la paciente experimenta varios episodios de crisis de insomnio, que son controlados con una pauta de loracepam 1 mg vo. por la noche. Se requirió medicación antihipertensiva durante todo el ingreso para mantener la TA dentro del rango de la normalidad (enalapril 5 mg/12 h vo.) e incluso medidas de rescate en dos ocasiones (captopril 25 mg vo.) consiguiéndose controlar las cifras de TA. Después de 5 semanas de tratamiento y dada la buena evolución de los síntomas, se le da el alta hospitalaria con el siguiente tratamiento farmacológico: clozapina 125 mg/12 h vo. enalapril 5 mg/12 h vo., fluoxetina 20 mg/24 h vo. y loracepam 1 mg vo., por la noche.

Además se acuerdan medidas psicológicas y conductuales de refuerzo que la paciente ha de realizar. Se prescribe control analítico semanal y seguimiento por su psiquiatra, en el centro de salud mental de su área, para detectar síntomas precoces de exacerbaciones de la enfermedad y posibles alteraciones del hemograma debidas a la medicación antipsicótica.

Dado los antecedentes familiares y el riesgo de enfermedad cardiovascular que la paciente presenta, se pautan medidas higiénico-dietéticas (dieta equilibrada y 30 min de ejercicio diario) y seguimiento cada 2 meses en consulta de nutrición del hospital, para control de peso y parámetros cardiovasculares.

FECHA	PESO (kg)	TA (mmHg)	COLESTEROL (mg/dl)	GLUCEMIA (mg/dl)	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
1er episodio	–	–	–	–	Risperidona 4 mg/12 h vo.
Semana 28 (1er Ingreso)	56	115/87	189	83	Inicia cambio de antipsicótico. Risperidona + olanzapina 7,5 mg/24 h vo. Reducción de risperidona de 4 mg/12 h vo. a 4 mg/24 h vo.
Semana 29 (1er ingreso)	56	112/85	189	91	Olanzapina 7,5 mg/24 h vo. Reducción de risperidona de 4 mg/24 h vo. a 2 mg/24 h vo. y suspensión.
Semana 30 (1er ingreso)	56	112/86	187	95	Aumento de olanzapina a 10 mg/24 h vo.
Semana 32 (Alta)	56	110/82	185	93	Aumento de olanzapina hasta 20 mg/24 h vo.
Semana 52 (2° ingreso)	–	112/78	192	90	Inicio cambio de antipsicótico. Clozapina 100 mg/24 h vo. Reducción de olanzapina de 20 mg a 10 mg/24 h.
Semana 53 (2° ingreso)	–	112/82	192	97	Reducción de Olanzapina de 10 mg/24 h a 5 mg/24 h vo. y suspensión en 2 semanas.
Semana 56 (Alta)	–	111/82	191	97	Aumento de clozapina hasta 250 mg/24 h vo. en 3 semanas.
Semana 70	–	–	–	–	Retirada voluntaria de clozapina.
Semana 72 (3er ingreso)	65	152/93	199	109	Reinicio de clozapina a125 mg/12 h vo. Medicación concomitante: enalapril 5 mg/12 h vo. + captopril 25 mg vo. (de rescate) + lorazepam 1 mg/24 h vo. + fluoxetina 20 mg/24 h vo.
Semana 77 (Alta)	–	121/87	196	102	Clozapina 125 mg/12 h vo. + enalapril 5 mg/12 h vo. + fluoxetina 20 mg/24 h vo. + lorazepam 1 mg/24 h vo.

Tabla 1. Historia Farmacoterapeutica.

2. DISCUSIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental definido por un conjunto de síntomas, con una cierta duración en el tiempo; y cuya etiología y fisiopatología se desconocen. Hay evidencias de anomalías neurobiológicas y cognitivas que preceden a la aparición de los síntomas y que hacen que las funciones mentales del sujeto sean vulnerables a distintos factores estresantes que actuarían como desencadenantes. Se caracteriza por presentar los denominados síntomas positivos (alucinaciones, delirios…) y unos síntomas negativos (falta de motivación, pobreza del habla o aislamiento…)

Desde el punto de vista terapéutico la esquizofrenia podría clasificarse en esquizofrenia con predominio de síntomas positivos, de inicio

generalmente brusco y que responde bien a los fármacos antipsicóticos, y esquizofrenia con predominio de síntomas negativos, que tiene menor incidencia de delirios y alucinaciones pero mayor predominio de síntomas negativos, y que en general responde pobremente al tratamiento farmacológico[1].

La paciente manifiesta la clásica forma de presentación esquizofrénica, caracterizada por la alternancia de episodios agudos de exacerbación de la patología (coincidiendo con los ingresos en el hospital) en los que los síntomas positivos se hacen difíciles de controlar y se requiere de la instauración temprana del tratamiento farmacológico (situación de urgencia), ya que éste se relaciona con un mejor pronóstico de la enfermedad, con otras fases, (fase estable) en las que los síntomas han sido reducidos al máximo y donde la adherencia al tratamiento y las estrategias psicológicas y de reeducación son fundamentales para evitar recaídas y exacerbaciones de la patología[1,2]. Entre la fase aguda y la estable existe un periodo de transición (fase de establecimiento) en el que los síntomas y la desorganización van disminuyendo como resultado del tratamiento[1,2].

En la paciente se necesita llevar a cabo un abordaje terapéutico multidisciplinar coordinado, debido a que existe evidencia de que ninguna estrategia de tratamiento por sí sola es capaz de mejorar suficientemente la esquizofrenia, y en este caso, como en la mayoría, se requerirán varias técnicas terapéuticas (fármacos y terapias psicosociales) para mejorar los síntomas de la enfermedad[1,2].

Los fármacos antipsicóticos serán uno de los pilares del tratamiento de la esquizofrenia, que presenta la paciente[1,2]. En la actualidad contamos con un amplio grupo de fármacos. Por un lado, los denominados antipsicóticos clásicos (haloperidol, levomepromazina, perfenazina…) caracterizados por su eficacia frente a los síntomas positivos, su limitada efectividad frente a los negativos y por presentar síntomas extrapiramidales, sedación y discinesia como principales efectos adversos[1,2]. A éstos se suman los nuevos fármacos antipsicóticos; los denominados atípicos, con efectos sobre síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos de la enfermedad psicótica[1,2]. Estos fármacos no están exentos de efectos adversos, se asocian a un incremento de la incidencia de alteraciones metabólicas tales como ganancia de peso, aumento de triglicéridos, glucosa y colesterol en sangre[3]. La mayor o menor incidencia de alteraciones metabólicas, difiere entre los antipsicóticos (tabla 2), dado que estos fármacos poseen distinta afinidad por los receptores implicados.

FÁRMACO	AUMENTO DE PESO	RIESGO DE DIABETES	DISLIPIDEMIA
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	RD	RD
Quetiapina	++	RD	RD
Aripiprazol	+/-	-	-
Ziprasidona	+/-	-	-
+ = incremento de efectos; - = no efectos; RD = resultados discrepantes; +/- = datos insuficientes.			

Tabla 2. Antipsicóticos atípicos y alteraciones metabólicas[4].

Estos efectos metabólicos asociados a los atípicos cobran especial importancia en el caso que nos ocupa en la medida que esos efectos han motivado una falta de adherencia al tratamiento, y pueden conducir al denominado síndrome metabólico, que se traduce en un aumento del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en la paciente[4,5].

El abordaje terapéutico de la esquizofrenia en la paciente se puede ajustar a las distintas fases de la enfermedad. El tratamiento de la fase aguda (ingresos hospitalarios) estará centrado en la comprensión de la paciente y atención acerca del daño potencial sobre si misma y hacia los demás, iniciando el tratamiento farmacológico lo antes posible. En pacientes como la nuestra, no tratados previamente con antipsicóticos y que sufren un primer episodio, el tratamiento de elección consistirá en la administración de un antipsicótico atípico, debido a la susceptibilidad de estos pacientes a la sedación y reacciones adversas extrapiramidales[1,2,6]. La administración concomitante de benzodiazepinas se realizará en situaciones donde se manifieste agitación[1]. En este sentido, en el caso que nos ocupa la elección de risperidona como fármaco antipsicótico atípico es adecuada y sigue las recomendaciones establecidas en las Guías de Práctica Clínica[1,2].

En la fase de establecimiento de la enfermedad, el objetivo terapéutico es la reducción de la intensidad y duración de los síntomas psicóticos, disminución de reacciones adversas de los fármacos empleados y promoción de la adherencia. Se procederá al ajuste individual de la dosis. Durante el transcurso de esta fase y en pacientes no tratados previamente, la depresión es un síntoma común, mientras que en la fase aguda no es necesario la incorporación de fármacos antidepresivos (la depresión remite junto con los síntomas positivos con la administración del antipsicótico atípico) si que podrían llegar a ser necesarios en la fase de establecimiento y fase estable de la esquizofrenia[1]. Esto último se pone de manifiesto en la paciente con la incorporación de fluoxetina al tratamiento antipsicótico.

Una vez instaurada la fase estable en la paciente, la prevención de las recaídas, disminución de los síntomas negativos y de la comorbilidad constituyen los puntos prioritarios a seguir. Para ello se requiere la participación del paciente en la elección de la farmacoterapia y la realización de un seguimiento y monitorización a largo plazo.

La problemática de la falta de respuesta al tratamiento en la paciente dio lugar al desarrollo de distintas estrategias dirigidas a su control.

En primer lugar, se llevo a cabo una estrategia de optimización del tratamiento que consistió en el aumento gradual de la dosis del antipsicótico prescrito (se aumentaron las dosis de risperidona y olanzapina) con la intención de mejorar la respuesta al tratamiento y evitar respuestas parciales. Tras objetivarse la no respuesta al cambio de dosis se optó por la sustitución del antipsicótico.

Se realizaron dos cambios de antipsicótico: de risperidona a olanzapina y, posteriormente, de olanzapina a clozapina. Dada la gran variabilidad individual de respuesta al tratamiento antipsicótico que existe entre los pacientes con esquizofrenia, el cambio de risperidona a olanzapina podría ser una sustitución adecuada, ya que la olanzapina es uno de los atípicos con mejor perfil de eficacia[1]; no obstante, en la paciente hay suficientes antecedentes familiares y personales, como para evitar el cambio a olanzapina y optar por otros fármacos con un perfil de efectos metabólicos más favorable. En este sentido aripiprazol o ziprasidona, por ejemplo, podrían haber sido una opción razonable en este caso[4,6]. Es importante decir al respecto que cuando se decide la sustitución de un fármaco antipsicótico por otro, la sustitución debe hacerse de forma gradual, retirando el inicialmente pautado poco a poco mientras el nuevo es introducido, existiendo un periodo de solapamiento de los dos fármacos de al menos dos semanas[1].

El enfoque terapéutico toma un nuevo rumbo en el momento del segundo ingreso hospitalario. Ante la persistencia de los síntomas psicóticos e ideas suicidas, que presenta la paciente, se plantea de nuevo, una falta de respuesta al tratamiento (esquizofrenia refractaria o resistente) con lo cual el uso de clozapina constituiría una práctica adecuada en el caso que nos concierne, al demostrarse su eficacia ante la perseverancia de ideas suicidas, de agresión y depresión. La clozapina es un fármaco de especial control médico, debido al riesgo de aparición de neutropenia (1,5-2%) y agranulocitosis (0,8%), que obliga a una monitorización estricta de los pacientes con este tratamiento (deben hacerse hemogramas de control semanales las primeras 18 semanas de tratamiento y mensuales después[1]. Dado que la utilización de clozapina es la única alternativa existente en casos de resistencia como el de la paciente, se deben llevar a cabo distintas estrategias (farmacológicas y no farmacológicas), para lograr reducir al mínimo los efectos adversos derivados del tratamiento con este antipsicótico.

Debido a que la ganancia de peso relacionada con la clozapina es dosis dependiente[1], en este caso deberíamos monitorizar estrictamente las subidas de dosis y emplear la dosis de clozapina más baja posible, que mantenga a la paciente con un adecuado control de la enfermedad[1]. La asociación a inhibidores del metabolismo de clozapina (fluoxetina) resultaría una opción valida para el aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco[7].

El abuso de algunas sustancias tóxicas como el tabaco compromete la eficacia terapéutica. En nuestra paciente la adicción al tabaco contribuye a un aumento del metabolismo de la clozapina[1] (vía CYP1A2) y como consecuencia se produce la disminución de las concentraciones plasmáticos del fármaco, por lo que requerirá dosis mayores de clozapina, si no se consigue la retirada del tabaco. En nuestra paciente fumadora, el incremento de dosis iría asociado a una mayor ganancia de peso

Otra estrategia a seguir para reducir los efectos adversos del antipsicótico sería una adecuada elección de la medicación concomitante. Algunos autores proponen asociar al tratamiento fármacos que prevengan la ganancia de peso, tales como los antagonistas de histamina-H2 (nizatidina y famotidina), sin embargo, no se trata de una práctica recomendada por las guías clínicas debido a la variabilidad de los resultados y a la experiencia limitada[7].

En un futuro si se produce una falta de respuesta, un aumento de la dosis de su medicación seguido de la combinación con otros fármacos, sería el siguiente escalón terapéutico a seguir, si se produjesen episodios resistentes a clozapina en nuestra paciente[1]. Anticonvulsivantes, antidepresivos o benzodiazepinas, forman parte del arsenal terapéutico disponible para el control de síntomas junto con el antipsicótico[1,7]. Así por ejemplo, recientes estudios parecen indicar que la asociación clozapina-topiramato, podría ser útil en la medida que el topiramato (fármaco antiepiléptico, con cierta acción ansiolítica) parece limitar la ganancia de peso provocada por la clozapina[7]. En el caso de tener que utilizar fármacos antidepresivos para complementar los efectos del antipsicótico en la paciente, sería razonable asociar aquellos con menores efectos metabólicos, por ello se deben descartar los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y algunos inhibidores de la recaptación de serotonina como la paroxetina, y optar por antidepresivos como nefazodona, bupropion o la fluoxetina con menores efectos sobre la ganancia ponderal[7]. A esto hay que añadir el efecto inherente de la fluoxetina para producir perdida de peso[7]. En cuanto a la eficacia de la combinación de antipsicóticos hoy en día su evidencia no está suficientemente demostrada[1].

Las estrategias no farmacológicas realizadas en nuestra paciente (medidas higiénico-dietéticas, actividad física regular) serían adecuadas dados los antecedentes familiares y el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la enfermedad mental

de base hará difícil la adherencia a regímenes dietéticos y otros tratamientos, siendo fundamental la implicación de la paciente y su familia. Por lo tanto nuestro objetivo en este caso, será proporcionar conocimientos adecuados en lo que respecta a una dieta equilibrada (baja en grasas, pobre en sal, rica en frutas y verduras), actividad física (regular y acorde a sus necesidades y preferencias), e información de efectos adversos de los fármacos y su manejo. En todo momento se deberá tener en cuenta el no ser excesivamente restrictivos, para favorecer que se sigan estas pautas (tabla 3).

Como conclusiones podríamos decir que la elección del fármaco debe ser un acto consensuado con el paciente, basado en un análisis riesgo-beneficio, que contemple aspectos como el tipo de trastorno psiquiátrico, los síntomas y signos diana, los antecedentes del paciente sobre la respuesta y tolerancia a fármacos y sus preferencias, así como su grado de cumplimiento, la comorbilidad física o psíquica, las vías de administración de cada fármaco, la necesidad de monitorización especial del fármaco, los efectos adversos que se deriven de su administración y por último el coste y la accesibilidad de cada medicamento.

Debido al riesgo de sufrir efectos metabólicos no deseados en el tratamiento con antipsicóticos atípicos es importante monitorizar a estos pacientes, realizar un análisis individualizado del riesgo de padecer síndrome metabólico, recopilando datos como: antecedentes familiares y personales de trastornos metabólicos, peso, IMC, medida de circunferencia abdominal, TA, glucemia y perfil lipídico en ayunas, para optimizar resultados y reducir al máximo los efectos metabólicos.

Se debe evitar el uso de los antipsicóticos más problemáticos en pacientes con riesgo metabólico. Sin embargo debería relativizarse este principio, cuando los medicamentos alternativos no sean eficaces o produzcan efectos adversos, que provoquen riesgo de patologías más graves y, por lo tanto, impidan su empleo como ocurre en el caso descrito[1,7].

El coste terapéutico de la esquizofrenia es muy elevado debido a que requiere un enfoque multidisciplinar, y necesita de varias técnicas terapéuticas. El tratamiento farmacológico supone sólo un 5% de los costes directos. Los antipsicóticos atípicos, a pesar de que son más caros que los clásicos, resultan ser coste-efectivos, ya que compensan su alto precio con una reducción de la estancia hospitalaria y de los gastos indirectos, al permitir entre otras cosas, la reinserción laboral de algunos pacientes[1].

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado.	– Revisar que todos los antipsicóticos empleados cumplen indicación establecida en ficha técnica y se utilizan según las Guías de Práctica Clínica. – Confirmar que clozapina es la única opción de tratamiento en enfermedad refractaria.	– Proponer antipsicóticos atípicos con mejor perfil de efectos adversos como 1ª opción (aripiprazol, en lugar de olanzapina). – Informar que clozapina es un fármaco de especial control médico. – Facilitar trámites para cumplimiento del protocolo de prescripción e información de clozapina al Servicio de Farmacovigilancia. – Proponer medidas farmacológicas y no farmacológicas para control de efectos metabólicos de clozapina.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad terapia	– Control de la aparición de nuevos episodios agudos de exacerbación de la enfermedad. – Control del peso, TA, colesterol y glucosa en sangre.	– Proponer subida de dosis o asociación de clozapina con anticonvulsivantes, antidepresivos o benzodiazepinas si se objetiva falta de respuesta a clozapina (topiramato + clozapina). – Ajuste de la pauta antihipertensiva según controles periódicos de TA. – Participación en la elaboración de un régimen dietético ajustado al paciente.
Duración del tratamiento	– Adecuada para todas las situaciones, salvo en el episodio de retirada voluntaria de la medicación por el paciente.	– Informar al prescriptor la sospecha de falta de adherencia al tratamiento.
Síntomas no tratados	– Vigilar que el paciente recibe adecuado tratamiento antidepresivo. – Vigilar la aparición de signos de infección (fiebre…)	– Recomendar fluoxetina, bupropion frente a IMAO y antidepresivos tricíclicos. – Diseñar protocolo antibiótico en caso de aparición de infección por neutropenia
Dosis	– Asegurar que los cambios de antipsicótico son graduales. – Ajuste individualizado de la dosis.	– Comprobar la reducción gradual del 1er antipsicótico mientras se introduce el nuevo, existiendo al menos 2 semanas de solapamiento entre los dos antipsicoticos.
Insuficiencia orgánica Función renal Función hepática	– Vigilar signos de insuficiencia renal (aumento de creatinina sérica), en la administración de risperidona. – Vigilar indicios de insuficiencia hepática (alteración de transaminasas hepáticas), en la administración de olanzapina y clozapina.	– Informar al prescriptor, proponiendo un ajuste de dosis de risperidona en caso de insuficiencia renal y de olanzapina y clozapina en caso de insuficiencia hepática.
Interacciones farmacológicas	– Clozapina-fluoxetina: Inhibición del metabolismo de clozapina. – Clozapina-tabaco: Aumento del metabolismo de clozapina. Necesidad de dosis más altas del antipsicótico.	– Información a prescriptor y paciente. – Proponer la asociación fluoxetina-clozapina, para dar dosis más bajas del antipsicótico y minimizar efectos metabólicos de clozapina. – Puesta en marcha de iniciativas de deshabituación tabáquica: (tratamiento con bupropión).
Reacciones adversas reales o potenciales	– Vigilar signos de neutropenia y agranulocitosis con clozapina. – Vigilar subidas de glucosa, colesterol, triglicéridos en sangre y aumentos excesivos de peso.	– Detección precoz con hemogramas semanales las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina, mensuales después. – Informar de la RAM al prescriptor. – Comunicación de la RAM
Administración	– Pauta de administración consensuada con el paciente.	– Informar al alta a paciente y familiares. – Recomendar la administración de fluoxetina por la mañana para evitar insomnio.
Adherencia al tratamiento	– Se objetiva falta de adherencia en una ocasión. – Valorar la flexibilidad del tratamiento para facilitar su cumplimiento	– Técnicas de mejora de adherencia: Ajustar la posológica a los hábitos de vida del paciente y sus preferencias, evitar tratamientos restrictivos. – Técnicas de refuerzo de adherencia con participación de la familia.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Treatment of schizophrenia [clinical practice guidelines]. Can J Psychiatry. 2005; 50(Suppl 1):7S-56S.

2. National Institute for Clinician Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (NICE guidelines online). December 2002. Disponible en: *http://www.nice.org.uk/pdf/CG1NICE-guideline.pdf* [consultado: en 24 de enero de 2007].

3. Fleischhacker WW, Widschwendter CG. Treatment of schizophrenia patients: comparing new-generation antipsychotics to each other. Curr Opin Psychiatry. 2006; 19:128-34.

4. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. J Clin Psychiatry. 2004; 65(2):267-72.

5. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. J Clin Psychiatry. 2004; 65 Suppl18:13-26.

6. Travis MJ, Burns T, Dursun S *et al*. Aripiprazol in schizophrenia: consensus guidelines. J Clin Pract. 2005; 59(4):485-95.

7. Faulkner G, Cohn TA. Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications. Can J Psychiatry. 2006; 51(8):502-11.

Área VII
Enfermedades Endocrinológicas

Manejo del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Mª Esther Julián Ávila.
Coordinador: Andrés Navarro Ruiz.

Hospital General Universitari d'Elx. Elche. Alicante.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 53 años de edad, diagnosticada de cáncer de mama hace 2 años y 3 meses con histología de carcinoma lobulillar infiltrante estadio IV con metástasis hepáticas, óseas y cutáneas. Inmunohistoquímica del tumor: receptores estrogénicos negativos, y receptores de progestágenos positivos para un 5% de las células tumorales. Receptor del oncogen c-erb-B2 negativo. En ese momento la paciente presentaba obesidad (peso 73 kg, talla 1,49 m, IMC 32,8, superficie corporal 1,62 m^2), y dislipemia leve (colesterol total 254 mg/dl, LDL 251 mg/dl). Resto de antecedentes sin interés.

Se decide iniciar tratamiento quimioterápico y la paciente es incluida en el ensayo clínico GEICAM 2001-01 (Estudio fase IV.III de mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada frente observación tras quimioterapia de inducción para cáncer de mama metastásico), correspondiéndole la rama de observación cada 28 días. Como terapia de inducción, la paciente recibió, de acuerdo con el diseño del estudio, adriamicina 75 mg/m^2 vía intravenosa (iv.) cada 21 días durante 3 ciclos, seguido de 3 ciclos de docetaxel 100 mg/m^2 iv. cada 21 días. Como reacciones de toxicidad al tratamiento quimioterápico, la paciente desarrolla alopecia Grado II durante todo el tratamiento de inducción, eritrodistresia palmo-plantar en los primeros dedos de ambas manos tras dos ciclos con adriamicina, y artralgias de Grado II durante tratamiento con docetaxel.

Un año y 6 meses después la paciente ingresa por un episodio agudo de obstrucción de la vía biliar, con náuseas, ictericia y astenia. Se le realiza una resonancia magnética en la que se visualizan signos de progresión hepática y se excluye del ensayo clínico. Parámetros bioquímicos: GGT 938 U/l, GOT 128 U/l, GPT 142 U/l, FA 768 U/l, bilirrubina total 15,56 mg/l. El sodio sérico es de 139 mEq/l. Dos meses después inicia tratamiento paliativo con cisplatino en esquema de fraccionamiento semanal, a dosis de 30 mg/m^2, con una pauta antiemética consistente en granisetron 3 mg iv. día uno de la quimioterapia y dexametasona 10 mg días 1, 2 y 3. En este momento, la superficie corporal es de 1,5 m^2.

Tras tres dosis de cisplatino la paciente presenta náuseas y vómitos Grado II. Como datos bioquímicos, se mantiene elevadas las transaminasas hepáticas y la bilirrubina, por lo que se decide no reiniciar tratamiento quimioterápico hasta resolución del cuadro obstructivo. El valor del sodio sérico en este momento es de 127 mEq/l.

Un mes después la paciente únicamente refiere náuseas ocasionales. En los datos de laboratorio se observa un descenso de la bilirrubina total y de las transaminasas hepáticas, por lo que se reinicia tratamiento con cisplatino 30 mg/m^2 semanal, recibiendo un ciclo más. El valor del sodio sérico en este momento es de 120 mEq/l.

Siete días después de este último ciclo con cisplatino, la paciente acude al Servicio de Urgencias del hospital por presentar náuseas y vómitos incoercibles con intolerancia oral. La paciente refiere, además, somnolencia y mareo sin sensación de giro desde hace aproximadamente diez días.

En la exploración física se observa ictericia cutáneo-mucosa. La paciente está adecuadamente nutrida e hidratada, sin presencia de edemas. Se encuentra afebril, normotensa y eupneica en reposo. Superficie corporal 1,6 m^2. Como hallazgos anormales en la exploración neurológica, la paciente presenta lentitud en las reacciones psíquicas y mentales (bradipsíquia). Exploración complementaria: se realiza una resonancia magnética de cráneo no encontrándose hallazgos patológicos de interés, y una radiografía de tórax en la que se evidencia un derrame pleural derecho. En el análisis bioquímico, los parámetros más significativos fueron: (entre paréntesis intervalos de referencia) sodio 106 mEq/l (135-148), potasio 3 mEq/l (3,5-5,1), Urea 21 mg/dl (17-43), glucosa 119 mg/dl (75-110), GOT 139 U/l (10-34), GPT 228 U/l (10-34), bilirrubina total 3,28 mg/dl (0,3-1,2) y osmolaridad plasmática 228,64 mOsm/l (280-295).

Ante la sospecha de que la paciente hubiera desarrollado un Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH) se inicia tratamiento precoz, y se solicita determinación de la concentración plasmática de ADH y natremia cada 12 h para valorar evolución y respuesta al tratamiento.

Se decide su ingreso en unidad hospitalaria a cargo de Oncología con un diagnóstico inicial principal de **hiponatremia hipotónica severa sintomática.** Como diagnósticos secundarios: cáncer de mama estadio IV (metástasis óseas, hepáticas y cutáneas) en tratamiento paliativo con cisplatino semanal, emesis Grado IV post-quimioterapia, derrame pleural y dislipemia.

El valor de concentración plasmática de ADH mediante radioinmunoanálisis por encima de los valores normales confirma el diagnóstico de SIADH (ADH: 6,2 pg/ml. Intervalo habitual 0-5 pg/ml).

Se instaura tratamiento inmediato consistente en dieta absoluta, solución salina hipertónica al 3% a 42 ml/h, 60 mg de furosemida cada 8 h y metoclopramida 10 mg iv. cada 6 h (tabla 1).

La solución salina hipertónica al 3% se prepara diluyendo 6 ampollas de 10 ml de NaCl 20% en 500 ml de SSF 0,9%, de tal modo que 1.000 ml contienen 564 mEq de sodio.

A las 24 h se produce una notable mejoría de los síntomas neurológicos y de los vómitos, ya que únicamente presenta algún episodio aislado. Se le suspende tratamiento previo y se inicia tratamiento con dieta oral triturada con aporte oral de NaCl 1 g al día, restricción de líquidos, furosemida 40 mg cada 8 h y metoclopramida si vómitos (tabla 1).

Tras varios días la hiponatremia persiste, a pesar de la restricción hídrica, la dieta rica en sodio y el tratamiento con furosemida, por lo que se plantea tratamiento adicional. El farmacéutico del área de Oncología realiza una consulta al Centro de Información de Medicamentos presentando el caso y solicitando tratamiento con demeclociclina. Debido a que este fármaco

no está disponible en Europa ni puede conseguirse como medicación extranjera, y teniendo en cuenta que la paciente presenta un cierto grado de insuficiencia hepática, tras una revisión de la bibliografía[1,3,4] se plantea tratamiento con urea. Tras autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para el tratamiento con urea oral del SIADH refractario mediante Uso compasivo, se comenzó tratamiento con 20 g al día (0,3 g por kg de peso) disuelto en agua, ya que es muy soluble en este medio (tabla 1). La urea se pesaba y reenvasaba en dosis unitarias en la Sección de Farmacotécnia del Servicio de Farmacia, dispensándose de modo individualizado.

Las cifras de sodio sérico se normalizaron a los pocos días, manteniéndose hasta el final del seguimiento (tabla 1).

TRATAMIENTO	DÍA 1	DÍA 1 8 PM.	DÍA 2 8 AM.	DÍA 2 8 PM.	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 10	DÍA 14	DÍA 17	DÍA 23 ALTA
Dieta absoluta												
Dieta oral triturada												
Dieta baja en grasas										con alto contenido en sodio		
Restricción hídrica												
Solución salina 3%	42 ml/h											
NaCl vía oral (vo.)			1 g c/24 h									
Metoclopramida iv.	10 mg/6 h		si vómitos									
Furosemida	60 mg/8 h iv.		40 mg c/24 h iv.									
Omeprazol vo.										20 mg/24 h en ayunas		
Urea vo.										20 g/24 h en la comida principal		
Cisplatino										30 mg/m^2 semanal		
Aprepitant										125 mg día 1 (QT) 80 mg días 2 y 3		
ANALÍTICA												
Sodio (mEq/ml) (138-145)	106	122	110	107	115	111	116	111	118	111	125	136
ADH (pg/ml) (0-5)	6,2											

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y monitorización farmacológica *(continúa en la página siguiente)*.

TRATAMIENTO	DÍA 29	DÍA 105	DÍA 124	DÍA 153	DÍA 174	DÍA 182
Dieta absoluta						
Dieta oral triturada						
Dieta baja en grasas	con alto contenido en sodio					
Restricción hídrica						
Solución salina 3%						
NaCl oral						
Metoclopramida iv.						
Furosemida						
Omeprazol vo.	20 mg c/24 h en ayunas					
Urea vo.	20 g c/24 h en la comida principal					
Cisplatino	30 mg/m^2 semanal					
Aprepitant	125 mg día 1 (QT) 80 mg días 2 y 3					
ANALÍTICA						
Sodio (mEq/ml) (138-145)	137	139	141	136	135	137
ADH (pg/ml) (0-5)						

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica y monitorización farmacológica *(continuación).*

Durante todo el ingreso hospitalario la paciente permaneció estable hemodinámicamente y se reinició tratamiento con cisplatino 30 mg/m^2 semanal, recibiendo 2 ciclos.

A los 23 días del ingreso, tras normalización de las cifras de sodio sérico, recibió el alta hospitalaria, con el siguiente tratamiento: omeprazol 20 mg al día en ayunas, urea 20 g en la comida principal, cisplatino semanal y dieta baja en grasas y rica en sodio.

La dispensación de urea se realiza a través de la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE), ya que se trata de una medicación en uso compasivo, citando a la paciente cada 25 días aproximadamente.

2. DISCUSIÓN

La paciente ingresa con diagnóstico de hiponatremia hipotónica severa sintomática. La hiponatremia se define como una concentración de sodio en suero inferior a 135 mEq/l, y se produce por dos mecanismos con frecuencia combinados: pérdida de sodio y ganancia neta de agua con sodio normal.

Cuando se detecta una hiponatremia se debe comprobar osmolaridad e iones en orina, y osmolaridad en plasma (OP), lo que nos permitirá diferenciar entre hiponatremia falsa (OP normal o aumentada) e hiponatremia verdadera o hipotónica (OP disminuida). La OP puede calcularse con la siguiente fórmula:

$$OP = 2\,(Na^+ + K^+) + Glucosa/18 + Urea/5{,}2$$

La paciente presentaba una OP en el momento del ingreso de 228,64 mOsm/l, muy por debajo del intervalo de normalidad. No se le solicitaron iones ni osmolaridad en orina. Se considera que la prevalencia de SIADH paraneoplásico es de un 2%[1].

El tratamiento de la hiponatremia depende del grado y tiempo en el que se ha desarrollado, síntomas, del estado del equilibrio hídrico y de la enfermedad subyacente. El objetivo es mantener al paciente asintomático, con una concentración sérica de sodio entre 120-130 mEq/l.[2]

Cuando la hiponatremia se desarrolla gradualmente o ha estado presente durante varios días, clínicamente se habla de hiponatremia crónica que puede ser asintomática o asociarse con vómitos, náuseas, anorexia, íleo paralítico, trastornos musculares o debilidad y debe corregirse la causa siempre que sea posible. Recordando la historia clínica de la paciente, presentaba valores de sodio sérico por debajo de 130 mEq/l desde al menos un mes previo al ingreso.

Se habla de hiponatremia aguda cuando su instauración es en menos de 48 h. En este caso pero también con natremia menor de 115 mEq/l, aparecen cefaleas, convulsiones, hiporreflexia, déficits focales, parálisis pseudobulbar, depresión respiratoria, coma y muerte. La paciente presentaba un valor de sodio sérico al ingreso de 106 mEq/l. En la hiponatremia aguda y/o sintomática es urgente aumentar el sodio sérico, estabilizándolo entre 120-125 mEq/l. Para ello, se calcula el déficit de sodio:

$$\text{déficit de } Na^+ = 0{,}6 \times \text{peso (kg)} \times (Na^+ \text{ deseado} - Na^+ \text{ actual})$$

La cantidad obtenida se administra mediante solución salina hipertónica al 3 % junto con furosemida iv. a dosis de 1 mg/kg cada 6-8 h. En nuestro caso, se calculó un déficit de sodio de 504 mEq. La evidencia científica recomienda administrar la mitad del sodio calculado (250 mEq) las 12 primeras horas con controles analíticos seriados, y el resto durante las siguientes 24-36 h. En este caso, el tratamiento de la hiponatremia aguda consistió en 1.000 ml de solución salina hipertónica al 3% a 42 ml/h (564 mEq sodio en 24 h) y 60 mg (o 0,85 mg/kg) de furosemida cada 8 h, por lo que se ajusta bastante al tratamiento recomendado en la literatura. La natremia se aumentará lentamente, 1-2 mEq/l por hora, de manera que no se incrementará nunca más de 12-15 mEq en 24 h por riesgo de mielinolisis pontina central o desmielinización osmótica, un síndrome neurológico asociado con una corrección demasiado rápida de la hiponatremia sintomática (aunque hay cierta controversia al respecto por parte de algunos autores)[2]. El tratamiento se debe suspender en cuanto desaparezca la sintomatología, independientemente de las cifras de sodio sérico. Es por ello que a la paciente se le suspendió el tratamiento iv. tras mejoría de los síntomas, a pesar de tener una natremia de 122 mEq/l.

Si se trata de una hiponatremia hipotónica o verdadera como la de nuestro caso, se deberá valorar el estado del volumen extracelular (VEC) mediante tensión arterial, presión venosa central, turgencia cutánea, perfusión tisular, urea y creatinina y valor de sodio en orina con el fin de determinar la causa. Cuando el VEC es normal o ligeramente aumentado se trata de hiponatremia euvolémica (sin edemas) y el proceso mediante el cual se genera es probablemente un SIADH. En la exploración física, la paciente estaba normotensa y no presentaba edemas.

El SIADH se define por la presencia de hiponatremia con natriuresis elevada (Na^+ orina >20 mEq/l), con disminución de la osmolaridad plasmática y aumento de la urinaria, en pacientes con función renal, suprarrenal y tiroidea normales, y en ausencia de edemas e hipertensión. El SIADH implica una secreción persistente de ADH o de un péptido *vasopresin-like*.

El tratamiento de la hiponatremia euvolémica debida a un SIADH consiste en restringir la ingesta de líquidos a 500-700 ml al día, tratando la causa primaria siempre que sea posible. Si no fuera suficiente, se mantendrá una dieta rica en sodio y se añadirá furosemida, o como tratamiento alternativo, fármacos que inhiben la acción renal de la ADH, como demeclociclina o el carbonato de litio. En el caso de utilizar demeclociclina se hubiera requerido un ajuste de dosis por insuficiencia hepática, como sería el caso de la paciente, ya que se ha descrito nefrotoxicidad en pacientes con cardio o hepatopatías; y en cuanto al litio, es poco utilizado en el tratamiento del SIADH por presentar un margen terapéutico estrecho, con elevado riesgo toxicidad hepática y renal.

Al no disponer de demeclociclina ni de una terapia alternativa adecuada (tabla 2), se realiza una revisión bibliográfica, encontrando varios estudios que demuestran la eficacia de la urea en el tratamiento del SIADH refractario. También se obtiene información a cerca de nuevos fármacos antagonistas de los recetores de ADH como el conivaptan, aunque no se encuentran estudios que demuestren su eficacia a largo plazo[5]. Se decide finalmente solicitar el uso compasivo para iniciar tratamiento con urea vo., ya que está disponible y hay evidencia de que produce un rápido control de la hiponatremia que se mantiene a largo plazo, sin necesidad de restringir la ingesta hídrica[1].

La explicación del efecto es porque la urea, tras su administración exógena, posee un efecto antinatriurético, teniendo además la ventaja de que a dosis altas (30-60 g al día) se comporta como un diurético osmótico aumentando la excreción de agua libre.

La urea se absorbe rápidamente en el tubo digestivo causando irritación gastrointestinal; es por ello que se asoció con un inhibidor de la bomba de protones como tratamiento profiláctico, junto con la recomendación de que tome la dosis disuelta en agua o zumo de frutas en la comida principal del día.

En cuanto a las causas que pudieron precipitar el SIADH en la paciente, se ha asociado el SIADH con el tratamiento con algunos fármacos citotóxicos como los alcaloides de la vinca, ciclofosfamida, cisplatino, melfalán y docetaxel. La paciente, tras progresión hepática de la enfermedad comenzó tratamiento con cisplatino, recibiendo 4 ciclos antes de que se desarrollara el evento.

A lo largo de todo el tratamiento, se observa un descenso mantenido de la concentración de sodio a partir de la primera dosis de cisplatino, remontando levemente en el periodo de suspensión del tratamiento por efectos adversos.

Ante la sospecha de que la paciente hubiera podido desarrollar un Problema Relacionado con la Medicación (PRM) se decide realizar un análisis de relación de causalidad entre cisplatino y SIADH. Para el análisis se utilizó el algoritmo de Naranjo. Tras la aplicación de este, la puntuación obtenida fue de 7 puntos en una escala de 1 a 13, permitió clasificar la relación de causalidad entre cisplatino y SIADH como PROBABLE.

Revisando otras posibles causas, la ADH también puede secretarse vía ectópica a partir de diversos tumores malignos, más frecuentemente a partir de un carcinoma pulmonar de células pequeñas (15%) y cáncer de cabeza y cuello (3%), aunque también se ha descrito SIADH paraneoplásico en otras neoplasias como la de mama[1]. Si fuera ésta la causa del SIADH en la paciente, deberá mantener el tratamiento con urea hasta una respuesta completa de la enfermedad y normalización de las cifras de ADH. En principio no parece tratarse de la causa principal, ya que durante el primer ciclo quimioterápico la paciente presentaba un valor de sodio sérico dentro de la normalidad.

Además de cisplatino y el SIADH paraneoplásico, podrían haber existido en la paciente otros factores estimulantes de la secreción de ADH como las náuseas. Los estímulos eméticos son extremadamente potentes, provocando aumentos inmediatos de 50 a 100 veces la concentración plasmática de ADH, incluso cuando las náuseas son transitorias y no se asocian a vómitos. En el momento del ingreso la paciente presentaba emesis Grado IV postquimioterapia (más de 6 episodios al día con consecuencias potencialmente mortales), aunque tanto la hiponatremia como el cuadro obstructivo pudieron influir en la presencia de vómitos.

Es posible que los vómitos potenciaran los síntomas de un SIADH causado, probablemente, por el tratamiento con cisplatino. Por tanto, la paciente deberá mantener el tratamiento con urea y una dieta rica en sodio mientras reciba tratamiento con cisplatino y hasta una normalización de las cifras de ADH, manteniendo un adecuado control de efectos adversos postquimioterapia.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	FÁRMACO	PLAN
Selección de tratamiento	Revisión de indicaciones y adecuación a ficha técnica. Detección de PRM.	Demeclociclina	No disponible como medicación extranjera. Fármaco no recomendado en insuficiencia hepática. Búsqueda en la literatura científica de terapia alternativa. Recomendación de urea vo. al facultativo responsable.
		Urea	Detección de un PRM de indicación causado por un EM de necesidad de tratamiento adicional por indicación no tratada. Tramitación de Uso Compasivo.
		Cisplatino	Validación de la prescripción. Detección de PRM de indicación por necesidad de tratamiento profiláctico antiemético.
Efectividad de la terapia	Control de emesis.	Dexametasona Granisetron Aprepitant	Propuesta de terapia antiemética más efectiva para ciclos de cisplatino durante ingreso en base a la bibliografía y del control anterior de emesis. Informar al médico. Control de emesis.
	Control de natremia.	Urea	Dispensación individualizada a través de la U.F.P.E. Mediante entrevista personal se le explica cómo tomar la dosis para una mayor efectividad.
Duración del tratamiento	Evaluación de la duración del tratamiento.	Urea	Búsqueda de evidencia científica. Ante la dificultad de suspender el tratamiento con cisplatino (causa primaria) por la situación clínica de la paciente, el tratamiento se mantiene mientras se mantenga ADH elevada. Control de natremia y ADH. Informar al prescriptor.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	FÁRMACO	PLAN
Dosis	Detección errores de dosificación.	Urea	Búsqueda de evidencia científica: 0,3 g/kg/día. Informar al prescriptor.
		Pauta antiemética	Comprobar prescripción. Debe ser adecuada en base al esquema quimioterápico y control de emesis. Informar al médico.
		S.S. hipertónica	Validar prescripción. Comprobar velocidad administración.
Interacciones	Revisar existencia de interacciones clínicamente significativas. Detección de PRM.	Cisplatino	Comprobar relación de causalidad: PROBABLE. Detección de PRM real de seguridad, causado por EM de interacción con fármaco. Informar al médico. Ante la dificultad de suspender el tratamiento con cisplatino, se recomienda un tratamiento adecuado para el SIADH de acuerdo con la situación clínica de la paciente y de las terapias disponibles.
Reacciones adversas	Detección de RAM reales o potenciales. Detección precoz de PRM de seguridad.	Cisplatino	Detección de un PRM de seguridad por RAM (emesis): cambio de pauta antiemética. Prevención de nefrotoxicidad: infusión de cisplatino según protocolo validado por Farmacéutico del área de Farmacia oncológica. Control de diuresis.
		Urea	Dispensación periódica a través de la U.F.P.E. Detección precoz de RAM e informar al médico. Prevención de irritación gástrica. Informar al médico de la necesidad de añadir un protector gástrico.
		S.S. hipertónica	Validar prescripción. Comprobar velocidad de infusión para evitar corrección demasiado rápida de hiponatremia. Control del sodio sérico.
Administración	Prevención de problemas derivados de la infusión.	Cisplatino	Farmacéutico del área de Farmacia Oncológica. Protocolos de administración y de extravasación.
		SS hipertónica	Información a personal enfermería.
	Adaptación de dosis para asegurar correcta administración.	Urea	Pesar y reenvasar en dosis unitarias en Área de Farmacotécnia para su dispensación individualizada. Dispensación periódica a través de la U.F.P.E. Se le explica posología. Detección de dificultades y errores en la administración.
Adherencia al tratamiento	Prevención y detección precoz de PRM de adherencia.	Urea	Información al alta del paciente. Dispensación periódica, permitiendo detectar mediante entrevista personal posible incumplimiento por falta de adherencia a recomendaciones o por falta de comprensión.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Callejas JL, Vallejo I, Palmero C *et al.* Tratamiento del síndrome de hormona antidiurética con urea. Med Clin. 2002; 118(15):599.

2. Huda MS, Boyd A, Skagen K *et al.* Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. Postgrad Med J. 2006; 82(965):216-19.

3. Baylis PH. The syndrome of innappropiate antidiuretic hormone secretion. Int J Biochem Cell Biol. 2003; 35(11): 1495-9.

4. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. Am J Med Sci. 2003; 326(1):25-30.

5. Decaux G. Long-term treatment of patients with inappropriate secretion of antidiuretic hormone by the vasopressin receptor antagonist conivaptan, urea, or furosemide. Am J of Med. 2001; 110(7):582-84.

6. Climente M, Jiménez NV. Manual para la atención farmacéutica. 2ª edición. Valencia: AFAHPE editores; 2005.

Diabetes tipo 2 en paciente anciano con EPOC y artritis

Joana González Arnaiz.
Coordinadora: María Encarnación Carrasco del Amo.

Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 78 años que acude al servicio de urgencias por edema en extremidades inferiores de varios días de evolución y sensación de oliguria.

El paciente refiere que además del "hinchazón" de las piernas percibe que a pesar de mantener la misma ingesta de líquidos que en días anteriores el número y la cantidad de las micciones es inferior. Además, insiste en que en estas dos últimas semanas por mayor dolores de la artritis ha aumentado la dosis diaria de ibuprofeno (hasta 4 sobres diarios de 600 mg cada uno (2.400 mg/día).

En la exploración física se aprecia una marcada obesidad (1,70 de altura y 120 kg; IMC: 41,5 kg/m^2) y el paciente refiere llevar una vida muy sedentaria. Existen edemas en ambas extremidades inferiores y una presión arterial ligeramente elevada (160/90 mmHg).

Antecedentes e historia farmacoterapéutica

Paciente sin alergias conocidas, cuyo padre y madre han fallecido de infarto de miocardio y cáncer de colon, respectivamente. Es el mayor de tres hermanos, que viven sanos, excepto un hermano que padece esclerosis múltiple desde los 27 años. A modo de resumen se presenta la historia farmacoterapéutica en la tabla 1.

Juicio clínico y evolución

Ante la sospecha de una posible alteración de la función renal se realizan pruebas de laboratorio urgentes, hallándose unos valores de creatinina sérica de 2,4 mg/dl ligera hiperkalemia e hiponatremia.

El sedimento urinario no aporta más datos de interés.

Tras evaluar estos resultados se decide tratar al paciente con furosemida, consiguiendo normalizar la función renal y se retiran todos los antidiabéticos orales, realizándose una estrecha monitorización de la glucemia capilar, requiriendo varias administraciones de insulina regular y NPH, con la intención de realizar estudio completo de la farmacoterapia y educación al paciente en diversas medidas no farmacológicas, para tratar de reducir la administración de medicamentos antidiabéticos orales.

Transcurridos diez días el paciente es dado de alta, con el mismo tratamiento para su artritis y EPOC y además con metformina (en desayuno, comida y cena) y simvastatina 40 mg (por la noche). Es remitido a su médico de atención primaria para que en un futuro realice todas las modificaciones que crea oportunas.

TRATAMIENTO DOMICILIARIO			
DIAGNÓSTICO	FECHA	FÁRMACOS	TIEMPO DE TRATAMIENTO
EPOC	Hace 5 años	Tiotropio Formoterol/fluticasona	2 años 5 años
ARTRITIS REUMATOIDE	Hace 10 años	Ibuprofeno: 1.200-1.800 mg/día Omeprazol: 20 mg/día	10 años 10 años
DIABETES MELLITUS TIPO II	Hace 4 años	Metformina: 3 comp/día Rosiglitazona: 4 mg/día Rosiglitazona: 8 mg/día (aumento dosis hace 1 semana)	4 años 7 semanas 1 semana
HIPERCOLESTEROLEMIA	Hace 3 años	Simvastatina: 10 mg/día	1 año

MODIFICACIONES REALIZADAS EN EL TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO		
FÁRMACOS	DÍA DE INICIO	DÍA FIN
FUROSEMIDA	Día 0	Día 8 (normalizacion función renal)
METFORMINA ROSIGLITAZONA	Tratamiento domiciliario	Día 0
INSULINA REGULAR INSULINA NPH	Día 0	Día 7
METFORMINA	Día 7	
SIMVASTATINA 10 mg/día	Tratamiento domiciliario Durante el ingreso: aumento de dosis (40 mg/día)	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

La *diabetes mellitus* (DM) en el anciano[1] es un problema de gran transcendencia sanitaria, de alta prevalencia, que puede ocasionar dificultades en el diagnóstico y el tratamiento y caracterizada por la frecuente presencia de complicaciones.

Nuestro paciente ingresó con claros síntomas de alteración hidroelectrolítica, produciéndole retención de líquido y edemas en ambas extremidades inferiores, así como alteraciones en la función renal.

El equipo médico instauró tratamiento diurético y retiró los antidiabéticos orales, el paciente recibió insulina para ser estrechamente monitorizado y para investigar la posibilidad de que los antidiabéticos podrían estar causándole las alteraciones hidroelectrolíticas.

Finalmente, tras 8 días de ingreso hospitalario se logró normalizar su función renal, desaparecieron los edemas y se reinstauró la terapia antidiabética oral.

El tratamiento domiciliario que el paciente recibía puede ser cuestionado:

– Metformina: es el medicamento de primera elección en pacientes que presentan un IMC superior a 25 kg/m^2, ya que la metformina disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad de los tejidos a la insulina, importante en este tipo de pacientes que poseen una elevada insulinorresistencia.

En caso de no conseguir un control adecuado de la glucemia debe asociarse un insulin-secretagogo, no siendo recomendable la prescripción en los ancianos de sulfonilureas muy potentes o de larga duración debido al riesgo de hipoglucemia. Se recomienda indicar sulfonilureas de mediana potencia y vida media más corta (ejemplo: glicazida, glipizida, gliquidona)

En este caso, el médico de atención primaria optó por añadir una glitazona.

– Rosiglitazona: es considerada de segunda o tercera línea[2], cuando existe intolerancia a la combinación de metformina y sulfonilureas o en combinación con ambas cuando no se consigue controlar la glucemia.

Aún continúa sin estar bien determinado su beneficio-riesgo y debe reservarse para los casos resistentes a los tratamientos de primera elección. En la última semana el paciente debido a un mayor dolor articular aumentó su dosis habitual de ibuprofeno y a su vez el médico de atención primaria duplicó la dosis de rosiglitazona, con lo que el paciente sufrió una retención de líquido y edemas derivados de la interacción[3] entre ambos medicamentos.

Hay que tener en cuenta que el paciente diabético y más aún si es anciano, debe ser estrechamente monitorizado tras un cambio en su tratamiento, contemplando las posibles interacciones entre los fármacos y vigilando sus funciones orgánicas (renales y hepáticas) que son más susceptibles de alteraciones en este tipo de pacientes.

Este paciente sufre una serie de patologías concomitantes que pueden derivar en diversas complicaciones si no se realiza un estrecho seguimiento:

1) EPOC: el paciente toma de forma crónica tratamiento inhalado (inh.) con corticoides, que apenas alteran la glucemia. En caso de reagudización puede requerir corticoterapia sistémica y por ello debe realizarse un estrecho control de la glucemia, ya que los corticoides pueden elevarla de forma considerable, llegando en muchos casos a requerir insulinización de forma transitoria.

2) ARTRITIS: de forma crónica el paciente toma AINEs (ibuprofeno), los cuales pueden interaccionar[3] con rosiglitazona produciendo una mayor retención de sodio, aumentando el riesgo de edemas.

3) OBESIDAD: se le calculó un IMC de 45 kg/m^2.

La asociación de la obesidad abdominal, hipertensión arterial, DM tipo 2 y dislipemia conlleva a un aumento del riesgo cardiovascular y se engloba en el llamado síndrome plurimetabólico[4].

La pérdida de peso en el diabético tipo 2 se asocia con un incremento de la esperanza de vida, una mejora de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y dislipemia) y del control glucémico.

En este caso, el paciente lleva una vida muy sedentaria y debe ser educado para aumentar su actividad física, dentro de sus posibilidades, realizando pérdidas de peso individualizadas y moderadas, suficientes para tener trascendencia en la mejora de la morbi-mortalidad.

4) DISLIPEMIA: el paciente presentaba un c-LDL de 200 mg/dl.

La dislipemia afecta al 48-54% de los pacientes con DM tipo 2. Las principales alteraciones consisten en aumento de triglicéridos, lipoproteínas VLDL y LDL y reducción de HDL.

La DM es un factor de riesgo importante para la arteriosclerosis y junto con otros factores de riesgo que se asocian en los pacientes diabéticos se explica que la macroangiopatía sea la principal causa de muerte de estos pacientes (más del 65% del total).

El plan de atención farmacéutica puede observarse en la tabla 2.

El primer paso para el tratamiento debe ser un cambio en el estilo de vida:

- Alimentación[5]: evitar las grasas saturadas y el alcohol y en caso de obesidad la dieta debe ser hipocalórica.

- Ejercicio: incrementa las HDL-2.

- Cese del hábito tabáquico: el tabaco disminuye la HDL.

En la prevención primaria (pacientes con patron lipídico anormal con riesgo cardiovascular sin historia de enfermedad cardiovascular) se recomienda iniciar el tratamiento con una estatina[6] cuando no se consigue el control mediante el tratamiento dietético a pesar de que únicamente se haya demostrado su capacidad para disminuir la reincidencia en episodios coronarios en pacientes que ya han sufrido infarto agudo de miocardio, pero todavía no se dispone de estudios concluyentes de prevención primaria en diabéticos.

No existe evidencia suficiente como para recomendar la prevención primaria cardiovascular con estatinas , ya que el único ensayo[7] con diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratado con simvastatina a 40 mg/día siendo el seguimiento de 5 años, obtuvo unos resultados que sugieren que el tratamiento con estatinas es probablemente beneficioso en la mayoría de personas diabéticas que tienen un riesgo significativo de enfermedad coronaria, independientemente de los niveles iniciales de LDL y de si tenían o no enfermedad cardiovascular previa.

No debe generalizarse, y por ello, los pacientes diabéticos se beneficiarán del tratamiento con estatinas en función de su riesgo cardiovascular, el cual debe medirse con las tablas adecuadas, y en función de éste, comenzar el tratamiento.

Las resinas se consideran un tratamiento alternativo si no se consigue la reducción de los valores de LDL con dosis altas de estatinas.

Si no se consigue un buen control, estaría justificada la asociación de varios fármacos.

En este caso, el paciente estaba recibiendo tratamiento con 10 mg de simvastatina desde hace un año.

Podría cuestionarse la dosis empleada ya que resulta inferior a las dosis empleadas en los ensayos clínicos y que evidentemente resultan insuficientes para nuestro paciente, debido a sus valores de c-LDL registrados en el momento del ingreso.

ASPECTOS EVALUADOS	ANÁLISIS	PLAN
Tratamiento domiciliario.	Revisión de las medidas farmacológicas e higiénico-dietéticas. – Revisión de la dosis y tipo de estatina empleada en base a la evidencia científica.	Educación al paciente y recomendar al prescriptor el aumento de dosis de simvastatina.
Dosis: – Revisión de la dosis en pacientes ancianos.	Detectar posibles errores en la prescripción.	Informar al prescriptor sobre la dosis correcta de rosiglitazona y metformina.
Insuficiencia renal	Seguimiento de los valores de creatinina (en este caso elevados).	Informar al prescriptor sobre la necesidad de ajustar la dosis de los antidiabéticos.
Interacciones farmacológicas	Revisión de las interacciones clínicamente significativas.	Informar al prescriptor sobre la posible interacción entre rosiglitazona y AINEs.
Adherencia al tratamiento	Contemplar los hábitos higiénico-dietéticos y farmacológicos.	Información al alta del paciente.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

El paciente diabético posee múltiples factores de riesgo para sufrir complicaciones derivadas de un mal control de su glucemia, por ello es importante que reciba la suficiente información y adiestramiento para responsabilizarse de su enfermedad y favorecer su autonomía. Esta educación es especialmente importante[8] en el anciano y se ha comprobado que es la base para un correcto tratamiento y la medida terapéutica de mayor impacto en la reducción de comas diabéticos, amputaciones y días de hospitalización, debiendo implicarse todos los profesionales que formen parte del equipo asistencial del paciente.

Es de enorme importancia tener en cuenta las limitaciones físicas y psíquicas que presentan los ancianos para establecer una correcta comunicación entre el sanitario y el paciente, principio básico para cualquier intento de educación para la salud o de entrevista motivacional en estas personas.

En la persona mayor reviste aún más importancia contar con la colaboración de la familia y, en caso de estar impedido, con sus cuidadores habituales para conseguir una expectativa de éxito en los cambios a introducir. Por ello es imprescindible contar con la asistencia de la familia y negociar con ella para obtener resultados favorables.

La información que se proporcione va a depender de la calidad y expectativas de vida de cada paciente.

En términos generales los contenidos de cualquier programa de educación diabetológica deben ser[9]:

* Conocimientos generales sobre la diabetes (qué es la diabetes, síntomas, etc.).
* Nociones sobre la dieta y el ejercicio recomendables.
* Información sobre el tratamiento farmacológico y técnicas de inyección y autoanálisis en caso necesario.
* Complicaciones agudas (reconocimientos de hipoglucemia y descompensaciones hiperglucémicas).
* Situaciones intercurrentes: cómo actuar.
* Normas de higiene de piel, boca y cuidados de pies.

Es aquí donde el farmacéutico debe aportar sus conocimientos respecto a los medicamentos que el paciente debe tomar en casa, empleando un lenguaje sencillo para que el anciano, o en su caso el cuidador de éste, comprenda la importancia del control de la glucemia, y esta información se apoyará con información escrita y esquemas para un mejor comprensión para la toma correcta de los medicamento prescritos por el médico.

Los efectos de esta educación disminuyen con el tiempo y por ello deben realizarse evaluaciones y refuerzos periódicos. Las guías actuales[10] proponen realizar al menos tres visitas en las que se repasarán y evaluarán los aspectos relacionados con el autocontrol, el tratamiento y el cuidado de los pies.

Además, el farmacéutico como parte integrante del equipo multidisciplinar que atiende el paciente es el mayor conocedor de los medicamentos y puede orientar al médico en la toma de decisiones para la elección del medicamento más adecuado para cada paciente, el medicamento más coste-efectivo y el que menos problemas por interacciones con los demás tratamientos concomitantes va a producir.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Manzarbeitia J, Guillén F. *Diabetes mellitus* en el anciano. Revisión y actualización en Geriatría. Medicine. 2003; 8(109): 5834-40.

2. Osakidetza. Servicio vasco de salud. Glitazonas, ¿qué lugar ocupan en el tratamiento de la *Diabetes mellitus* tipo 2?. INFAC. 2006; 14(3):11-4.

3. Ficha técnica de Avandia®.

4. Costa B, Cabré JJ, Martín F. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. Aten Primaria. 2003; 31(7): 436-45.

5. Pérez M, Ruano A. La alimentación de los ancianos diabéticos. Offarm. 2004; 23(1):80-6.

6. Pintó X, Meco JF. Tratamiento de la dislipemia diabética con fármacos hipolipemiantes. Nuevos conceptos. Clin Invest Arterioscl. 2004; 16:160-9.

7. Collins R, Armitage J, Parish S *et al*. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361(9374):2005-16.

8. Haffner SM. American Diabetes Association: Position Statement: Dyslipidemia Management in Adults with Diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(Suppl 1):S68-71.

9. Lozano JA. *Diabetes mellitus*: tipos, autocontrol, alimentación y tratamiento. Offarm. 2006; 25(10):66-78.

10. Manual Terapéutico del Anciano. Gerencia de Atención Primaria de Toledo. 1ª edición. Mayo 2002.

Área VIII
Enfermedades Reumatológicas y relacionadas

Artritis reumatoide

Camila Valls Montal y Mónica Ponsiremas Moreno.
Coordinadora: Isabel Castro.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes de la paciente

Paciente de 72 años de edad, que en un principio fue diagnosticada de polimialgias que fueron tratadas con hidrocortisona endovenosa semanal. Al no revertir el cuadro de polimialgias se amplió el estudio diagnosticando a la paciente de artritis reumatoide. Inició tratamiento con metotrexato que se suspendió despues de un año de tratamiento por intolerancia gástrica.

En el mes 0 se inició tratamiento con etanercept 25 mg vía subcutánea (sc.) dos veces por semana que se suspendió tras 4 meses de tratamiento por falta de respuesta.

Motivo de consulta

La paciente, diagnosticada de una artritis reumatoide de 2 años de evolución, presenta un estado avanzado de la enfermedad con una elevada discapacidad de movimientos que le obliga a utilizar silla de ruedas, motivo por el cual acude a consulta a nuestro hospital.

Cuando la paciente acude a visitarse presenta afectación en varias articulaciones (manos pies, codo, rodillas y hombro), con un *Disease Activity Score* (DAS)-28 de 4,5 (con 4 articulaciones dolorosas y 3 tumefactas).

Ante el fracaso de etanercept se decide iniciar tratamiento con infliximab vía intravenosa (iv.) a dosis de 180 mg al mes.

Las tres primeras infusiones de infliximab fueron bien toleradas, sin embargo durante la 4ª infusión la paciente experimentó enrojecimiento facial, ansiedad, dolor lumbar y náuseas, que remitieron tras la administración de sueroterapia, difenhidramina 50 mg iv., hidrocortisona 100 mg iv. y metoclopramida 10 mg iv.

Durante la siguiente infusión, a pesar de haber recibido premedicación con difenhidramina 50 mg iv., a los pocos minutos de iniciada la infusión, la paciente volvió a presentar hiperemia facial, dísnea, dolor lumbar y náuseas que remitieron con la administración de hidrocortisona 100 mg iv. y metoclopramida 10 mg iv.

Debido a esta reacción alérgica a infliximab se decidió iniciar tratamiento con adalimumab 40 mg cada 2 semanas. Así mismo se prescri-

bió leflunomida 20 mg/24 h, prednisona 2,5 mg/24 h y omeprazol 20 mg/24 h.

Dependiendo de la evolución de la paciente se planteará la administración de adalimumab semanal en lugar de cada 2 semanas o el cambio de tratamiento a rituximab.

Principales pruebas de evolución de la enfermedad

En la tabla 1 se describen los resultados de las principales pruebas realizadas a la paciente en relación con la evolución de su enfermedad.

Historia farmacoterapéutica

En la tabla 2 se describe la historia farmacoterapéutica de la paciente.

Evolución clínica

Actualmente la paciente está tratada con Adalimumab con buena respuesta terapéutica hasta el momento (1,5 años). Como tratamiento coayuvante en la actualidad lleva: leflunomida 20 mg/24 h, prednisona 2,5 mg/24 h y omeprazol 20 mg/24 h. Como analgésico recibe celecoxib 200 mg/24 h de forma esporádica que alterna con paracetamol.

La paciente refiere tener problemas de sequedad de mucosas por lo que se le recomienda: aplicación de saliva artificial para la sequedad de boca y gel de baño para pieles sensibles y buena hidratación para la sequedad de piel.

PARÁMETRO (valores normales)	Mes 0	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 7	Mes 9	Mes 12	Mes 14	Mes 18	Mes 21	Mes 23	Mes 27	Mes 28
PCR (<5 mg/l)	1,2	37,5	14,7	47,2	19,3	16,5	6,2	3,0	3,4	10,2	2,9	2,0	1,5
FR (<20 UI/ml)	—	35,8	—	88,1	56,3	104	92,2	62,9	36,3	59,4	53,2	<20	34,7
VSG (1-15 mm 1h)	14	64	47	54	32	35	47	26	21	26	27	36	34
Ig G (723-1685 mg/100 ml)	N	N	N	N	N	—	N	N	—	N	—	N	—
Ig A (69-382 mg/100 ml)	N	N	—	N	N	—	439,0	429,0	—	455,0	—	N	—
Ig M (40-230 mg/100 ml)	N	272,0	—	N	233,0	—	300,0	305,0	—-	328,0	—	N	—
ANA patrón moteado (<1/40)	1/40	1/80	—	1/40	1/320	>1/320	>1/320	>1/320	1/160	>1/320	>1/320	—	>1/320
ANA patrón homogéneo (<1/40)	1/320	>1/320	—	>1/320	>1/320	>1/320	1/320	1/320	1/320	>1/320	1/80	—	1/320

Tabla 1. Pruebas de evolución de la enfermedad

FÁRMACO	FECHA INICIO	FECHA FIN	OBSERVACIONES
Metotrexato 10 mg/semanal vía oral (vo.)	Año 2	Año 1	Se supende por diarreas.
Etanercept 25 mg 2 veces/semana sc.	Mes 0	Mes 4	Se suspende por falta de respuesta.
Infliximab 180 mg a las 0,2 y 6 semanas iv.	Mes 4	Mes 7	Se suspende por presentar reacción alérgica.
Adalimumab 40 mg/2 semanas sc.	Mes 10		
Leflunomida 20 mg/24 h vo.	Mes 10		
Celecoxib 200 mg/24 h si precisa vo.	Año 2		De forma intermitente.
Paracetamol 650 mg si precisa vo.			De forma intermitente.
Prednisona 2,5 mg/24 h vo.	Mes 10		
Omeprazol 20 mg/24 h vo.	Año -2		

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

El objetivo del tratamiento en la artritis reumatoide es conseguir la remisión total de la enfermedad. Puesto que ello es actualmente inalcanzable en la mayoría de los pacientes, el objetivo se centra en mantener la mínima actividad clínica: disminuir los síntomas de dolor y tumefacción articular, mejorar la discapacidad y calidad de vida del paciente y frenar la progresión de la enfermedad[1,3,4,5] (tabla 4).

La respuesta al tratamiento o lo que es lo mismo la evaluación de la actividad de la enfermedad incluye una serie mínima de parámetros que deberían ser evaluados en los pacientes: número de articulaciones dolorosas y tumefactas, dolor evaluado por el paciente, evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el enfermo, reactantes de fase aguda [velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)], evaluación de la capacidad funcional, evaluación de daño estructural y valoración de la calidad de vida relacionada con la salud[3].

La evaluación de la actividad de la enfermedad debe realizarse con bases objetivas que sean reproducibles y de fácil aplicación clínica. Uno de los índices recomendados para evaluar el grado de actividad es el DAS-28 (*Disease Activity Score*): número de articulaciones dolorosas y tumefactas (sobre 28 articulaciones), VSG y evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente. Se considera que la enfermedad está activa y que por lo tanto no se ha conseguido el objetivo terapéutico cuando presenta un DAS 28 >3,2 y como consecuencia se debe realizar un cambio en el tratamiento.[3]

El DAS de 4,5 que presenta la paciente cuando acude al hospital, demuestra que la enfermedad está activa.

Existe otro índice para evaluar la respuesta al tratamiento: índice ACR elaborado por *American College of Reumatology*. Este índice se calcula a partir del porcentaje de mejora de las

articulaciones tumefactas y dolorosas del paciente más el porcentaje de mejora de al menos 3 de los 5 parámetros clínicos y analíticos siguientes: evaluación del dolor y de la enfermedad por parte del paciente, evaluación de la enfermedad por parte del médico, puntuación en el cuestionario HAQ (*Health Assessment Questionaire*) de capacidad funcional y los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). Se considera como respuesta mínima aceptable por un tratamiento alcanzar un ACR20, que significa una mejoría de al menos un 20% de los parámetros señalados.[5]

En los últimos años se ha demostrado que el tratamiento precoz de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) ofrece mayores posibilidades de modificar el curso de la enfermedad mejorando así su pronóstico. De todos ellos destacan por su eficacia, su rapidez de acción y tolerancia el metotrexato, la sulfazalazina y la leflunomida.[1,3,4,5]

En casos de ineficacia o intolerancia a estos fármacos estaría indicado el tratamiento con terapias biológicas, fármacos antagonistas de citoquinas que intervienen en la patogenia de la artritis reumatoide. Tienen la aprobación para el tratamiento de la artritis reumatoide los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (infliximab, etanercept y adalimumab) y el antagonista del receptor de la IL-1 (anakinra).[3,5]

Los tres antagonistas del TNF (tabla 3), han mostrado una gran eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide (superior a anakinra), frenando la progresión radiológica y mejorando la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes, al ser terapias con un coste elevado y que aún no se dispone de toda la información sobre los efectos adversos a largo plazo su uso debería ser controlado. Por estos motivos se considera que son candidatos a recibir tratamiento con fármacos biológicos aquellos pacientes en los que el tratamiento con al menos dos de los FAME más relevantes, bien en monoterapia o en combinación y siempre que uno de ellos sea el metotrexato, no haya conseguido el objetivo terapéuticio o bien que alguno de los FAME haya tenido que suspenderse por toxicidad o intolerancia.[3,5,6]

La elección de uno u otro antagonista del TNF depende del criterio clínico y de las características de cada paciente ya que no hay datos de superioridad de un biológico sobre los otros.

En la actualidad con el que se dispone de más experiencia es con etanercept.[7]

Por lo que generalmente es el fármaco biológico que se inicia cuando ha fracasado o hay intolerancia a un FAME como es el metotrexato.

No obstante debido a su diferente estructura y mecanismo de acción, la no respuesta a uno no implica necesariamente la ineficacia de otro.[3,6,8]

Si no se consigue el objetivo terapéutico con un antagonista de TNF en monoterapia antes de cambiar a otro se puede considerar añadir metotrexato ya que se ha visto que esta asociación aumenta la eficacia del tratamiento.[3] En la paciente del caso no se pudo añadir metotrexato al presentar intolerancia gastrointestinal a éste y se decidió introducir otro FAME, leflunomida para intentar conseguir el objetivo terapéutico.

Otras formas de intentar alcanzar el objetivo terapéutico residen en modificar las pautas posológicas como en el caso que esté en tratamiento con infliximab se puede acortar el intervalo de infusión a 6 semanas o bien aumentar la dosis y si está en tratamiento con adalimumab se pueden acortar los intervalos a una inyección semanal.[3]

Por lo tanto, la pauta más adecuada actualmente sería la combinación de metotrexato con cualquier antagonista del TNF, siempre y cuando el paciente no presente intolerancia o toxicidad a metotrexato. No existen estudios que indiquen que la combinación con otro FAME distinto del metotrexato mejore la eficacia.[3]

Respecto a anakinra, si bien existe la percepción como se ha dicho antes, de que su eficacia es inferior a los antagonistas de TNF, por otra parte, algunos de los problemas relaciona-

	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB
Mecanismo de acción	Anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la forma soluble transmembrana del TNF, evitando la unión de este a su receptor.	Proteína dimérica de fusión recombinante del receptor p75 del TNF-α unido a la porción FC de la IgG1. Actúa como inhibidor competitivo de la unión de TNF-α a los receptores de la superficie celular.	Anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el TNF–α.
Dosis habitual	3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas (fase inducción), posteriormente cada 8 semanas (fase mantenimiento) Si respuesta parcial: 5 mg/kg cada 8 semanas y/o disminuir frecuencia cada 6 semanas. Endovenoso.	25 mg dos días a la semana o 50 mg a la semana. Subcutáneo.	40 mg cada 2 semanas. Si respuesta parcial: disminuir frecuencia cada semana. Subcutáneo.
Tiempo vida media	8-10 días.	4 días.	2 semanas.
Aparición del efecto	Días a 4 meses*.	Días a 12 semanas.	Días a 4 meses*.
Reacciones adversas	Reacciones durante la infusión. Aumento del riesgo de infección. Enfermedad desmielinizante.		
Aparición de anticuerpos	Antic. contra el fármaco. Antic. antinucleares. Antic. anti-DNA.	Antic. contra el fármaco. Antic. antinucleares. Antic. anti-DNA.	Antic. antinucleares. Antic. anti-DNA.
Contraindicaciones	Infección activa Antecedentes de enfermedad linfoproliferativa Insuficiencia cardiaca moderada o grave Enfermedad desmielinizante		
Monitorización	Infecciones. Recuento celular. ALT.	Recuento celular. ALT.	Infecciones. Recuento celular. ALT.
* en combinación con metotrexato.			

Tabla 3. Antagonistas del TNF.

dos con los antagonistas de TNF como enfermedad desmielinizante, tuberculosis o insuficiencia cardiaca, no se han detectado hasta el momento con este fármaco. Por estos motivos el uso de anakinra estaría recomendado en aquellos pacientes en los que están contraindicados los antagonistas del TNF, como pacientes con insuficiencia cardiaca o enfermedad desmielinizante.[3]

Aquellos pacientes que no hayan respondido a FAME y antagonistas de TNF es poco probable que respondan a anakinra.[3]

En aquellos pacientes que hayan recibido uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral y no hayan presentado una respuesta adecuada, el rituximab representa una alternativa.

El rituximab en combinación con metotrexato está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa severa en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno a más tratamientos con inhibidores del factor de

necrosis tumoral. Se recomienda la administración de un ciclo: rituximab 1000 mg en perfusión endovenosa, seguida de dos semanas más tarde de una segunda perfusión también de 1000 mg. Aún no hay datos clínicos sobre seguridad y eficacia con la administración de más ciclos de rituximab. Si se considerase repetir un ciclo de tratamento no se debería administrar a intervalos menores de 16 semanas.[9]

Evaluación previa y vigilancia del paciente en tratamiento con antagonistas TNF

Contraindicaciones para iniciar el tratamiento con anti-TNF[3,5]:

- Infección activa, sistémica o localizada.
- Antecedentes de infección en prótesis articular que no se haya retirado.
- Embarazo y lactancia (falta de estudios de seguridad).
- Pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa.

Precauciones a seguir en los pacientes que reciban terapia biológica[3,5,10]:

- Se recomienda la vacunación antineumocócica y antigripal. Se evitaran las vacunas con virus atenuados.
- Monitorización de la aparición de infecciones durante el tratamiento donde el diagnóstico y tratamiento temprano, así como la suspensión temporal de la terapia biológica son fundamentales. Especial consideración merece el mayor riesgo de sufrir tuberculosis en formas atípicas. También se han descrito otras infecciones oportunistas como listeriosis, aspergilosis diseminada y menos frecuentes histoplasmosis y coccidiomicosis.
- Antes de iniciar el tratamiento se debe excluir la existencia de una tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos con tuberculosis, así como investigar la presencia de tuberculosis latente. Para ello será necesario la realización de una radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina (PPD). Si el PPD es positivo (induración >5 mm a las 48-72h) se considerará que presenta infección tuberculosa latente. En caso de detectarse anergia (induración de <5mm) se repetiría la prueba 1-2 semanas después especialmente en pacientes mayores de 50 años. Si a las 48-72 h la induración es > a 5 mm, se considerará igualmente que el paciente presenta infección tuberculosa latente. En todo paciente con infección tuberculosa latente evidenciada por lesiones radiográficas residuales y/o PPD positivo, debe instaurarse tratamiento específico antes de iniciar la terapia biológica. Los pacientes vacunados en los cuales es imposible diferenciar entre infección latente e inmunidad se recomienda tratarlos como a los no vacunados. Se recomienda iniciar el tratamiento antituberculoso 1 mes antes del inicio del tratamiento con agentes biológicos. La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente es con isoniazida 5 mg/kg/24 h (máximo 300 mg/24 h) con vitamina B6 durante 9 meses (el tratamiento durante 6 meses es menos efectivo). En pacientes con intolerancia a la isoniazida se recomienda rifampicina a dosis de 10 mg/kg/24 h (máximo 600 mg/24 h)
- En casos de cirugía mayor se aconseja suspender el tratamiento durante las 2 semanas previas y hasta 2 semanas después de la intervención.
- Precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva moderada o grave ya que puede agravarse. En pacientes con in-

suficiencia cardiaca leve, debe vigilarse la aparición de datos sugestivos de empeoramiento de su insuficiencia cardiaca.

– Precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad desmielinizante

Tratamiento sintomatológico

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y los corticoides son fármacos utilizados en el tratamiento sintomático, reduciendo el dolor y la tumefacción articular. Nunca deben ser utilizados solos ya que son fármacos que no alteran el curso de la enfermedad. Es importante utilizar las dosis mínimas eficaces para disminuir el riesgo de aparición de efectos adversos, sobretodo con los corticosteroides. En aquellos casos donde exista una articulación con elevada afectación se pueden administrar corticoides intraarticulares (no más de tres al año).[1,4]

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad de la terapia	DAS28 (*Disease Activity Score*): se considera que la enfermedad está activa y que por lo tanto no se ha conseguido el objetivo terapéutico cuando presenta un DAS28 >3,2 y como consecuencia se debe realizar un cambio en el tratamiento. Índice ACR: se considera como respuesta mínima aceptable por un tratamiento alcanzar un ACR20, que significa una mejoría de al menos un 20% de los parámetros señalados.	Informar al paciente que la aparición del efecto puede no ser inmediato, que en algunos casos puede llegar a tardar semanas o meses. Destacar la importancia de realizar un buen cumplimiento y no abandonar el tratamiento sin la autorización de su médico.
Dosis	Infliximab (endovenoso): 3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas (fase inducción), posteriormente cada 8 semanas (fase mantenimiento). Si respuesta parcial: 5 mg/kg cada 8 semanas y/o disminuir frecuencia cada 6 semanas. Etanercept sc.: 25 mg dos días a la semana o 50 mg a la semana Adalimumab sc.: 40 mg cada 2 semanas. Si respuesta parcial: disminuir frecuencia cada semana.	Comprobar la correcta posología de los tratamientos prescritos. Monitorizar el correcto cumplimiento del paciente aprovechando la dispensación ambulatoria.
Administración	Infliximab (endovenosa): reconstituir cada vial con 10 ml de a.p.i. Remover con suavidad la solución. No agitar. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 min. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. Diluir el volumen total de dosis hasta 250 ml con SF o SG5%. Administrar la solución para perfusión iv. durante un período no inferior a 2 h (a no más de 2 ml/minuto). Usar un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión iv. se comience lo antes posible y dentro de las 3 h de la reconstitución y dilución. Etanercept sc.: reconstituir el vial con 1 ml del disolvente; mezclar sin agitar durante 5 min. Adalimumab sc.: jeringas precargadas.	Infliximab: proporcionar al personal de enfermería la información necesaria para una correcta administración. Etanercept y adalimumab: enseñar al paciente la correcta técnica de administración y las precauciones a tomar.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Contraindicaciones para iniciar el tratamiento con anti-TNF	Infección activa, sistémica o localizada. Antecedentes de infección en prótesis articular que no se haya retirado. Embarazo y lactancia (falta de estudios de seguridad). Pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa.	Confirmar que no haya ninguna de estas contraindicaciones antes de iniciar el tratamiento.
Monitorización antes de iniciar el tratamiento	Excluir la existencia de una tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos con tuberculosis, así como investigar la presencia de tuberculosis latente.	Confirmar la realización de las pruebas necesarias para asegurar la no existencia de tuberculosis.
Monitorización a seguir en los pacientes que reciban terapia biológica.	Monitorización de la aparición de infecciones durante el tratamiento dónde el diagnóstico y tratamiento temprano, así como la suspensión temporal de la terapia biológica son fundamentales. En casos de cirugía mayor se aconseja suspender el tratamiento durante las 2 semanas previas y hasta 2 semanas después de la intervención.	Informar a los pacientes de la importancia de la detección precoz de las infecciones y de acudir al médico. En el caso que el paciente fuera candidato a una cirugía, informar al clínico de la recomendación de suspender el tratamiento.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Rheumatology. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum. 2002; 46(2):328-46.

2. Schuna AA. Rheumatoid Arthritis. In Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Dipiro JT *et al* eds. 5th ed, Chap 91:1623-37.

3. Rodríguez-Valverde V *et al*. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2004; 31:394-401.

4. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and Managment of Rheumatoid Arthritis. Am Fam Physician. 2005; 72:1037-47.

5. Casado E. Teràpies biològiques per al tractament de l'artritis reumatoide. Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. 2004; 16 (8):37-42.

6. Chen YF, Jobanputra P, Barton P *et al*. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health Technol Assess. 2006; 10(42):1-229.

7. Cobo-Ibañez T, Martín-Mola E. Etanercept: long-term clinical experience in rheumatoid arthritis and other arthritis. Expert Opin Pharmacother. 2007; 8(9):1373-97.

8. Pucino F Jr, Harbus PT, Goldbach-Mansky R. Use of biologics in rheumatoid arthritis: where are we going?. Am J Health-Syst Pharm. 2006, 63(18suppl 4):S19-41.

9. Ficha técnica MabThera® 2003.

10. Curtis JR, Patkar N, Xie A *et al*. Risk of Serious Bacterial Infectikns Among Rheumatoid Arthritis Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor a Antagonists. Arthritis Rheum. 2007; 56(4):1125-33.

Osteoporosis inducida por corticoides

Nayra Sangil Monroy y Gloria Herrera Ortega.
Coordinador: Rafael Molero Gómez.

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 80 años con buena calidad de vida previa. La paciente presenta como antecedentes de interés: *diabetes mellitus* tipo 2 controlada con tratamiento dietético y cardiopatía isquémica. Además de estos antecedentes la paciente nueve meses antes acudió al Servicio de Urgencias por presentar un cuadro de 10 días de evolución de malestar general, náuseas, dolor abdominal inespecífico y algún vómito bilioso aislado. Se objetivaron parámetros de insuficiencia renal aguda, con microhematuria, proteinuria y cilindros granulo-hilalinos, por lo que se decidió su ingreso en Nefrología. Tras solicitar estudio inmunológico y ante la sospecha de fracaso renal agudo secundario a vasculitis del anciano, se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona intravenosa (iv.) de 250 mg durante tres días consecutivos, seguido de dos días de prednisona 90 mg vía oral (vo.). El estudio inmunológico reveló la presencia de anticuerpos antiproteinasa y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA positivo con patrón citoplasmático). Se confirmó insuficiencia renal aguda secundaria a Granulomatosis de Wegener.

Dado la evolución a insuficiencia renal crónica, la paciente es incluida en un programa de hemodiálisis.

El tratamiento prescrito al alta fue el siguiente:

– Prednisona 40 mg: 1-0-0
– Omeprazol 20 mg: 1-0-1
– Lorazepam 1 mg: 0-0-1
– Ácido acetilsalicílico 100 mg: 0-1-0

Siete meses después de iniciar el tratamiento con corticoides, la paciente acude nuevamente a Urgencias por lumbalgia, malestar general y deterioro de su calidad de vida. Se le realizó una radiografía anteroposterior y lateral de la columna lumbar evidenciándose severísima osteoporosis (osteopenia por corticoides), escoliosis lumbar de convexidad derecha con anterolistesis grado I L5-S1, pinzamiento del espacio discal correspondiente, esclerosis de los platillos vertebrales y cambios degenerativos facetarios. Se observan aplastamientos con hundimiento de los platillos superiores en D12, L1 y L3 (figuras 1 y 2). Se realiza por parte del servicio de Nefro-

Figura 1.

Figura 2.

logía una interconsulta al servicio de Traumatología (Unidad de Raquis), que confirma la existencia de múltiples fracturas dorso-lumbares tras tratamiento corticoideo y valora la realización de vertebroplastias, pero dado el estado de la paciente se decide no realizarlas.

Un mes después de acudir a Urgencias ingresa en Nefrología para reevaluar la situación de la paciente, que presenta insuficiencia renal crónica estadio 5. El tratamiento recibido durante este ingreso se recoge en la tabla 1.

		POSOLOGÍA	INICIO	FIN	OBSERVACIONES
FÁRMACOS	Prednisona	30 mg/vo./24 h	Día 1	–	Prescrito al alta
	Lorazepam	1 mg/vo./24 h	Día 1	–	Prescrito al alta
	Eritropoyetina β	2.000 UI/sc.*/2 veces/semana	Día 1	–	Prescrito al alta
	Omeprazol	20 mg/vo./12 h	Día 1	–	Prescrito al alta
	Furosemida	80 mg/vo./1-0-0 40 mg/vo./0-1-0	Día 1	Día 9	Modificación al alta 80 mg/vo./1-1-0
	Atorvastatina	10 mg/vo./0-0-1	Día 1	–	Prescrito al alta
	Metamizol	575 mg/vo./8 h	Día 1	–	Prescrito al alta
	Metoclopramida	10 mg/vo./8 h	Día 1	–	Prescrito al alta
	Alopurinol	100 mg/vo./24 h	Día 3	–	Prescrito al alta
	Tramadol retard	100 mg/vo./12 h	Día 5	Día 9	Modificación al alta 50 mg/vo./8 h
	Lactulosa	10 g/vo./8 h	Día 6	Día 9	Modificación al alta10 g si precisa
	Domperidona	10 mg/vo./8 h	Día 7	–	Prescrito al alta
	Torasemida	10 mg/vo./1-1-0	Día 9	–	Prescrito al alta
	Cloruro mórfico	5 mg/sc. si dolor	Día 9	–	Prescrito al alta
Restricción hídrica 500 cc al día *sc: vía subcutánea					

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

Dado el mal estado general de la paciente, la imposibilidad para deambular debido a las múltiples fracturas lumbares que presenta, la falta de respuesta al tratamiento y sus efectos secundarios, se decide no añadir tratamiento al que ya presenta. Se realiza interconsulta a la unidad de Paliativos para el control del dolor y seguimiento domiciliario de la paciente.

2. DISCUSIÓN

La granulomatosis de Wegener pertence a un grupo de vasculitis sistémicas que cursan con la presencia en el suero de anticuerpos anti-citoplasmáticos o ANCA y que afectan a vasos de pequeños a mediano calibre. Consiste en una inflamación granulomatosa que afecta al sistema respiratorio y en una vasculitis necrotizante que afecta a las arterias, arteriolas, vénulas y capilares incluido el capilar glomerular[1].

Se pueden distinguir dos formas clínicas: la granulomatosis de Wegener clásica, que afecta predominantemente a los tractos respiratorios superior e inferior, así como al riñón en forma de glomerulonefritis, y una forma localizada, que afecta a las vías respiratorias altas y/o pulmones pero sin afectación renal, y que se presenta aproximadamente en un cuarto de los pacientes.

La mayoría de los pacientes con enfermedad generalizada no tratada o inadecuadamente tratada tienen una enfermedad rápidamente progresiva y fatal. El pronóstico de la enfermedad ha mejorado radicalmente desde la introducción del tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. Con estos fármacos, administrados durante períodos prolongados (al menos un año desde que se alcanza la remisión clínica) puede conseguirse la desaparición de las manifestaciones respiratorias y la recuperación de función renal incluso en pacientes con grave afectación renal.

En nuestro caso la paciente debido a su edad avanzada no era candidata a recibir ciclofosfamida por lo que se decidió tratarla únicamente con corticoides. Se inició el tratamiento con dosis altas de corticoides, 250 mg de metilprednisolona iv., durante tres días, y luego dos días 90 mg de prednisona vo. La dosis de mantenimiento prescrita fue de 40 mg de prednisona vo.

Los glucocorticoides son un grupo de fármacos que se emplean muy frecuentemente en la práctica clínica por su indiscutible utilidad, siendo insustituibles para el tratamiento de muchas patologías debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. La osteoporosis inducida por estos fármacos supone el principal efecto adverso derivado de su administración sistémica y prolongada, constituyendo la causa más frecuente de osteoporosis secundaria, lo cual supone el 25% de los casos de osteoporosis[2]. La aparición de osteoporosis es independiente de la enfermedad tratada, del sexo y de la edad del paciente. La mayoría de los que reciben terapias prolongadas con glucocorticoides sufrirá una disminución de la densidad mineral ósea, aumentando de forma significativa el riesgo de fractura, especialmente vertebral, pero también en localizaciones periféricas, incluida la cadera. De modo que la incidencia estimada de osteoporosis inducida por glucocorticoides es de un 50% entre los pacientes tratados durante más de 6 meses, sufriendo hasta un tercio de los enfermos que los toman durante un año fracturas osteoporóticas, y hasta el 50% de ellos en algún momento de su evolución. Se produce de forma temprana, siendo más rápida la pérdida ósea en los meses siguientes a la instauración de dicha terapia, en relación fundamentalmente con la dosis diaria, por lo que cuando se administran dosis de 7,5 mg/24 h de prednisona durante seis meses se recomienda la práctica de densitometría ósea. La patogenia de este tipo de osteoporosis es multifactorial, destaca el efecto inhibidor que presentan los glucocorticoides sobre la formación ósea, a lo que se añade

el efecto catabólico sobre el músculo, que origina deterioro de la masa, fuerza y resistencia musculares y pérdida del efecto trófico sobre el hueso, lo que conlleva un aumento de la inestabilidad y el riesgo de caídas.

Los corticoides tienen numerosos efectos sobre el metabolismo óseo: reducen la actividad osteoblástica por disminución directa de la osteocalcina (este es el primer evento de la osteoporosis por corticoides), incrementan la reabsorción ósea, disminuyen la absorción de calcio y la reabsorción renal de calcio y disminuyen la producción de hormonas sexuales.

Los cambios afectan primero al hueso trabecular (vértebras lumbares y fémur proximal) y por último al cortical. La mayor pérdida de hueso ocurre durante los primeros seis meses de tratamiento. Se ha estimado que el 30-50% de los enfermos que toman corticoides orales de forma crónica sufren una fractura[3].

En la actualidad existen numerosas guías clínicas para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. La administración de calcio y vitamina D es una de las primeras medidas recomendadas para aquellos pacientes que deban recibir tratamiento prolongado con corticoides.

Las medidas no farmacológicas como una dieta rica en calcio, ejercicio moderado, exposición solar adecuada, evitar tóxicos como el tabaco y el alcohol, han demostrado eficacia en el mantenimiento de la densidad ósea.

Otros fármacos empleados son los bifosfonatos. Se utilizan para mantener o aumentar la masa ósea en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con corticoides, y así reducir el riesgo de fracturas.

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es evitar la aparición de fracturas como consecuencia de la misma[4,5,6,7]. Las medidas recomendadas intentan abordar diversos aspectos que se recogen en la tabla 2.

Teniendo en cuenta las diferentes guías de recomendaciones para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides analizamos el tratamiento que nuestra paciente ha recibido desde el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener hasta el momento actual (tabla 3).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR CORTICOIDES
1. Recomendaciones generales: • Control de la actividad de la enfermedad de base. • Control de alteraciones nutricionales y el estado físico. • Ahorro de corticoides sistémicos: indicación estricta, menor dosis y tiempo de tratamiento posible, uso de otras vías de administración y de otros fármacos (inmunosupresores, etc).
2. Medidas no farmacológicas: • Educación sanitaria: corregir los factores modificables de riesgo de osteoporosis, fomentar hábitos dietéticos y posturales saludables, actividad física regular y adecuada, abandono de hábitos tóxicos (tabaco o exceso de bebidas alcohólicas). • Consejos prácticos para evitar las caídas y preservar agilidad y estabilidad.
3. Medidas farmacológicas: • Ingesta adecuada de calcio (1.500 mg/24 h) y vitamina D (400-800 UI/24 h). • Bifosfonatos orales: alendronato o risedronato (diario o semanal). • Tratamientos de 2ª elección: calcitonina intranasal, raloxifeno (mujeres postmenopáusicas) y terapia hormonal sustitutiva. • Tiazidas si hipercalciuria no respondedora a dieta hiposódica.

Tabla 2. Abordaje de la osteoporosis inducida por corticoides.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Dosis elevadas de corticoides	No fue posible disminuir la dosis de corticoides porque la paciente era refractaria.	Mantener la misma dosis y vigilar efectos secundarios.
Duplicidad terapéutica	Metoclopramida y domperidona.	Se informa al médico, que decide mantener ambos fármacos ante la escasa respuesta a metoclopramida.
	Torasemida y furosemida.	Se informa al médico, que decide mantener ambos fármacos para potenciar el efecto diurético y evitar así aumentar la dosis de furosemida y los posibles efectos adversos de dosis elevadas.
Selección del tratamiento	Ausencia de calcio y vitamina D.	Se revisa el caso de la paciente y dado su patología de base, con calcificaciones vasculares, no se recomienda su administración.
	Ausencia de bifosfonatos.	Su administración está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

El tratamiento inicial fue con 40 mg de prednisona vo., sólo se disminuyó 10 mg a los seis meses de tratamiento, debido a que la paciente fue refractaria, lo que obligó a mantener dosis elevadas de corticoides durante más de seis meses. Por tanto la dosis mínima eficaz era elevada, 30-40 mg/24 h de prednisona vo.

Se observa que en el tratamiento que recibió la paciente no figuran suplementos de calcio y vitamina D, que son la primera medida farmacológica a tomar en pacientes que van a recibir corticoides de forma prolongada. Los motivos por los cuales no se prescribieron estos suplementos fueron la insuficiencia renal crónica, la diálisis, y la presencia de calcificaciones vasculares existentes ya que el aporte de calcio puede aumentar el producto calcio-fósforo que incrementa el riesgo de calcificaciones de tejidos blandos y vasos. La afectación vascular de esta paciente no recomendaba la administración de suplementos de calcio por el riesgo asociado.

En la actualidad se encuentran disponibles en el mercado varias presentaciones de sales de calcio y vitamina D.

La dosis de calcio recomendada es de 1.500 mg de calcio elemento, por lo que es importante conocer la sal presente en cada presentación. Se debe recomendar al paciente tomar este medicamento después de las comidas y espaciar la administración de otros fármacos al menos 1-2 h para evitar que el calcio interfiera con la absorción de otros principios activos. Se deben realizar controles periódicos de calcemia y calciuria en pacientes que reciban concomitantemente dosis elevadas de vitamina D, tratamientos prolongados con suplementos de calcio o que presenten insuficiencia renal grave.

La dosis recomendada de vitamina D oscila entre 400-800 UI/24 h. Habrá que tener en cuenta las patologías de base del paciente a la hora de elegir la forma de vitamina D más adecuada para la situación del paciente. Existen en el mercado vitamina D naturales como el colecalciferol y ergocalciferol, y derivados hidroxilados en posición 1α como el calcitriol, alfacalcidol y paracalcitol, y derivados hidroxilados en posición 25 como el calcifediol.

Los bifosfonatos, en concreto el alendronato y el risedronato, administrados por vo., se consideran efectivos tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides, por lo que son los más recomenda-

dos en asociación con calcio y vitamina D. Actualmente existen presentaciones de administración semanal, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. Nuestra paciente no recibió ningún bifosfonato puesto que están contraindicados en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina <30 ml/min), ya que no se ha estudiado la seguridad y la eficacia de los mismos en esta situación. Es importante aconsejar al paciente sobre la correcta administración de estos fármacos. Se recomienda no consumir alimentos, sobre todo aquellos ricos en calcio y medicamentos como antiácidos, laxantes o suplementos minerales dos horas antes y media hora después de la toma de los bifosfonatos. Tras tomar el medicamento se debe permanecer con el tronco erguido durante al menos media hora. No se deben masticar porque pueden producir ulceración orofaríngea.

La calcitonina puede ser efectiva en contrarrestar la pérdida ósea inducida por los glucocorticoides, en columna lumbar más que en cadera, pero no ha demostrado reducir el riesgo de fractura. Se la considera como un tratamiento de segunda línea como alternativa a los bifosfonatos, cuando éstos están contraindicados o no son tolerados, aunque actualmente las indicaciones autorizadas son enfermedad de Paget y osteoporosis postmenopáusica. La dosis recomendada es de 100 UI/24 h por vía intramuscular (im.) o sc. o, preferentemente, 200 UI/24 h por vía intranasal[8].

La osteoporosis inducida por corticosteroides es una causa de morbilidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y trastornos reumatológicos. El tratamiento con corticosteroides causa pérdida del hueso por una variedad de complejos mecanismos.

Esta patología conlleva una importante repercusión sanitaria y socioeconómica como consecuencia de las complicaciones que ocasiona, como son las diferentes fracturas óseas por fragilidad, sobre todo vertebrales, y la discapacidad funcional resultante. Se ha demostrado una prevención clínicamente y estadísticamente significativa de la pérdida ósea a nivel de la espina dorsal lumbar y antebrazo con vitamina D y calcio en pacientes tratados con corticosteroides. Debido a su baja toxicidad y costes, todos los pacientes que reciban corticosteroides durante un tiempo prolongado, tendrían que recibir tratamiento profiláctico con calcio y vitamina D.

Las consecuencias económicas de la intervención farmacológica han sido evaluada extensamente, siendo la mayoría de las terapias costeefectiva.

El manejo se este serio problema de salud requiere una actitud activa, que sin embargo no es lo suficientemente óptima en la actualidad. Incluye inicialmente las medidas diagnósticas, preventivas y terapéuticas disponibles para otros casos de osteoporosis, pero con ciertas particularidades, especialmente las referentes al manejo de los corticoides.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Casanova A *et al*. Polirradiculitis y enfermedad de Wegener. Arch Bronconeumol. 2004; 40: 41-4.

2. Gutiérrez R. Osteoporosis inducida por glucorticoides. An Sist Sanit Navar. 2003; 26(Supl 3):63-80.

3. Lukert BP. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Favus, MJ Ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fifth Edition. American Society for Bone and Mineral Research. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003.

4. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recomendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. Arthritis Rheum. 2001; 44 (7):1496-503.

5. Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London: RCP. 2002.

6. Popp AW, Isenegger J, Buergi EM *et al*. Glucocorticoid-induced spinal osteoporosis: scientific update on pathophysiology and treatment. Eur Spine J. 2006; 15(7):1035-49.

7. Devolaer JP, Goemaere S, Boonen S *et al*. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a concensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int. 2006; 17(1):8-19.

8. Muñoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. Treta Endocrinol. 2004; 3(2):117-32.

Osteoporosis postmenopáusica con fractura previa

Inmaculada Marín Ariza y Raimundo Rivas Rodríguez.
Coordinadora: María Teresa Garrido Martínez.

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

1. DESCRIPCIÓN

Se trata de una mujer de 69 años, sin alergias conocidas, viuda y sin hijos que vive sola. En cuanto a los hábitos tóxicos es ex-fumadora desde hace 5 años de 20 paquetes/año y no bebe alcohol. Tiene un hábito de vida sedentario. La menarquía sucedió a los 10 años y la menopausia a los 48 años de edad. Entre sus antecedentes familiares destaca fractura de cadera materna. La paciente sufrió fractura de Colles hace 6 años. Además presenta hipertensión arterial, hipertiroidismo, cataratas, síndrome ansioso-depresivo y polimialgias.

Está en tratamiento farmacológico con: enalapril 20 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg, omeprazol 20 mg, simvastatina 20 mg, tirodril 5 mg, clorazepato dipotásico 5 mg, paroxetina 20 mg, calcio 500 mg y colecalciferol 400 UI.

Fue encontrada en su domicilio con acortamiento y rotación externa del miembro inferior derecho tras caída al salir de la bañera.

Al ingreso la paciente presentaba mal estado general, encontrándose consciente, orientada y sudorosa, con marcada palidez mucocutánea. Aquejaba impotencia funcional e importante dolor. Mantenía una presión arterial de 140/80 mmHg con ligera taquicardia. La exploración abdominal resultó ser anodina.

En cuanto a las extremidades, mostraba acortamiento y rotación externa del miembro inferior derecho.

En las pruebas complementarias destacaba bioquímica general con: creatinina 1,2 mg/dl, urea 72 mg/dl, potasio 3,2 mEq/l, sodio 145 mg/dl, BUN 15,3 mg/dl y colesterol total 260 mg/dl, hormonas tiroideas dentro de la normalidad (T4 libre 1,53 ng/dl, TSH 1,3 µUI/dl) y hemograma con una ligera anemia microcítica hipocrómica (Hb 10,8 g/dl, Hcto 32,1%, VCM 81%).

El electrocardiograma resultó ser normal, así como la radiografía de tórax. Sin embargo la radiografía de cadera anteroposterior y axial reflejaba fractura subcapital de cadera tipo II de GARDEN.

Además de la fractura ósea, la paciente presentaba otros diagnósticos secundarios tales como insuficiencia renal leve, anemia, hipertiroidismo, hipertensión arterial, cataratas, así como síndrome

ansioso depresivo en tratamiento con antidepresivos y ansiolíticos.

Los fármacos reflejados en la tabla 1 se corresponden con la historia farmacoterapéutica de la paciente.

Ingresó en el Servicio de Traumatología donde se le indicó un implante de una prótesis de cadera. Previo a la intervención quirúrgica se pautó profilaxis tromboembólica con enoxaparina 4.000 UI cada 24 h, así como profilaxis antibiótica con una dosis de cefazolina 1g.

Veinticuatro horas previas el Servicio de Farmacia llevó a cabo una revisión de la medicación domiciliaria en el perioperatorio. Se sugirió la suspensión del tratamiento con enalapril e hidroclorotiazida. Se dejó prescrito captopril 25 mg si aumento de la presión arterial (PA >140/80 mmHg). Al mismo tiempo se mantuvo el tratamiento con tiamazol, clorazepato dipotásico y paroxetina.

El dolor postoperatorio se controló con paracetamol 1 g vía intravenosa (iv.) cada 8 h alternando con ketorolaco 30 mg iv. cada 8 h. Como analgesia de rescate se pautó ½ ampolla de cloruro mórfico 1% vía subcutánea (sc.) cada 4 h. La gastroprotección se llevó a cabo con pantoprazol 40 mg iv. cada 24 h.

El Servicio de Farmacia sugirió premedicar con metoclopramida iv. cada 8 h y lactulosa 10 g cada 24 h, en el caso de tener que utilizar opioides, así como no mantener el tratamiento con ketorolaco iv. más de siete días por el riesgo de lesión de la mucosa gástrica.

Durante la estancia el Servicio de Nutrición Clínica y Dietética valoró el estado nutricional de la paciente, constatando la presencia de desnutrición leve-moderada, por lo que se pautó una dieta hiperprotéica por vo. 2 envases/24 h.

Pasados diez días de la intervención, la paciente presentó buen estado general, refirió menos dolor, aunque todavía permanecía encamada.

Al conocer los antecedentes de la paciente, su médico decidió instaurar tratamiento para la prevención secundaria de la osteoporosis. Se le pautó alendronato sódico 70 mg a la semana y calcio más vitamina D 1 comp c/12 h, (1.000 mg de Ca elemento y 800 UI de vitamina D al día).

El Servicio de Farmacia sugirió la posibilidad de comenzar con dicho tratamiento cuando la paciente no permaneciera encamada.

El Servicio de Rehabilitación hizo una serie de recomendaciones no farmacológicas para evitar las caídas, entre ellas, el uso de protectores de cadera, así como la posibilidad de llevar a cabo un programa domiciliario de fortalecimiento muscular y del equilibrio.

Al alta hospitalaria el Servicio de Farmacia informó a la paciente acerca de cómo tomar la medicación para el tratamiento de la osteoporosis:

- Le recomendó espaciar la administración de alendronato con alimentos ricos en calcio, así como con fármacos antiácidos o laxantes.
- Tras la toma del bifosfonato deberá de permanecer erguido al menos media hora.
- Se deberá de tomar en ayunas tragándolo con un vaso lleno de agua.
- No deberá masticar el comprimido.

También le dio una serie de advertencias acerca de la forma administración del calcio y la vitamina D, así como de los efectos adversos que pudieran ocasionar.

En el informe de alta el Servicio de Farmacia sugirió al médico de familia la posibilidad de modificar el tratamiento psicotropo con clorazepato dipotásico y paroxetina.

Una vez recuperada el Servicio de Rehabilitación introdujo a la paciente en un programa domiciliario de fortalecimiento muscular y equilibrio.

La paciente fue dada de alta a los catorce días, caminando con ayuda de un andador.

Se citó en consulta externa de traumatología transcurridos diez días tras ser dada de alta.

FÁRMACO	INDICACIÓN/MECANISMO ACCIÓN	POSOLOGÍA	FECHA INICIO	FECHA FIN
Carbonato cálcico+glucoheptonato cálcico+colecalciferol *	Prevención y tratamiento osteoporosis/Hipercalcemiante	1comp c/24 h	Hace 6 años	Continúa
Enalapril/Hidroclorotiazida 20/12,5 mg	Hipertensión/ IECA/diurético tiazídico	1comp c/24 h	Hace 9 años	Continúa
Omeprazol 20 mg	Úlcera gástrica/IBP	1 cap c/24 h	Hace 7 años	Continúa
Simvastatina 20 mg	Hipercolesterolemia/ Inhibidor del HMG-CoA	1 comp c/24 h	Hace 10 años	Continúa
Tiamazol 5 mg	Hipertiroidismo/Inhibidor síntesis hormona tiroidea	1 comp c/12 h	Hace 12 años	Continúa
Clorazepato dipotásico 5 mg	Hipnótico,sedante/ Aumento actividad del GABA	1 cap c/24 h	Hace 4 años	Continúa
Paroxetina 20 mg	Depresión/ Inhibidor selectivo de la recaptación serotonina	1 comp c/24 h	Hace 4 años	Continúa
*Un comprimido de carbonato cálcico + glucoheptonato cálcico + colecalciferol contiene 500 mg Ca elemento y 400 UI de colecalciferol.				

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

La osteoporosis (OP) se define como una enfermedad esquelética caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea, así como un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo[1].

La prevalencia de OP en mujeres aumenta con la edad. En España se ha estimado que afecta a un 35% de las mujeres mayores de 50 años[1]. La pérdida de masa difiere significativamente entre los varones y las mujeres, con una pronunciada aceleración del proceso en la mujer durante la menopausia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la OP como primaria (involutivas: osteoporosis senil y postmenopáusica, así como la idiopática en personas jóvenes sin una causa que lo justifique) y secundaria (administración prolongada de corticoides, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, *diabetes mellitus*, neoplasias, etc).

La OP es una enfermedad asintomática en la mayoría de los casos, hasta que se produce la fractura. A la hora de diagnosticar un paciente con osteoporosis es de gran interés identificar los posibles factores de riesgo, tanto para osteoporosis como para sufrir caídas. Entre los primeros cabe destacar una o más fracturas vertebrales previas, descenso de la densidad mineral ósea (DMO), historia materna de fractura de fémur, cualquier fractura a edad > de 50 años, la edad avanzada, hábito de fumar[2,3]. Entre los segundos destaca el mal acondicionamiento del domicilio (alfombras, bañeras, escaleras, etc), baja agudeza visual y uso de medicación psicotrópica, tales como benzodiazepinas de acción prolongada[1].

En nuestro caso clínico, estamos ante una paciente con múltiples factores de riesgo para que

se produzca fractura osteoporótica, así como caídas (edad avanzada, fractura previa, historia materna de fractura de cadera, exfumadora, hipertiroidea, con cataratas, en tratamiento con benzodiazepina de acción prolongada así como antidepresivos). Aunque la densidad mineral ósea (DMO) es el mejor predictor para el desarrollo de fracturas, no es el único elemento que influye, ya que existen múltiples factores que pueden aumentar el riesgo de fracturas.

Actualmente el diagnóstico de la osteoporosis se basa en la cuantificación de la masa ósea. La absociometría dual de rayos X (DEXA) es la técnica que proporciona mayor precisión y exactitud. Según los criterios establecidos por la OMS, la osteoporosis se define como un valor de la DMO igual o inferior a -2,5 DE en relación a la media de la población adulta sana (≤2,5 en la escala T-score)[1].

En el caso que nos ocupa estamos ante una mujer de 69 años con fractura previa no vertebral que presenta múltiples factores de riesgo para sufrir caídas y es hipertiroidea, por lo que en este contexto no será necesario realizar una DEXA para instaurar tratamiento. En mujeres menores de 70 años y con fractura previa se debe plantear tratamiento farmacológico además de medidas higiénico-dietéticas sin necesidad de realizar DEXA[3].

Para abordar el tratamiento de la osteoporosis se pueden emplear distintos grupos de fármacos: fármacos antirresortivos (bifosfonatos, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva -THS-, calcitonina), fármacos osteoformadores (teriparatida) y fármacos que actúan a los dos niveles (ranelato de estroncio).

Según las evidencias disponibles, los bifosfonatos (alendronato y risendronato) reducen el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas (>65 años), cuando existe fractura previa o alto riesgo de fractura[4]. Haría falta tratar a 91 mujeres durante al menos tres años para prevenir una fractura de cadera (NNT =91). Se desconoce su efecto tras cinco años de tratamiento, así como su evolución al suspenderlo.

Al ser un tratamiento de larga duración, es de gran importancia mantener una buena adherencia. En este contexto resulta de gran interés la participación del Servicio de Farmacia, el cual da una serie de recomendaciones acerca de cómo tomar alendronato.

Raloxifeno es una alternativa para tratar la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Ha demostrado disminuir las fracturas vertebrales pero no las de cadera[4]. Es una alternativa cuando no se toleran o no son efectivos los bifosfonatos en mujeres con osteoporosis y/o fracturas previas. Su gran inconveniente radica en el aumento de la incidencia de eventos tromboembólicos. Estaría contraindicado en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa[3].

La Terapia Hormonal Sustitutiva (TSH) es otra opción de tratamiento. Disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, aunque presenta un balance beneficio/riesgo desfavorable, debido al aumento de riesgo de eventos coronarios, ictus, cáncer de mama y embolismo pulmonar[3].

Calcitonina es otro fármaco antirresortivo que ha demostrado únicamente reducir el riesgo de fracturas vertebrales, aunque no se considera tratamiento de primera línea de la osteoporosis.

Otra alterativa sería emplear teriparatida, fragmento activo 1-34 de la Hormona Paratifoidea Humana endógena (PTH). A diferencia de los bifosfonatos se administra diariamente por vía subcutánea. Este fármaco ha demostrado reducir las fracturas vertebrales, pero no las fracturas de cadera que son las que provocan mayor morbi-mortalidad y consumo de recursos sanitarios[3]. Por lo tanto ha de reservarse para mujeres con intolerancia o mala respuesta a los bifosfonatos[4]. A todo ello se le añade la necesidad de una inyección diaria, el alto coste y el riesgo de osteosarcomas.

Ranelato de estroncio (RE) ha mostrado reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales[5,6].

No ha demostrado ser superior a placebo en fracturas de cadera. El aumento observado en el riesgo de tromboembolismo venoso exige precaución en el empleo de este fármaco. Por la falta de evidencia disponible hasta el momento, se recomienda continuar con el tratamiento de elección en osteoporosis postmenopáusica (bifosfonatos), ya que éstos presentan superioridad en cuanto a seguridad y su menor coste con respecto a RE.

Distintas guías de práctica clínica recomiendan el empleo de calcio y vitamina D para prevenir la osteoporosis y riesgo de fracturas en mujeres mayores de 65 años con riesgo elevado de fractura[1,3]. Los aportes adicionales de calcio deberán oscilar entre 1.000-1.500 mg/24 h y de vitamina D entre 400 y 800 UI/24 h.

En nuestra paciente tras haber sufrido la fractura de Colles, su médico de familia le pautó 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D3 al día, por lo que creemos que los aportes adicionales han sido insuficientes hasta el momento. El tiempo de administración del calcio y vitamina D debería de hacerse de forma indefinida en este tipo de pacientes.

Además del tratamiento farmacológico y de incidir en una adecuada ingesta de calcio y vitamina D, es importante prevenir las fracturas asociadas a las caídas, ya que en las personas mayores, son una gran fuente de morbi-mortalidad. Las diferentes guías de práctica clínica recomiendan hacer intervenciones combinadas con programas multidisciplinarios y multifactoriales que incluyan la identificación y modificación de riesgos ambientales y ejercicios personalizados para mejorar la fuerza muscular y el equilibrio[1,3,7,8].

En nuestro caso, el Servicio de Rehabilitación introdujo a la paciente en un programa de rehabilitación domiciliaria, dándole además una serie de recomendaciones para evitar las caídas, entre ellas el uso de protectores de cadera[9], tal y como se resume en la tabla 2.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Tratamiento domiciliario en el perioperatorio	Analizar la adecuación del tratamiento domiciliario 24 h previas a la intervención.	Información al prescriptor: – Suspender enalapril/hidroclorotiazida 24 h previas, evitando hipokalemia e hipotensión. – Mantener tratamiento con tiamazol para evitar descompensaciones tiroideas durante y posteriormente a la intervención. – Mantener el tratamiento con benzodiacepinas evitando efecto de retirada.
Duración del tratamiento analgésico	Paciente mayor de 65 años en tratamiento con ketorolaco iv.	Recomendar al prescriptor no mantener más de 3 días el tratamiento iv. con ketorolaco por el riesgo de daño para la mucosa gástrica.
Evitar posibles RAM	Revisión de posibles RAM del tratamiento analgésico con opioides.	Recomendar al prescriptor: – Premeditar con metoclopramida evitando náuseas y vómitos por el cloruro mórfico. – Pautar lactulosa para prevenir estreñimiento por opioides. – Mantener el tratamiento opioide el menor tiempo posible evitando íleo paralítico.
Dosificaciones correctas	Revisión de la dosis de calcio y vitamina D que la paciente tomaba en su domicilio.	Informar al prescriptor de la infradosificación de Ca y vitamina D. Se recomienda 1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D al día.
Interacciones fármaco-fármaco o fármaco-nutrición enteral	Revisión de las interacciones entre fármacos-fármaco y fármaco-nutrición.	

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Adherencia al tratamiento con bifosfonatos y calcio + vitamina D (información al alta)		Información al alta hospitalaria: – Evitar el consumo de medicamentos y alimentos 2 h antes o media hora después de tomar alendronato ya que podrían interferir en su absorción. – Tras la toma de alendronato tendrá que permanecer con el tronco erguido media hora para evitar la irritación esofágica. – Deberá de ingerir el comprimido entero, sin masticar ni disolver en la boca, debido al riesgo de ulceración orofaringea. – El calcio y la vitamina D se deberá tomar después de las comidas. Primero masticar los comprimidos y posteriormente tragar con un vaso de agua. Pueden producir estreñimiento y flatulencia. – Señalar en un calendario el día de la semana que le corresponde tomar alendronato.
Información al alta hospitalaria	El paciente toma en su domicilio clorazepato dipotásico, benzodiazepina de acción prolongada, así como el antidepresivo paroxetina.	Información al médico de familia: – Valorar el tratamiento con benzodiazepinas de acción prolongada así como el empleo de antidepresivos, ya que aumentan el riesgo de sufrir caídas.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Investigaciones óseas y metabolismo mineral (SEIOMM). Guía de práctica clínica Osteoporosis Postmenopáusica. Rev Clin Esp. 2003; 203(10):496-506.

2. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis. A national clinical guideline, Jan 2003. Disponible en URL: http://*www.sign.ac.uk/*pdf/sign71.pdf [consultado: 05 de marzo de 2007].

3. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona. 2004.

4. National Institute for Clinical Excellence. Biphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective estrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormona (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology Appraisal 87, Jan 2005. Disponible en URL: http:*//www.nice.org.uk/pdf/TA087guidance.pdf* [consultado: 02 de marzo de 2007].

5. Meunier PJ, Roux C, Seeman E *et al*. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004; 350:459-68.

6. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC *et al*. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 2816-22.

7. National Institutes of Health. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285: 785-95.

8. Bonaiuti D, Shea B, Lovine R *et al*. Ejercicios para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://*www.update-software.com* [consultado: 11 de marzo 2007].

9. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and Management of Hip Fracture in Older People. A national clinical guideline, Jan 2002. Disponible en URL: http://*www.sign.ac.uk*/guidelines/published/index.html [consultado: 19 de marzo de 2007].

Trombocitopenia autoinmune en lupus eritematoso sistémico

Carles Quiñones Ribas y Mª Carmen Pérez Navarro.
Coordinador: José Luis Pontón Sivillá.

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Se trata de una mujer de 40 años, sin alergias medicamentosas conocidas, sin hábitos tóxicos y con hábitos dietéticos normales. Es ama de casa y madre de tres hijos. El último parto fue prematuro mediante cesárea hace un año y medio. No ha sufrido ningún aborto.

Antecedentes familiares: su madre es hipertensa y su padre padece *diabetes mellitus* tipo 2 (DM tipo 2), insuficiencia cardiaca isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y demencia senil. Tiene 5 hermanos sin enfermedades a destacar. No refiere antecedentes familiares de psoriasis.

Como antecedentes patológicos destacan:

Hipotiroidsmo diagnosticado hace seis años y medio, en tratamiento sustitutivo y controlado por su médico de familia.

Soplo cardiaco por insuficiencia mitral mínima detectada en ecocardiograma hace dos años, controlado y sin tratamiento farmacológico.

Lesiones cutáneas compatibles con el virus varicela zóster hace un año. Requirió tratamiento con antivirales y antihistamínicos vía oral (vo.) (valaciclovir y ebastina).

Anemia ferropénica crónica de causa ginecológica por útero polimiomatoso, con hipermenorreas de diediocho meses de evolución. Recibió como tratamiento farmacológico hierro vo. hasta la intervención y triptolerina mensual tres dosis. Hace seis meses se le practicó una histerectomía abdominal total extrafascial con conservación de anejos que transcurrió sin incidencias y con una buena evolución.

Mononucleosis infecciosa por el virus Epstein-Barr hace seis años, de características autolimitantes.

Insomnio de larga evolución, actualmente sin tratamiento farmacológico.

Lupus eritematoso sistémico (LES) de cinco años de evolución, con afectación cutánea, articular y de membranas serosas, fenómeno de Raynaud, fotosensibilidad, xerostomía crónica con aftas nasales y bucales recurrentes. Inicialmente fue diagnosticado como lupus eritematoso cutáneo subagudo por presentar un exantema cutáneo y los siguientes valores analíticos: pruebas inmuno-

lógicas con concentración de anticuerpos antinucleares (ANA) de patrón homogéneo de 1/320, y unos anticuerpos anti-DNA de 1/10. Los anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipinas fueron negativos, así como los anticuerpos anti-Sm, anti-Ro y anti-La. Los valores del complemento fueron de 85,5 mg/dl (90-180 mg/dl) para C3 y de 21 mg/dl (10-40 mg/dl) para C4, y una velocidad de sedimentación globular de 30 mm (0-20 mm). La determinación hematológica en el momento del diagnóstico mostró unas plaquetas 196 x10^9/l (150-400 x10^9/l) y un hematocrito del 32% (37%-47%). Posteriormente se diagnosticó como LES por la aparición de clínica sistémica. Hasta la actualidad la paciente refiere episodios recurrentes de dolor articular y exantemas cutáneos que precisan tratamiento farmacológico agudo con glucocorticoides vo. Actualmente su tratamiento para el LES consiste en un antipalúdico oral y glucocorticoides tópicos de forma ocasional cuando aparecen síntomas de enfermedad activa leve con manifestaciones cutáneas y articulares.

El tratamiento habitual de la paciente es: levotiroxina 100 µg en ayunas antes del desayuno; hidroxicloroquina 200 mg durante el desayuno; protección cutánea mediante filtros solares UVA/B con factor de protección 15 como mínimo, cuando sea necesario por alta exposición al sol (20 min antes) y betametasona tópica c/12 h cuando precise por afectación cutánea leve.

La paciente acudió al servicio de urgencias refiriendo astenia grave de dos días de evolución y disnea. Se observaron lesiones cutáneas eritematosas en la zona del escote y de la cara en forma de alas de mariposa junto con livedo reticulario en las extremidades inferiores. Dolor articular localizado en tobillos, rodillas y codo izquierdo. Refirió palpitaciones y dolor torácico compatibles de afectación pleural en hemitórax derecho.

Se encontraba consciente y orientada, afebril, con palidez cutánea y sin adenopatías periféricas. La respiración era superficial y taquipneica, con signos de derrame pleural confirmados posteriormente por radiografía de tórax.

En las pruebas complementarias destacaron los títulos de anticuerpos antinucleares de (1/640) y de anti-DNA (1/40). Los valores del complemento fueron de 81,7 mg/dl para C3 y de 16,1 mg/dl para C4. En el hemograma se observó una hemoglobina de 10,6 g/dl, unas plaquetas de 22 x10^9/l y el test de Coombs directo e indirecto negativo.

Teniendo en cuenta el diagnóstico previo de LES, la sintomatología en el momento del ingreso y la elevación del título de anticuerpos junto con la disminución del complemento, se estableció como diagnóstico principal una exacerbación del LES. Como diagnósticos secundarios se establecieron trombocitopenia y anemia autoinmune junto a derrame pleural en el hemitórax derecho.

La medicación durante el ingreso fue:

- Metilprednisolona endovenosa: 500 mg/24 h. Del día 1 al 3 durante el ingreso.
- Prednisona vo.: 50 mg/24 h (1mg/kg/24 h). Del día 4 al 10 durante el ingreso, iniciando pauta descendente a partir del día 8.
- Hierro vo.: 160 mg Fe^{+2}/24 h (2 comprimidos). Del día 1 al 10 durante el ingreso.
- Paracetamol endovenoso: 1 g/8 h si precisa. Del día 1 al 10 durante el ingreso.
- Omeprazol endovenoso: 40 mg/24 h. Del día 1 al 10 durante el ingreso.
- Transfusión de plaquetas con un total de seis concentrados. Del día 1 al 3 durante el ingreso.
- Inmunoglobulina humana endovenosa (IHE): 20 g/24 h (0,4 mg/kg/24 h). Del día 1 al 5 durante el ingreso.

A partir del día 8 de ingreso inició una pauta descendente de prednisona de 10 mg cada 3 días hasta una dosis de 10 mg durante el desayuno. Se realiza esquema de tratamiento en el informe de alta hospitalaria:

– Día del alta hospitalaria: 40 mg en el desayuno.
– Día + 3: 40 mg en el desayuno.
– Día + 6: 30 mg en el desayuno.
– Día + 9: 20 mg en el desayuno.
– Día + 12: 10 mg en el desayuno.
– Seguir tres días más y parar el tratamiento.

En el momento del alta se reinicia la administración de hidroxicloroquina con una dosis de 400 mg después del desayuno.

En la tabla 1 se expone la historia farmacoterapéutica completa de la paciente.

La paciente evolucionó presentando una rápida mejora de la sintomatología general y dermatológica. A partir de la tercera dosis de inmunoglobulina se produjo una importante recuperación en el recuento de plaquetas, alcanzando la cifra de 108 x10^9 plaquetas/l. Una vez superada la trombocitopenia se decidió realizar una toracocentesis terapéutica bajo oxigenoterapia para el drenaje del derrame pleural, presentando así una mejoría en la disnea. A las 48 h postrealización del tratamiento de cinco días con IHE la paciente presenta 184 x10^9 plaquetas/l, hemoglobina de 11,8 g/dl, C3 de 84,7 mg/dl, C4 de 21 mg/dl, anticuerpos antinucleares de 1/80 y anti-DNA de 1/10. Al presentarse una buena respuesta y tolerancia al tratamiento se decidió disminuir de forma progresiva la dosis del glucocorticoide.

El décimo día de ingreso se decide el alta de la paciente al presentar unos valores hematológicos estabilizados, sin disnea y con imagen radiológica de tórax de control normal. Continúa con la pauta descendente de corticoides y se reintroduce la hidroxicloroquina a una dosis de 400 mg al día. Se cita a la paciente en cosultas externas del centro hospitalario para observar la evolución del caso y valorar la necesidad de un posible tratamiento de mantenimiento.

	MESES PREVIOS INGRESO	INGRESO (10 DÍAS)	DÍAS POSTERIORES AL ALTA	TRATAMIENTO
	FECHA INICIO	FECHA INICIO	FECHA INICIO	
PREVIO AL INGRESO	78 meses			Levotiroxina 100 µg/24 h vo.
	60 meses			Cloroquina 250 mg/24 h vo., fotoprotección tópica, betametasona tópica c/12 h (si precisa).
	50 meses			Retirada cloroquina por insomnio, inicio de hidroxicloroquina 200 mg/24 h vo.
	44 meses			Aumento de hidroxicloroquina a 200 mg/12 h vo. durante 15 días por exacerbación de sintomatología. Después vuelve a pauta habitual.
	42 meses			Metilprednisolona 6 mg/24 h vo. (pauta descendente) durante 5 meses por aumento de sintomatología.
	24 meses			Hierro (II) sulfato 160 mg/24 h vo. por anemia ferropénica.
	15 meses			Deflazacort 30 mg/24 h vo. (pauta descendente) durante 2 meses y medio por aumento de síntomas.
	11 meses			Valaciclovir 500 mg/12 h vo. y ebastina 10 mg/8 h vo. (si picor) durante 5 días por virus varicela zóster.
	8 meses			Triptorelina 3,75 mg/mes vía intramuscular (im.) (3 dosis).
	6 meses			Se suspende hierro (II) vo.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

	MESES PREVIOS INGRESO	INGRESO (10 DÍAS)	DÍAS POSTERIORES AL ALTA	TRATAMIENTO
	FECHA INICIO	FECHA INICIO	FECHA INICIO	
DURANTE EL INGRESO		Día 1 al 3		Metilprednisolona 500 mg/24 h iv., transfusión plaquetas (6 concentrados en total).
		Día 1 al 5		IHE 20 g/24 h iv.
		Día 1 al 10		Hierro (II) sulfato 160 mg/24 h vo., paracetamol 1 g/8 h iv. (si precisa), omeprazol 40 mg/24 h iv.
		Día 4 al 7		Prednisona 50 mg/24 h vo.
		Día 8 al 10		Disminución de prednisona a 40 mg/24 h vo.
POSTERIOR AL INGRESO			Día +1	Hidroxicloroquina 400 mg/24 h vo.
			Día + 6	Disminución de prednisona a 30 mg/24 h vo.
			Día + 9	Disminución de prednisona a 20 mg/24 h vo.
			Día + 12	Disminución de prednisona a prednisona 10 mg/24 h vo. Seguir durante 3 días más y suspender.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

Aproximadamente el 90% de los casos de LES se registran en mujeres fértiles. Es más frecuente en poblaciones de origen africano o asiático, a la vez que sus manifestaciones clínicas suelen aparece con mayor gravedad. La prevalencia del LES en España es de 91 casos cada 100.000 habitantes, pasando a ser de 34 casos cada 100.000 habitantes si se considera únicamente la población caucásica.

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune con afectación principal del tejido conectivo. Puede afectar a multitud de órganos, presentando así una amplia variedad de manifestaciones clínicas. El LES es de etiología desconocida, produciéndose una acumulación de depósitos de autoanticuerpos e inmunocomplejos patógenos, que causan lesiones tisulares y citológicas. Estas respuestas inmunitarias anómalas se originan por una hipereactividad policlonal de los linfocitos T y B, con especificidad de antígeno, a la vez que se produce una regulación errática de dicha hipereactividad.

Los factores que predisponen a padecer un LES son principalmente genéticos sobre los que influyen otros como la radiación UVB, el virus Epstein-Barr, anormalidades en la transmisión de señales celulares, alteraciones en la apoptosis, farmacológicos, etc…, que favorecen la aparición de la enfermedad. Se ha observado una relación entre una infección previa por el virus Epstein-Barr y el desarrollar posteriormente LES, como se observa en esta paciente, que padeció mononucleosis infecciosa un año antes de ser diagnosticada del lupus.

El lupus puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema, presentándose en un 95% de los pacientes sintomatología de carácter general (fatiga, malestar, fiebre, anorexia, pérdida de peso) y musculoesquelética (artralgias, mialgias, poliartritis no erosiva, deformidades en las manos, miopatía, miositis, necrosis ósea isquémica). En un 80-85% de los pacientes aparecen manifestaciones cutáneas (erupción malar, erupción discoide, fotosensibilidad, úlceras bucales, vasculitis, paniculitis) y hematológicas (anemia, trombocitopenia, leucopenia,

linfopenia, anticoagulante circulante, esplenomegalia, linfadenopatía). También puede dar lugar a manifestaciones neurológicas, cardiopulmonares, renales, gastrointestinales y oculares entre otras. La mayoría de los enfermos sufre exacerbaciones con intervalos de relativa calma. Nuestra paciente presentó trombocitopenia y anemia, manifestaciones que aparecen en un 15 y 70% de los pacientes con LES respectivamente. Las manifestaciones cardiopulmonares afectan a un 60% de los pacientes con lupus. La insuficiencia valvular presente en nuestra paciente es una manifestación no muy frecuente en este tipo de pacientes (2%). La anormalidad serológica más común es la detección de anticuerpos antinucleares (ANA), así como un déficit del complemento. Otros anticuerpos más específicos son el anti-DNA, anti-histona, anti-Sm, anti-eritrocito, anti-plaquetario y anti-RNP. Durante la fase no reactiva de la enfermedad los anticuerpos y el complemento suelen estabilizarse.

Se han descrito más de 100 principios activos capaces de desencadenar un LES de origen farmacológico. Los más frecuentemente implicados son la hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, clorpromazina y quinidina. En menor medida las hidantoínas, la etosuximida y los anticonceptivos orales. Del mismo modo que en el LES idiopático, en el farmacológico existe una predisposición genética a padecerlo. Se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio parecidas al LES idiopático, con la diferencia que la patología revierte al retirar el fármaco responsable.

El diagnóstico diferencial de LES se establece a partir de los criterios diagnósticos de la *American College of Rheumatology*. Para su diagnóstico se deben presentar cuatro o más de las manifestaciones clínicas o serológicas reflejadas en la tabla 2, que presenta una especificidad del 98%.

Para el LES no existe curación, por ello los tratamientos disponibles están orientados a disminuir el número de exacerbaciones de la enfermedad así como los síntomas que se presentan. También se tendrán que tener en cuenta los posibles efectos adversos de los fármacos utilizados.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con LES padecen enfermedad leve sin manifestaciones graves, como dolor articular, astenia, erupciones cutáneas o úlceras bucales entre otras. Éste es el caso de nuestra paciente los meses anteriores de ser ingresada por la trombocitopenia. Los casos de remisión completa sin necesidad de tratamiento ocurren en menos del 20% de los casos. Las artralgias, artritis, mialgias, fiebre y serositis leves mejoran considerablemente con la administración de antiinflamatorios no esteroideos, no estando recomendados los glucocorticoides excepto en los brotes agudos. Los antipalúdicos son útiles al presentarse artritis lúpica y lesiones cutáneas. Nuestra paciente tomaba como medicación habitual **hidroxicloroquina** por presentar sintomatología leve con afectación articular y cutánea antes del ingreso.

Otros medicamentos recomendados durante las fases estables de la enfermedad son los **filtros solares**, **glucocorticoides tópicos**, quinacrina, retinoides o dapsona. También se ha propuesto la dihidroepiandrostenona (DHEA) para disminuir la actividad de la enfermedad en aquellos pacientes con LES de grado leve, ya que las hormonas sexuales influyen en la tolerancia inmunitaria.

Las exacerbaciones del lupus responden a la inmunosupresión con dosis altas de **glucocorticoides** como pulsos endovenosos de 500-1000 mg de metilprednisolona en dosis única diaria durante 3-5 días en casos graves y potencialmente mortales, o bien metilprednisolona **(1-2 mg/kg/24 h)** durante los 3-5 primeros días, repartiendo la dosis total de glucocorticoide en 2 ó 3 tomas al día, para administrarlos una vez estabilizada la enfermedad, en dosis única por la mañana. La utilización de citotóxicos como azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, metotrexato o micofenolato de mofetilo se reserva para

casos de enfermedad activa grave, con afectación de órganos o amenaza vital, para reducir el número de exacerbaciones y las necesidades de glucocorticoides.

El tratamiento farmacológico del LES asociado a desórdenes hematológicos y refractarios a otras estrategias terapéuticas incluye glucocorticoides e **inmunoglobulina humana endovenosa (IHE)**, aunque no ha demostrado superioridad respecto a altas dosis de glucocorticoides solos. En el caso revisado, la IHE tiene un efecto transitorio al incrementar rápidamente el recuento de plaquetas. Su principal mecanismo de acción consiste en la neutralización de los receptores Fc de las células fagocíticas en el bazo, donde se destruyen las plaquetas y eritrocitos alterados, así como su acción inmunomoduladora al disminuir la producción de autoanticuerpos. La esplenectomía se recomienda en los casos refractarios al tratamiento con glucocorticoides e IHE, aunque se debe valorar esta opción al tratarse de pacientes bajo terapia inmunosupresora, con un alto riesgo de padecer infecciones oportunistas.

Una vez estabilizada la enfermedad es importante controlar los niveles de plaquetas, ya que con un nivel inferior a 30×10^9 plaquetas/l el riesgo de hemorragia subaracnoidea en este tipo de pacientes puede llegar a ser del 30%. Esto hace que se requirieran dosis de mantenimiento con IHE en muchos de los casos.

La plasmaféresis puede ser una herramienta útil, como alternativa, para eliminar de la sangre periférica los anticuerpos contra las plaquetas o los inmunocomplejos en pacientes graves y sin mejora mediante los tratamientos farmacológicos.

Nuestra paciente, durante la fase basal del LES, presentaba sintomatología leve, sin afectación de órganos, sin amenaza vital, y una buena calidad de vida. Durante la exacerbación del lupus ya aparece afectación de órganos y amenaza vital, pero potencialmente reversible. En estos casos el algoritmo de tratamiento recomendado consiste en administrar glucocorticoides a dosis elevadas y posteriormente añadir citotóxicos como ciclofosfamida, oral o endovenosa, si fuera necesario. Si no existiera mejoría añadiríamos a los corticoides la administración de IHE.

Conociendo la medicación de nuestra paciente al ingreso y, dentro de un plan de atención farmacéutica (tabla 3), podemos dar una serie de recomendaciones sobre ésta:

- **Glucocorticoides:** por sus numerosos e importantes efectos adversos (hipertensión, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipocalemia, osteoporosis, necrosis vascular, cataratas, aumento de peso, retención de líquidos, infecciones y otros), es importante monitorizar a los pacientes para controlar su posible aparición. Con este fin, es necesario controlar distintos parámetros analíticos, hacer un seguimiento de las constantes del paciente así como la realización de determinadas pruebas complementarias, como la densiometría ósea o el examen oftalmológico cuando se requieran tratamientos prolongados. Una vez estabilizada la enfermedad se recomienda administrar en una sola dosis diaria y durante el desayuno.

- **Hierro oral:** se recomienda su administración con el estómago vacío (1 hora antes o 2 después de las comidas). En caso de intolerancia gástrica se puede administrar en dos tomas (comprimidos de 80 mg de Fe^{+2}) o bien con las comidas (viéndose disminuida su absorción). Puede colorear las heces de color negro.

- **Omeprazol:** el uso de un protector gástrico para evitar la úlcera de estrés en pacientes ingresados sin antecedentes de alteraciones gastrointestinales previas (reflujo esofágico, úlcera duodenal, ...) es discutible, aún cuando se trate de pacientes en tratamiento mediante antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides a altas dosis por un pro-

ceso agudo. Se podría incidir sobre la aplicación de la terapia secuencial, pasando el omeprazol a vo. Especialmente a partir del sexto día de ingreso cuando ya no requiere la administración de IHE y está prevista la disminución de dosis de los glucocorticoides vo.

– Paracetamol: valorar la necesidad del tratamiento analgésico a partir de las administraciones realizadas por enfermería, junto la aplicación de la terapia secuencial al igual que en los glucocorticoides.

– IHE: debe administrarse a una velocidad de perfusión inicial de 30-60 mg/kg/h (0,6 a 1,2 ml/kg/h) durante los primeros 30 min. Si el paciente lo tolera bien, se pueden realizar incrementos graduales hasta un máximo de 120 mg/kg/h (2,4 ml/kg/h). Por el riesgo de padecer reacciones adversas importantes de tipo anafiláctico, es preciso monitorizar al paciente durante toda la primera infusión y hasta una hora una vez terminada. A partir de la segunda administración de IHE se deben monitorizar a todos los pacientes durante 20 min una vez terminada la infusión endovenosa.

Así mismo, también se puede realizar dicha intervención con la medicación prescrita al alta:

– Hidroxicloroquina: en pacientes mayores de 40 años es importante controlar las posibles alteraciones visuales, ya que el antipalúdico puede originar degeneración macular. Es recomendable realizar una fundoscopia y exploración del campo visual cada 6-12 meses.

Si el LES de la paciente se estabiliza, sin aparición de síntomas graves se podría disminuir a una dosis de mantenimiento de 200 mg al día.

– Glucocorticoides: es necesario realizar una pauta descendente de la dosis de glucocorticoide. Se recomienda disminuir 10 mg de prednisona por semana hasta su finalización.

Por otro lado, y también como intervención farmacéutica, se analizó el estado nutricional de la paciente durante el ingreso. En el momento del ingreso tenía un peso de 52 kg y una talla de 1,59 m, siendo su índice de masa corporal de 20,6 kg/m^2. En la analítica se observaron los siguientes valores: glucosa 79 mg/dl, colesterol 139 mg/dl, proteína 7,1 g/dl, albúmina 4,3 g/dl, urea 26 mg/dl, creatinina 1,01 mg/dl, urato 3,7 mg/dl, calcio 9,6 mg/dl, fosfato 4 mg/dl, sodio 142 mmol/l, potasio 4 mmol/l, AST 20 U/l y ALT 20 U/l.

Los requerimientos energéticos a partir de la fórmula de Harris-Benedict y con un estrés leve (x 1,2) por enfermedad crónica reagudizada corresponderían a 1.500 kcal. Las necesidades de nitrógeno en estrés leve corresponderían a 1g/kg/día (52 g/24 h).

La paciente presentaba un estado nutricional correcto en el momento del ingreso, por lo que no necesitó ningún soporte nutricional adicional. Durante el ingreso la paciente mantuvo una ingesta adecuada y unos parámetros nutricionales correctos.

Para favorecer la adherencia y la correcta administración de la medicación al alta hospitalaria es de utilidad ofrecer al paciente información oral y escrita de su tratamiento. Es especialmente importante en aquellos pacientes polimedicados, de edad avanzada, o en los que su tratamiento consta de una pauta variable.

Nuestra paciente es tributaria a recibir dicha información al tener que realizar una pauta descendiente de glucocorticoides. La elaboración de un calendario donde quedasen reflejadas las diferentes administraciones podría ser gran utilidad.

En último lugar, cabe destacar que en todo tratamiento el objetivo farmacoeconómico es escoger la mejor opción coste efectiva. El seguimiento de los algoritmos recomendados puede mejorar la evolución de la enfermedad y dismi-

nuir, *a priori*, los costes directos de los posibles tratamientos seleccionados. La paciente fue sometida a un tratamiento corticoideo a dosis altas junto con IHE para resolver con éxito la trombocitopenia y anemia secundaria al lupus. Sin embargo, en estos casos, las guías de práctica clínica no contemplan la administración de IHE como primera opción de tratamiento. La administración de citotóxicos, como ciclofosfamida, junto a los glucocorticoides podría ser efectiva y menos costosa, más aún pudiéndose administrar de forma oral o endovenosa.

*1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos.
2. Eritema discoide	Placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular; a veces se observan cicatrices atróficas.
*3. Fotosensibilidad	La exposición a la luz UV causa erupción cutánea.
*4. Úlceras bucales	Úlceras bucales y nasofaríngeas observadas por el médico.
*5. Artritis	Artritis no erosiva con afectación de dos o más articulaciones periféricas, que se caracteriza por dolor, tumefacción o derrame.
6. Serositis	Pleuritis o pericarditis confirmadas mediante ECG, roce o signos de derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal	Proteinuria mayor de 0,5 g/día o de 3+ o cilindros celulares.
8. Enfermedad neurológica	Convulsiones sin ninguna otra causa o psicosis sin ninguna otra causa conocida.
9. Enfermedad hematológica	Anemia hemolítica o leucopenia (<4.000/µl), linfopenia (<1.500/µl) o trombocitopenia (<100.000/µl), después de descartar daño iatrogénico por medicamentos.
10. Trastornos inmunitarios	Anti-ADNds, anti Sm, anti-fosfolípido o cualquier combinación de ellos.
*11. Anticuerpos antinucleares	Título anormal de ANA mediante inmunofluorescencia o una técnica equivalente en cualquier momento, después de descartar daño por medicamentos que inducen ANA.
*Manifestaciones presentes en nuestra paciente en el momento del diagnóstico	

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la *American College of Rheumatology*.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación del uso de glucocorticoides y IHE en LES y adecuación a ficha técnica.	Aunque existe bibliografía que respalda el uso de IHE en LES no está autorizada en ficha técnica por lo que se debe tramitar el uso compasivo.
Efectividad terapia	Control de constantes: los glucocorticoides pueden dar lugar a una elevación de la tensión arterial. Control de parámetros bioquímicos: glicemia, triglicéridos, colesterol, sodio y potasio. Control hematológico: vigilar los niveles de Hb, hematocrito y plaquetas. Comprobar la mejoría clínica general y dermatológica. Resolución de la disnea. Control de la aparición de signos y síntomas de infección. Realizar cultivos e instaurar tratamiento antibiótico empírico si es oportuno.	

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Duración del tratamiento	Comprobar que la duración de los tratamientos con IHE y de metilprednisolona endovenosa es la adecuada de acuerdo con las guías de práctica clínica. Comprobar que la pauta descendente de glucocorticoides vo. se realiza de modo gradual hasta la suspensión del tratamiento. Comprobar que la duración del resto de medicación endovenosa es correcta.	Proponer al prescriptor terapia secuencial: cambiar lo antes posible la administración de omeprazol a vo.
Síntoma no tratado	Revisar el estado nutricional de la paciente vigilando una posible pérdida de peso, ingesta diaria, parámetros nutricionales.	Informar al médico prescriptor de una posible desnutrición y proponer un tratamiento a seguir.
Dosis	Ajuste de las dosis diaria de IHE y prednisona vo. según el peso de la paciente: – IHE: 0,4 mg/kg/24 h – Prednisona vo.: 1 mg/kg/24 h	Informar al prescriptor de la necesidad de realizar pauta descendente de prednisona a medida que la clínica lo permita.
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de la función renal. La administración de IHE puede dar lugar a incrementos de Cr sérica y/o insuficiencia renal.	En caso de deterioro renal proponer al prescriptor la disminución de la velocidad de infusión de IHE para evitar un empeoramiento.
Interacciones fármacológicas	Analizar las interacciones clínicamente significativas. – Los glucocorticoides presentan un gran número de interacciones, por ello vigilar cuando se combinen con fármacos como antiácidos, inductores e inhibidores enzimáticos (por metabolismo por CYP3A4), fármacos que también den lugar a hipokalemia. Evitar las plantas medicinales como la regaliz y la equinacea. – Evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuados hasta 3 meses después de la administración de IHE.	Informar al prescriptor de las interacciones clínicamente significativas.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar los signos y síntomas de infección. Vigilar la aparición de diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, hipocalemia, aumento de peso, retención de líquidos. Riesgo de anafilaxia por la administración de IHE.	Utilizar la menor dosis efectiva de corticoide para minimizar el riesgo de efectos adversos. Informar al prescriptor y a enfermería del riesgo de anafilaxia y de la correcta monitorización.
Administración	Informar sobre la correcta administración de: – Hierro oral: en ayunas para una mejor absorción. En caso de intolerancia separar en 2 tomas o dar con las comidas. — Glucocorticoides: por la mañana y con alimentos – IHE: velocidad de infusión inicial de 30-60 mg/kg/h durante 30 min. Se puede aumentar gradualmente hasta 120 mg/kg/h. Monitorización del paciente durante la 1ª infusión y 1 hora después. A partir de la 2ª infusión monitorizar hasta 20 min después.	Informar a enfermería.
Adherencia al tratamiento	Informar sobre la importancia de realizar correctamente la pauta descendente de corticoides.	Informar al paciente y entregar calendario especificando las dosis diarias.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

En la tabla 4 puede observarse la hipotética proyección de costes en alternativas previas al uso de IHE:

	IHE	CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA	CICLOFOSFAMIDA ORAL (EN GRAVEDAD MODERADA)
Tratamiento durante el ingreso (10 días)	5 días de tratamiento: 0,4 g/kg/24 h 4.540 €	1 ciclo: 20 mg/kg/24 h (c/3-4 sem) 5,37 €	10 días de tratamiento: 2,5 mg/kg/24 h 3,37 €
Tratamiento de mantenimiento (en el caso de que fuera necesario)	Cada 3-4 semanas: 0,4 g/kg/24 h 908 €	Cada 3-4 semanas: 20 mg/kg/día 5,37 €	Hasta remisión: de los síntomas 0,37 €/24 h

Tabla 4. Costes de tratamiento del LES.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Reumathology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arthritis Rheum. 1999; 42:1785-96.

2. Gill J, Quisel A, Rocca P *et al*. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am Fam Physician. 2003; 68:2179-86.

3. Maeshima E, Kida Y, Goda M *et al*. A case of systemic lupus erythematosus expressing intractable thrombocytopenia remedied effectively by intermittent and continuous administrations of a small amount of immune globulin. Mod Rheumatol. 2006; 16:239-42.

4. Harley J, James J. Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2006; 64:45-50.

6. Arnal C, Piette JC, Leone J *et al*. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. J Rheumatol. 2002; 29:1-2.

7. ASHP Commission on Therapeutics. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. Am J Health Syst Pharm. 1999; 56:347-79.

Área IX
Enfermedades Dermatológicas

Psoriasis resistente al tratamiento convencional

Begoña Arce Abaitua y Marta Sáenz de Tejada López.
Coordinadora: María Teresa Benítez Jiménez.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 34 años de edad, diagnosticada de **psoriasis en placas** de 17 años de evolución en tratamiento con ciclosporina 300 mg/24 h (desde cuatro meses antes de acudir a urgencias; tratamientos previos desconocidos), con antecedentes familiares (tío y abuelo), que cursa con brotes periódicos de lesiones diseminadas, y que acude al servicio de dermatología de nuestro hospital por presentar agravamiento de las lesiones cutáneas.

En la **exploración física** se observan placas eritemato-descamativas, bien delimitadas, localizadas en codos, rodillas, región lumbar y preesternal. Marcada formación de escamas y tendencia a agruparse formando placas (figuras 1 y 2).

Analítica de control:

Valor de creatinina (<1,35 mg/dl): 0,98 mg/dl.

Debido a un aumento en el valor de creatinina, con respecto al valor basal de la paciente (0,75 mg/dl) se decide, disminuir la dosis de **ciclosporina a 150 mg/24 h** (repartido en dos tomas).

Figuras 1 y 2. Placas en mano y codo.

Se cita a la paciente en las consultas de dermatología para hacer el seguimiento farmacoterapéutico, observar la evolución del brote y controlar periódicamente la función renal.

Evolución clínica:

Urgencias

La paciente acude al servicio de urgencias de nuestro hospital con un proceso infeccioso de vías respiratorias en tratamiento con Ibuprofeno. Refiere desde hace 4 días un prurito intenso y agravamiento de las lesiones cutáneas. En la **exploración física** se observan placas bilaterales eritematosas localizadas en miembros inferiores, superiores y región preesternal y lesiones puntiformes.

Analítica:

Valor de creatinina (<1,35 mg/dl): 0,98 mg/dl

Título de ASLO (anticuerpos anti-estreptococo b-hemolíticos del tipo A: < 200 unidades/ml): 225 unidades/ml.

Juicio clínico:

Psoriasis guttata (psoriasis en gotas. Figura 3) en paciente con psoriasis en placas, desencadenada por infección y empeoramiento clínico tras la administración de AINEs. Se va de alta con tratamiento antibiótico (amoxicilina-clavulánico 500/125 mg/8 h durante 10 días).

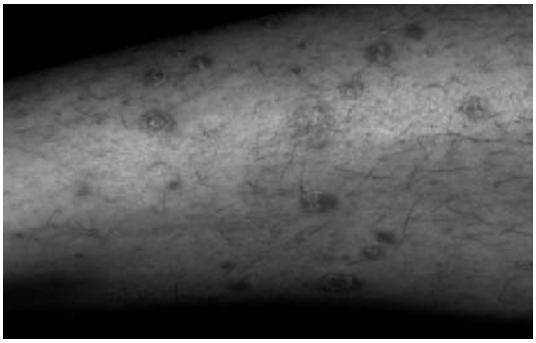


Figura 3. Psoriasis guttata o en gotas.

Se plantea el tratamiento con PUVA (fotoquimioterapia) pero se descarta por ser incompatible con la ciclosporina.

Se realizan controles mensuales a los cuatro meses siguientes al episodio de urgencias con los valores indicados en la tabla 1.

	CREATININA (mg/dl)	DOSIS CICLOSPORINA (mg/24 h)
Mes 1	0,93	100
Mes 2	0,84	100
Mes 3	0,93	80
Mes 4	0,96	Suspensión tratamiento

Tabla 1. Valor analítico de creatinina y dosis de ciclosporina prescrita.

Durante este tiempo los **niveles de ASLO** se mantienen elevados (>200 unidades/ml) por lo que se decide la administración de bencilpenicilina cada 15 días.

La paciente continúa con brotes periódicos de psoriasis que no mejoran a pesar de combinar el tratamiento sistémico con tratamiento tópico (corticoides tópicos: betametasona, metilprednisolona; análogos de la vitamina D: calcipotriol; emolientes).

Tras el fracaso terapéutico con la ciclosporina se inicia tratamiento con **extracto de *Polypodium leucotomos* 120 mg** :

– 240 mg/8 h (durante 4 meses).
– 120 mg/8 h (del mes 4 hasta el mes 10).

Debido al empeoramiento de la sintomatología clínica (aumento de las lesiones diseminadas y afectación del cuero cabelludo), se decide valorar el uso de terapias biológicas (se solicita radiografía de tórax, mantoux y analítica).

Inicio de tratamiento con **efalizumab**, con clara mejoría de las lesiones que se mantiene

hasta la actualidad. Se reduce el área corporal afectada y se observa un adelgazamiento de la placa psoriásica. Únicamente refiere al inicio del tratamiento un cuadro gripal que cede a los pocos días. Se le cita para revisiones mensuales con analítica.

– Dosis inicial: 0,7 mg/kg/semana.
– Dosis sucesivas: 1 mg/kg/semana.

2. DISCUSIÓN

Ante este caso, en el que el tratamiento sistémico con ciclosporina no aporta los beneficios clínicos esperados, nos planteamos cuál es el tratamiento de elección en la psoriasis.

El manejo del paciente con psoriasis, tiene como objetivo controlar sus manifestaciones clínicas, intentando evitar el aspecto antiestético de las lesiones. Ninguno de los tratamientos autorizados para la psoriasis presenta una efectividad suficiente como para curar la enfermedad, por lo que son frecuentes las recidivas. Las **terapias antipsoriásicas** se dividen en dos grupos: los **tratamientos tópicos** (queratolíticos, corticoesteroides, alquitranes, ditranol, derivados de la vitamina D y retinoides), indicados para las formas leves y los **tratamientos sistémicos** (metotrexato, ciclosporina, acitretina, terapias biológicas), utilizados en las formas más graves de la psoriasis.

En 2005, la **Guía de Práctica Clínica** ***(National Guideline Clearinghouse)*** basada en la evidencia, establece en sus recomendaciones los criterios de tratamiento de la psoriasis y los clasifica en función del nivel de evidencia. La elección del tratamiento dependerá de la extensión, severidad, subtipo, localización de las lesiones y preferencias del paciente. Entre los tratamientos con un nivel de evidencia A, basados en estudios de alta calidad y con resultados homogéneos, concluye que la mejor terapia es la combinación de calcipotriol con un corticoide tópico potente como el calcitriol, la fototerapia y la ciclosporina sistémica.

La *British Association of Dermatologists* publicó en 2006 –*Psoriasis Guideline*- donde recoge los diferentes tratamientos a utilizar, especificando que la mayoría de los pacientes pueden ser tratados de forma tópica. Indica el tipo de tratamiento apropiado en función del tipo, severidad y repuesta previa a otros tratamientos.

En Julio de 2005, **Evidencia Clínica**, realiza una revisión sobre el tratamiento de la psoriasis crónica en placas, y clasifica a los tratamientos para la psoriasis como:

– **Beneficiosos:** tazaroteno y derivados de la vitamina D aplicados de forma tópica.

– **Probablemente beneficiosos:** ditranol y emolientes aplicados de forma tópica, helioterapia, psoraleno más rayos ultravioleta A (PUVA) y de aplicación sistémica el alefacept, efalizumab, etarnecept, infliximab y el regimen de Ingram.

– **Equilibrio entre beneficios y daños:** corticosteroides tópicos y entre los tratamientos sistémicos la ciclosporina, derivados del ácido fumárico, metotrexato y retinoides orales.

– **De efectividad desconocida:** alquitranes y acido salicílico tópico, fototerapia más balneoterapia, rayos ultravioletas A, acupuntura, psicoterapia, balneoterapia, suplementos de aceite de pescado y leflunomida aplicada de forma sistémica.

Ciclosporina

La ciclosporina es un polipéptido de 11 aminoácidos que se obtiene del hongo *Tolypocladium inflatum*. Desde principios de 1980 ha sido utilizada en el tratamiento de la psoriasis y de otras dermatosis. Su principal mecanismo de acción se debe a la modificación de los Linfo-

citos T y de las respuestas inmunes mediadas por éstas células.

La ciclosporina debe usarse con precaución para limitar los **efectos secundarios**. La ciclosporina produce cambios funcionales y estructurales a nivel renal, dando lugar a **nefrotoxicidad** e hipertensión. Los cambios funcionales son debidos a la vasoconstricción en la microcirculación renal y están relacionados con la dosis. Los cambios estructurales incluyen una microangiopatía obliterante con atrofia tubular y fibrosis intersticial. La **hipertensión** se observa en un 10-15% de los pacientes y revierte al suspender el tratamiento (puede ser controlada con antagonistas del calcio). La ciclosporina no es mutagénica, pero la inmunosupresión que produce puede dar lugar a un **aumento del riesgo de cáncer cutáneo** (aumentado en 2,6 en pacientes con artritis reumatoide y en 7,5 veces en pacientes con psoriasis) y de **linfomas**.

Guías terapéuticas en la psoriasis

En el tratamiento de la psoriasis, las guías clínicas recomiendan iniciar con una dosis de ciclosporina de 2,5 mg/kg/24 h. Si durante las siguientes 2-4 semanas no se aprecia mejoría en la evolución clínica, la dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,5-1 mg/kg hasta un máximo de 5 mg/kg/24 h.

La ciclosporina es de elección en pacientes que no responden a tratamientos previos o no son susceptibles del tratamiento tópico o fototerapia. Se aconseja la asociación con tratamientos tópicos. Suelen realizarse ciclos cortos de 3 a 4 meses de duración. Tras cada ciclo, puede iniciarse una reducción escalonada de 0,5-1 mg/kg/semana, y en un mes el paciente debe estar sin tratamiento. Si se presenta un nuevo brote se iniciará de nuevo el tratamiento con la dosi mínima eficaz.

En una minoría de pacientes puede ser necesario el tratamiento continuo con ciclosporina, pero nunca se superarán los 2 años de tratamiento.

Durante todo el tratamiento deben realizarse una serie de controles para la monitorización del paciente (tabla 2).

Extracto de *Polypodium leucotomos*

El extracto de *Polypodium leucotomos* favorece la capacidad regenerativa sistémica a través de inhibición de mecanismos autoinmunes-inflamatorios. Su acción se centra sobre la biosíntesis y regeneración de los tejidos alterados por psoriasis (tejidos con degradación del colágeno).

Debido al efecto inmounomodulador, actúa sobre las lesiones psoriásicas inhibiendo la actividad de IL-6, IL-2, IFN-gamma y TNF-alfa, mejorando su evolución y además inhibe la síntesis de leucotrieno B4 y el factor activador de plaquetas, mediadores involucrados en la respuesta

TEST	FRECUENCIA	CAMBIOS A REALIZAR
Hemograma completo	Inicialmente mensual, luego cada 2-3 meses.	1. Disminuir la dosis (1 mg/kg) si existen incrementos de creatinina de más del 30% de los niveles basales. Si persisten en más de 2 ocasiones debe suspenderse la medicación y no reanudarse hasta que estén en valores próximos al 10% por encima de los niveles basales. 2. Si la presión diastólica es >105 en una ocasión o >95 en varias, hay que disminuir la dosis o añadir nifedipino (deben evitarse los diuréticos).
Test de función renal: urea, creatinina, aclaración de creatinina.	Urea y creatinina cada 2 semanas durante los 3 primeros meses y luego cada mes.	
Presión sanguínea	Cada 15 días durante 3 meses, luego mensual.	
Bioquímica hepática	Mensual.	
Potasio, ácido úrico, magnesio, colesterol, triglicéridos.	Mensual. Los lípidos cada 3 meses.	

Tabla 2. Monitarización de los pacientes tratados con ciclosporina.

inflamatoria. Este tratamiento normaliza la respuesta inmunitaria exacerbada en pacientes con psoriasis, blanqueando las lesiones y reduciendo el prurito.

La duración del tratamiento suele ser de unos 6 meses.

Terapias biológicas: Efalizumab

Efalizumab es una anticuerpo monoclonal inmunosupresor humanizado de tipo IgG1 k, obtenido por ingeniería genética. El efalizumab se une a la subunidad a del LFA-1 (antígeno 1 de la función leucocitaria) que se expresa en todos los leucocitos, con lo que reduce la expresión de la superficie celular de los CD11a. Efalizumab inhibe la unión del LFA-1 a las moléculas de adhesión intercelular de tipo 1 (ICAM-1) con lo que impide la adhesión de los leucocitos a otras células. Los efectos del LFA-1 sobre las ICAM-1 desencadenan, además, múltiples procesos, incluyendo la activación de los linfocitos T, la adhesión de estos a las células endoteliales y la migración de los leucocitos a otras zonas donde se presenta inflamación, incluyendo la placa psoriática. En la placa psoriática juegan un papel predominante la activación y migración de los leucocitos, pero sobre todo existe una hiperexpresión de las moléculas de adhesión intercelular de tipo 1 (ICAM-1) en las células endoteliales y en los queratinocitos. El CD11a también se expresa en otras células como los linfocitos B, los monocitos, las células *natural killer*. En todas estas células el efalizumab interfiere con su activación, adhesión, migración y efectos sobre otras células.

Efalizumab se administra de forma subcutánea (sc.), la dosis inicial es de 0,7 mg/kg, seguida de 1 mg/kg/semana. En ningún caso se superarán dosis únicas de 200 mg.

La dosis de 1 mg/kg/sc. de efalizumab reduce la expresión de CD11a en los linfocitos circulantes a un nivel del 15-25% de los niveles previos y los sitios de unión de los CD11a a aproximadamente el 5%. Estos efectos se observan al cabo de 1 ó 2 días después de la primera dosis y se mantienen estables durante la semana que transcurre entre dos dosis. Una vez discontinuado el tratamiento, los sitios de unión libres de los CD11a recuperan el 74% del valor de pre-tratamiento a las 5 semanas y vuelven a los valores basales en 8 a 13 semanas.

Durante el tratamiento deben realizarse controles analíticos, hematológicos y bioquímicos basales de forma mensual durante los 3 primeros meses y luego trimestralmente.

Efalizumab es un fármaco eficaz y con un buen perfil de seguridad en el tratamiento a corto y largo plazo de la psoriasis moderada-grave. Su eficacia, demostrada en tratamientos de 12 semanas, se mantiene en tratamientos prolongados (al menos hasta 36 meses). La tolerancia es muy buena y los efectos adversos más comunes (cefalea, escalofríos, náuseas, fiebre, mialgias) se producen sólo tras dosis iniciales. Los efectos adversos graves tienen una incidencia baja y no se ven incrementados con el uso prolongado del fármaco.

El plan de atención farmacéutica puede observarse en la tabla 3.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Comprobar adecuación del tratamiento con ciclosporina.La paciente está en tratamiento sistémico con ciclosporina y tratamiento tópico con corticoides, emolientes y análogos de vitamina D.	Evolución de la paciente de varios años con tratamiento anterior desconocido y que se podría considerara inefectivo, por lo que la ciclosporina es la siguiente opción en el tratamiento de la psoriasis. Hacer seguimiento de la evolución para comprobar la efectividad del tratamiento. Si no es efectiva se debe valorar el uso de terapias biológicas.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Profilaxis infecciones	Se va de alta con tratamiento antibiótico para la infección.	Al fracasar el tratamiento se inicia tratamiento quincenal con bencilpenicilina.
Efectividad terapia	Revisiones periódicas de las lesiones de la paciente junto con analíticas de control. La paciente continúa con infección tras el tratamiento antibiótico. Efalizumab.	La ciclosporina es nefrotóxica por lo que hay que controlar los niveles de creatinina. Comprobar que el tratamiento antibiótico con Bencilpenicilina es efectivo con analíticas de Anticuerpos ASLO. Control de las lesiones. Durante el tratamiento deben realizarse controles analíticos, hematológicos y bioquímicos basales de forma mensual durante los 3 primeros meses y luego trimestralmente.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento antibiótico con Amoxicilina-Clavulánico 500/125 mg/ 8 horas (10 días) Duración del tratamiento con extracto de *Polypodium leucotomos*. Efalizumab: eficacia se mantiene en tratamientos de hasta 36 meses.	El tratamiento con extracto de *Polypodium leucotomos* es de 6 meses.
Dosis	Ciclosporina: dosis de 2,5 mg/kg/día. Si durante las siguientes 2-4 semanas no se aprecia mejoría en la evolución clínica, la dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,5-1 mg/kg hasta un máximo de 5 mg/kg/día. Ajustar la dosis de ciclosporina en función de los valores de creatinina obtenidos en las analíticas. Efalizumab: Dosis inicial: 0,7 mg/kg. Dosis sucesivas: 1 mg/kg/semana.	Disminuir la dosis (1mg/kg) si existen incrementos de creatinina de más del 30% de los niveles basales. Si persisten en más de 2 ocasiones debe suspenderse la medicación y no reanudarse hasta que estén en valores próximos al 10% por encima de los niveles basales. Efalizumab: en ningún caso se superarán dosis únicas de 200 mg.
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina.	Ajuste de dosis de la ciclosporina.
Interacciones fármacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas: ciclosporina (evitar con otros inmunosupresores, incompatible con fototerapia, evitar con fármacos nefrtotóxicos, AINEs, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio).	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica. Informar al alta del paciente para que evite la automedicación.
Reacciones adversas reales o potenciales	Ciclosporina: nefrotoxicidad, hiperuricemia, hiperkalemia, hepatotoxicidad transitoria, hipertrofia gingival. Efalizumab:cefalea, escalofríos, náuseas, fiebre, mialgias, se producen sólo tras dosis iniciales.	Control función renal, controles analíticos completos.
Administración	La dosis total de ciclosporina debe repartirse en dos tomas. La bencilpenicilina se administra cada 15 días. Efalizumab: administración sc.	Comprobar que la paciente se toma correctamente la medicación. Revisar las visitas de la paciente para la administración del tratamiento antibiótico. Informar a enfermería de la administración de efalizumab.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento.	Información al alta del paciente y en las revisiones.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Psoriasis. National Guideline Clearinghouse. Finnish Medical Society Duodecim. Psoriasis. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2005. Disponible en: *http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8260&nbr=4599&ss=6&xl=999.*

2. Psoriasis Guideline 2006. British Association of Dermatologists. NLH Guidelines Finder. 2006. Disponible en: *http://www.bad.org.uk/healthcare/guidelines/psoriasis_guideline_(Final_update)_280906.pdf.*

3. Naldi L, Rzany B. Psoriasis crónica en placas. Evidencia Clínica. Legis Colombia. 2007. Disponible en: *http://www.evidenciaclinica.com.*

4. Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK *et al.* A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. N Engl J Med. 2003; 349:2004-13.

5. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK *et al.* Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290:3073-80.

6. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB *et al.* Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2005; 52:425-33.

7. Menter A, Gordon KB, Carey W *et al.* Efficacy and safety observed during 24 weeks of Efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Arch Dermatol. 2005; 141:31-8.

8. Dubertret L, Sterry W, Bos JD *et al.* Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: the international, randomized, controlled phase III Clinical Experience Acquired with raptiva (CLEAR) trial. Br J Dermatol. 2006; 155:170-81.

Área X
Enfermedades Hematológicas

Neutropenia febril

Cristina Martínez Roca y Pilar Flox Benítez.
Coordinador: Fernando Busto Fernández

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 25 años sin alergias a medicamentos conocidas. Fumadora importante y sin otros hábitos tóxicos. A tratamiento con anticonceptivos orales desde hace dos años. Diagnosticada al ingreso de leucemia mieloblástica aguda (LMA) subtipo M3 de la Clasificación Franco-Americana-Británica (FAB): leucemia promielocítica aguda (LPA). Inicia tratamiento de inducción según el esquema PETHEMA LPA 2005 (Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas) con tretinoina (ácido holotrans retinoico o ATRA) a dosis de 45 mg/m^2/24 h vía oral (vo.) dividido en dos tomas y quimioterapia con idarrubicina 12 mg/m^2 vía intravenosa (iv.) los días 2, 4, 6 y 8. Como protector gástrico se mantiene el tratamiento domiciliario con omeprazol 20 mg/12 h que recibía desde 15 días antes del ingreso por dolor epigástrico difuso y pirosis. Como profilaxis antiemética se pauta una dosis de ondansetron de 8 mg y dexametasona 20 mg iv. previa a la administración de idarrubicina para continuar posteriormente con ondansetron 8 mg/8 h y dexametasona 5 mg/12 h. También se pauta profilácticamente levofloxacino 500 mg/24 h y fluconazol 100 mg/24 h, ambos por vo. y enjuagues con clorhexidina.

Al cuarto día del inicio con tretinoina refiere malestar general y pérdida de fuerza con hemiplejia parcial en el lado izquierdo que se diagnostica mediante TAC urgente como infarto cerebral silviano y frontoparietal derecho. Se mantiene el tratamiento con ATRA con el objetivo de conseguir respuesta completa y finaliza el ciclo de quimioterapia con idarrubicina.

Al día siguiente de la primera administración de idarrubicina hace un pico de fiebre de 38,5 °C. Se solicita una hematimetría en la que se observa un recuento de neutrófilos de 260/mm^3. Se retiran dos hemocultivos de sangre periférica y un urocultivo ya que porta sonda urinaria y es un posible foco infeccioso a descartar. No se sospecha otro foco de infección en la anamnesis y en la exploración clínica. Teniendo en cuenta que la neutropenia reduce los fenómenos de inflamación, lo que se traduce en una menor expresión clínica y radiológica de algunas infecciones, se solicitan otras explo-

raciones complementarias como una bioquímica sérica y de orina, una prueba de coagulación y una radiografía de tórax que no presentan alteraciones de interés. Por otra parte, se descarta una recurrencia o lisis tumoral y que la aparición del pico de fiebre esté asociada a algún fármaco o transfusión de hemoderivados. Considerando que ha presentado un pico de fiebre superior a 38,3 ºC y que recientemente ha recibido tratamiento con quimioterapia y se encuentra en fase de aplasia medular con un recuento de neutrófilos inferior a 500/mm^3, se diagnostica de neutropenia febril.

Tras retirar los cultivos se inicia antibioterapia con cefepime y amikacina. Se suspende la profilaxis con la quinolona vo., se aumenta la dosis del fluconazol a 200 mg/24 h iv. y se traslada a una habitación individual correctamente identificada con aislamiento inverso.

Tras diez días con terapia antimicrobiana intravenosa continúa con fiebre. Se queja de dolor en el paladar que no cede con tramadol intravenoso. En la exploración física se observa una orofaringe eritematosa que se diagnostica como mucositis grado 2 según los criterios de severidad del *National Cancer Institute* (NCI) y se decide añadir al tratamiento antimicrobiano teicoplanina. Se pautan parches de fentanilo aunque posteriormente se sustituyen por morfina vo. para controlar el dolor y enjuagues con suspensión de mucositis. Tres días más tarde continúa con picos febriles diarios de 38 ºC, con cultivos negativos y sin sintomatología salvo dos placas blanquecinas en el paladar sugestivas de infección por cándida. Se suspende el fluconazol y se prescribe caspofungina. Una semana más tarde continúa aplasiada (control analítico 280 L, 130 N, 8,3 Hb y 13.000 plaquetas) y con picos febriles de 38 ºC por lo que se solicita en modalidad de Uso Compasivo la asociación de voriconazol vo. a la terapia antifúngica. El día 25 de terapia antimicrobiana, a pesar de que sigue febril, se suspenden la amikacina y la teicoplanina ante la persistencia de hemocultivos negativos. Además, teniendo en cuenta que lleva a tratamiento antibiótico casi un mes, ese día se pautan suplementos orales de potasio y una dosis única de tres ampollas de vitamina k vo. Tres días más tarde, primer día afebril y el primer día con recuento de neutrófilos en rango normal (2.750/mm^3). Se mantiene el tratamiento con cefepime y antifúngicos tres días más y posteriormente se suspenden.

La historia farmacoterapéutica se puede consultar en la tabla 1.

Se recupera de la neutropenia febril y se obtiene remisión molecular en sangre periférica tras 33 días de tratamiento con tretinoina, por lo que se decide el alta hospitalaria y se cita en dos semanas para iniciar el primer ciclo de qui-

		INICIO	FIN	OBSERVACIONES
FÁRMACOS	Omeprazol vo. 20 mg/12 h	-14		Continúa al alta. Disminución de dosis a 20 mg/24 h mientras uso concomitante con voriconazol.
	Bemiparina sc.* 2.500 U/24 h	0 (ingreso)	+6	Profiláctica.
	Atra vo. 50 mg/12 h	+2	+35	Finaliza el tratamiento de inducción.
	Idarrubicina iv. 24 mg días 2, 4, 6 y 8	+3	+9	Finaliza el ciclo.
	Ondasertón iv. 8 mg/8 h	+3	+14	El 25 se reduce la dosis a 4 mg/8 h.
	Dexametasona iv. 5 mg/12 h	+2	+29	20 mg como premedicación.

* sc.: vía subcutánea

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

		INICIO	FIN	OBSERVACIONES
FÁRMACOS	Levofloxacino vo. 500 mg/24 h	+2	+4	
		+4		Al alta para completar tratamiento antibiótico.
	Enjuagues Clorhexidina /12 h	+2	+29	
	Fluconazol vo.100 mg/24 h	+2	+4	
	Fluconazol iv. 200 mg/24 h	+4	+17	
	Cefepime iv. 2 g/8 h	+4	+35	
	Amikacina iv.1 g/24 h	+4	+29	
	Tramadol iv.100 mg/6 h	+14	+16	
	Teicoplanina 400 mg/24 h	+14	+29	Primeras 3 dosis de 400 mg/12 h.
	Enjuagues mucositis /8 h	+14	+29	
	Parches fentanilo 25 µg/h	+16	+16	Se sustituye por morfina vo.
	Morfina vo. 20 mg/12 h	+16	+22	
	Paracetamol vo. si dolor	+22	+29	
	Caspofungina iv. 50 mg/24 h	+17	+35	Primera dosis 70 mg.
	Voriconazol vo. 200 mg/12 h	+24	+35	Primeras 2 dosis de 400 mg/12 h.
	Fitomenadiona vo. 30 mg	+29	+29	Dosis única.
	Potasio vo. 8 mEq/12 h	+29	+32	
	AAS vo. 300 mg/24 h	+36		Continúa al alta.
Fármaco a monitorizar		Amikacina		
Día	Dosis actual	Cmin plasmática	Creatinina (mg/dl)	Posología recomendada
1	1.000 mg/24 h	0,61	0,85	1.200 mg/24 h
7	1.200 mg/24 h	1,24	0,68	1.200 mg/24 h
14	1.200 mg/24 h	0,92	0,45	1.200 mg/24 h

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*

mioterapia de la fase de consolidación. Al alta se prescribe tratamiento con: ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario, ya que antes de darle el alta se colocó un catéter central para continuar tratamiento quimioterápico; omeprazol como protector gástrico y levofloxacino vo. durante dos semanas para completar tratamiento antibiótico.

2. DISCUSIÓN

Aunque se requirió iniciar la terapia antibiótica iv. por la aparición de fiebre a los dos días, la primera intención con esta paciente fue administrar profilaxis antimicrobiana en un paciente neutropénico sin fiebre con levofloxacino y fluconazol vo. Con el levofloxacino se pretende la descontaminación intestinal selectiva eliminando la flora aeróbica Gram negativa (principal responsable de las bacteriemias de origen endógeno en el paciente inmunodeprimido) preservando la flora anaeróbica comensal del colon, por su beneficioso papel protector frente a la colonización por microorganismos patógenos. Sin embargo, esta medida no ha demostrado un claro efecto beneficioso sobre la mortalidad infecciosa. Esto, unido a los problemas derivados del elevado uso de quinolonas (predisposición a la infección por Gram positivos o aparición de cepas de *Escherichia coli* resistentes), hace que esta práctica actualmente sea motivo de controversia. Con la administración de fluconazol se pretende reducir la colonización por *Candida spp.*; sin embargo, esto no ha demostrado una disminución de la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas (tanto por *Candida ssp.* como *Aspergillus ssp.*), ni de la mortalidad (salvo en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea). Además, su empleo se ha relacionado con el incremento de infecciones por cepas resistentes de *Candida* o con sensibilidad disminuida (*Candida krusei* o *Candida glabrata*). Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, randomizado con 600 pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico, en los que se comparó un nuevo antifúngico, posaconazol, con fluconazol e itraconazol en la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con neutropenia postquimioterapia. Posaconazol resultó ser más eficaz en la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas, con superioridad particular sobre *Aspergillus* y se asoció con una mejor supervivencia global. Sin embargo, los acontecimientos adversos más graves se produjeron con posaconazol[1]. Habrá que ver en qué lugar de la terapéutica se posiciona este nuevo triazol, cuyo coste/24 h a la dosis habitual de 400 mg/12 h es de 125,82 € (PVL). Los enjuagues bucales con clorhexidina sí han demostrado un efecto beneficioso en la profilaxis de la infección en el paciente neutropénico porque disminuyen el número de estreptococos en la orofaringe. Esto adquiere mayor importancia en el caso de esta paciente que presenta mucositis, ya que la rotura de la barrera cutánea o mucosa agrava el riesgo de infección.

La neutropenia es la principal causa de inmunodepresión en el paciente con LMA y favorece tanto la infección bacteriana como fúngica. Además, el paciente con leucemia aguda presenta generalmente granulocitopenia, lo que se asocia con daño en las barreras anatómicas favoreciendo la penetración de microorganismos, sobre todo de la mucosa del tubo digestivo. La frecuencia de infección en estos pacientes es, por tanto, muy elevada. El inicio del tratamiento antibiótico debe ser inmediato, de manera empírica, con bactericidas de amplio espectro, iv. y a las dosis máximas recomendadas ante el primer signo o síntoma de infección (frecuentemente sólo fiebre). El tratamiento inicial debe incluir un antibiótico antipseudomona (por la frecuencia de su infección y por su virulencia): cefepime y carbapenémicos presentan en la actualidad un nivel de evidencia alto (la ceftazidima se ha descolgado de este grupo como consecuencia del cambio en el patrón de resistencias bacterianas con el aumento de la prevalencia de estreptococos resistentes del grupo viridans y la baja actividad frente a los estafilococos). Debe añadirse un aminoglucósido cuando se sospeche de colonización por Gram negativos. Debe incluirse un glucopéptido si se sospecha de un catéter como foco de infección (posible colonización por *Staphylococcus epidermidis*), si el paciente

ha recibido profilaxis con quinolonas (porque se incrementa la posibilidad de infección por Gram positivos), si hay colonización por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente o *Streptococcus pneumoniae* penicilin-resistente o si el paciente presenta mucositis severa (por el riesgo de infección por estreptococo del grupo viridans).

La candidemia es la principal forma de presentación clínica de la candidiasis invasora en los pacientes onco-hematológicos y neutropenia, manifestándose con fiebre sin focalidad en la mayoría de los casos (88%), por eso se decidió en esta paciente iniciar tratamiento antifúngico empírico con caspofungina. Además, la paciente había recibido profilaxis con fluconazol (riesgo aumentado de cepas resistentes de *Candida spp.*). Una vez instaurado el tratamiento empírico antifúngico, se recomienda reevaluarlo a las 48-72 h y si el paciente continúa sin diagnóstico etiológico y muestra signos o síntomas de progresión clínica, adoptar una decisión individualizada. En este caso se consideró añadir voriconazol oral buscando un efecto sinérgico con caspofungina y mejorar la cobertura de *Aspergillus spp.*

De manera general el tratamiento empírico de la neutropenia febril en pacientes con leucemia debe ajustarse al tipo de infección, gravedad y localización potencial, microorganismos más frecuentes y patrón de resistencias bacterianas en el centro, alergias del paciente y tratamiento antibiótico previo (incluyendo siempre un antibiótico antipseudoma). Debe reevaluarse el tratamiento aproximadamente cada 3-4 días, ampliando o reduciendo la cobertura antibiótica o antifúngica en función de la recuperación de neutrófilos, la persistencia o no de hipertermia, la documentación microbiológica o la presencia de foco clínico o radiológico que determine diferentes conductas. Aunque la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda iniciar el tratamiento antifúngico empírico en los pacientes con fiebre después de 5-7 días de tratamiento antibacteriano en los que la resolución de la neutropenia no parezca que vaya a ser inminente, diferentes autores consideran que con los trabajos disponibles hasta la fecha no está justificada esta actuación (no ha demostrado mayor eficacia y no es un tratamiento inocuo) y que únicamente se debe iniciar la terapia antifúngica empírica en pacientes seleccionados por criterios clínicos y factores de riesgo[7].

Aunque hay estudios en los que se demuestra que el tratamiento vo. es una alternativa aceptable a los antibióticos intravenosos en pacientes con neutropenia febril hemodinámicamente estables, sin neumonía u otra infección grave, todas las guías excluyen a los pacientes con leucemia aguda. Éstos se consideran pacientes de alto riesgo, y por tanto, la vía de elección es la parenteral. En el caso de esta paciente, una vez que se resolvió la neutropenia febril y se confirmó su estabilización, se decidió el alta hospitalaria y completar de manera ambulatoria el tratamiento antibiótico (tabla 2). Con esta medida de terapia secuencial se consigue reducir el tiempo de hospitalización mejorándose la calidad de vida y reduciendo el riesgo de adquisición de una infección nosocomial con patógenos multirresistentes. Además se mejora el aprovechamiento de los recursos reduciendo los costes. La elección de levofloxacino parece una buena alternativa por su actividad (actividad frente a *Pseudomona spp.* y frente a cocos Gram positivos) y por su farmacocinética (elevada biodisponibilidad oral y comodidad de administración en una única toma diaria).

La toxicidad sobre la médula ósea es el factor limitante de dosis para la mayoría de los citostáticos, entre ellos la idarrubicina. Con los factores estimulantes de colonias (FEC) se ha contribuido considerablemente a la prevención y tratamiento de la leucopenia, ya que aceleran la recuperación de neutrófilos, disminuyendo el riesgo de infección. Estos medicamentos de origen biotecnológico han supuesto un gran impacto económico en la terapia oncohematológica por su elevado coste y amplias indica-

ciones. En las últimas recomendaciones de uso, del 2006, de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO),[2] de manera general, se recomienda su utilización en la profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril es superior al 20%. En el caso concreto de pacientes con LMA, no se recomienda su uso como profilaxis primaria tras finalizar la fase de inducción. Aunque existen estudios que evidencian una reducción en la duración de la neutropenia severa no se ha demostrado un impacto favorable en la tasa de remisión, en la duración de la misma o en la supervivencia. Dichos estudios sí evidencian un beneficio de la profilaxis primaria de la neutropenia severa en pacientes mayores de 55 años. Se desaconseja la utilización de factores estimulantes de colonias pegilados en pacientes con leucemias mieloides, ya que la información acerca de los efectos de acción prolongada es limitada. Se desaconseja también la administración de FEC antes de la quimioterapia. En este caso se trata de una paciente joven que recibió tratamiento de inducción y se decidió no prescribir FEC tras el mismo. Suponiendo una duración media de tratamiento de 10 días, la administración de FEC supondría un coste adicional al tratamiento entre 569,9-954,4 € (según peso del paciente).

Aunque se podría pensar en el empleo de eritropoyetina humana recombinante (EPO) por sc. para conseguir una recuperación eritrocitaria más rápida y un tiempo de dependencia transfusional más corto, no se han observado estas ventajas en la LMA. En estos pacientes, donde la aplasia es clara, es de carácter urgente la transfusión de concentrados de hematíes y plaquetas para evitar el sangrado y la hipoxia. Además, en este caso, al tratarse de una mujer en edad fértil, está indicada la supresión de la menstruación por el riesgo de trombocitopenia y porque el ATRA es un medicamento teratogénico. Si la paciente no estuviese a tratamiento con anticonceptivos orales, podrían administrarse estrógenos conjugados iv.

También hay que considerar que si la duración del tratamiento antibiótico es prolongada, se puede reducir la flora intestinal que sintetiza menaquinonas, con riesgo de hipoprotombinemia y hemorragia, por ello se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina periódicamente y administrar vitamina K si fuese preciso. En este caso se administró fitomenadiona exógena, evitándose así la vía intramuscular (im.) que puede aumentar el riesgo de sangrado.

La idarrubicina es un citostático moderadamente emetógeno (nivel 3 en la escala de Hesketh) que provoca náuseas y vómitos en el 30-60% de los pacientes. La emesis disminuye la calidad de vida del paciente y puede ser responsable de alteraciones electrolíticas y metabólicas, malnutrición, rechazo al tratamiento e incluso neumonía por aspiración, por lo que la prevención es un objetivo terapéutico fundamental. En las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia hay que diferenciar la fase aguda, que comprende las primeras 24 h, de la fase tardía, ya que se postula que los mecanismos fisiopatológicos son diferentes. El tratamiento de elección en la profilaxis de la emesis aguda fue el que se eligió en esta paciente: la asociación de un antagonista 5-HT3 y un corticoide administrados previamente a la quimioterapia. Sin embargo, en la profilaxis de la emesis tardía se mantuvo la pauta anterior, cuando la asociación de dexametasona y metoclopramida se considera el tratamiento de elección por su seguridad y bajo coste, ya que no se ha demostrado una mayor eficacia de los antagonistas 5-HT3 (el coste en precio venta laboratorio de metoclopramida 20 mg/8 h iv. frente a ondansentron 8 mg/8h iv. es de 0,52 €/24 h frente a 21,1 €/24 h). Hay que tener en cuenta que aunque la dexametasona es un antiemético eficaz, se debe utilizar con precaución en pacientes que sufren periodos prolongados de aplasia, porque puede enmascarar la fiebre e incrementar el riesgo de infección fúngica.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección tratamiento antimicrobiano	Inicia tratamiento empírico combinado con ß-lactámico y aminoglucósido por la severidad de la neutropenia. Se añade al tratamiento teicoplanina tras la aparición de mucositis. Se prescribe tratamiento antifúngico empírico (fiebre sin focalidad; pruebas de imagen y antígeno galactomanano negativo) tras 12 días con antibióticos. Las indicaciones se ajustan a los protocolos del hospital.	Validar la prescripción. Programar desde farmacia, de manera centralizada, dosificación de antifúngicos de amplio espectro (aumenta control y seguridad y reduce costes por fármaco). Tramitar el Uso Compasivo de la asociación de antifúngicos.
Selección tratamiento antiemético	El empleo de la vo. en la profilaxis de la emesis aguda ha demostrado ser tan efectiva como la intravenosa y presenta mejor relación coste/beneficio. En la profilaxis de la emesis la asociación de dexametasona y metoclopramida se considera el tratamiento de elección por su eficacia, seguridad y menor coste.	Recomendar el empleo de la vo. porque la paciente tolera. Proponer la sustitución de ondansetron por metoclopramida en la emesis retardada.
Selección analgesia	Los parches transdérmicos de fentanilo no son la mejor alternativa para titular la dosis de opioides por su inicio de acción lento. Además, en este caso, existe un riesgo de sobredosificación ya que la paciente presenta fiebre y podría verse aumentada la absorción del producto.	Proponer alternativa (morfina vo. o sc.).
Efectividad terapia	No se observan síntomas ni signos de infección salvo temperatura elevada. Todos los cultivos y pruebas son negativos. No se registra ningún episodio de náuseas y/o vómitos. Con el cambio de analgésicos control del dolor y descanso adecuado.	Seguimiento de la efectividad de la terapia y del recuento de neutrófilos.
Duración tratamiento	Respecto a la duración del tratamiento antibiótico hay poca información en la literatura pero existe consenso en reconocer que el principal factor que determina la duración es el recuento de neutrófilos y que todos los pacientes sin fiebre que recuperen cifras de neutrófilos por encima de 500/mm^3 deben recibir como mínimo siete días más de tratamiento antibiótico.	Se comenta con prescriptor y se decide continuar tres días más con antimicrobianos por iv. y completar dos semanas más de tratamiento antibiótico con levofloxacino vo.
Síntoma no tratado	Se observa una disminución de la ingesta secundaria a las molestias en la boca producidas por la mucositis, que podrían minimizarse realizando enjuagues con la suspensión de mucositis diez min antes de las comidas para conseguir la acción anestésica de la lidocaína y ofreciendo preferentemente alimentos blandos o triturados y evitando alimentos ácidos, fritos, amargos, picantes o muy salados.	Se informa al prescriptor. Se elabora la suspensión de mucositis.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Dosis	Dosis adecuadas. La amikacina es un antibiótico concentración dependiente de estrecho margen terapéutico (la concentración mínima debe mantenerse entre 0,5-4 µg/ml y la máxima entre 20-30 µg/ml) que puede monitorizarse para aumentar efectividad y seguridad. Es nefrotóxico y ototóxico y se elimina principalmente por vía renal por lo que se debe controlar la función renal durante el tratamiento. En nuestro hospital el 100% de las propuestas de dosis de antibióticos monitorizados son aceptadas por lo que debemos responsabilizarnos de todo el proceso.	Facilitar a la enfermería las recomendaciones para realizar las extracciones una vez alcanzada la concentración estacionaria en el estado de equilibrio. Procesamiento de las muestras de sangre total. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos del medicamento (vida media, constante de eliminación, volumen de distribución). Establecimiento del régimen posológico óptimo para la paciente en las circunstancias actuales (función renal, tipo de infección). Programación de los sucesivos controles. Dosificación del antibiótico monitorizado, lo que aumenta la seguridad y disminuye los costes de estos medicamentos[6].
Insuficiencia orgánica	La paciente no presenta insuficiencia renal ni hepática.	
Interacción	Voriconazol es un inhibidor del citocromo P450, por lo tanto puede aumentar las concentraciones de los medicamentos que se metabolizan a través de esta enzima.	Se recomienda reducir a la mitad la dosis de omeprazol.
Reacciones adversas	La paciente presentó un infarto cerebral en probable relación con tretinoina.	Se informa al prescriptor y se comunica al Centro Regional de Farmacovigilancia mediante Tarjeta Amarilla.
Estado nutricional	Tras la valoración nutricional de la paciente no consideramos necesario asociar suplementos calórico-proteicos líquidos como complemento a la dieta ordinaria. Al tratarse de una paciente inmunocomprometida sí consideramos necesario ciertas recomendaciones alimenticias.	Se aconsejó tomar todos los alimentos cocinados (evitando ensaladas y fruta, quesos, yogures y otros productos frescos) y agua mineral para minimizar la carga microbiana.
Adherencia	Reforzar la información al alta mejora el cumplimiento terapéutico y aumenta la seguridad.	Nos entrevistamos con la paciente y le facilitamos aquella información que consideramos útil sobre su tratamiento, resolviendo sus dudas.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ *et al*. Posaconazole *vs* fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007; 356(4):409-11.

2. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH *et al*. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006; 24(19):1-18.

3. Leibovici L, Paul M, Cullen M *et al*. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. Cancer. 2006; 107(8):1743-51.

4. Vidal L, Paul M, Ben-Dor I et al. Oral *vs* intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (4):CD003992.

5. Jarque I, Salavert M, Sanz MA. Management of febrile neutropenic patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23 Suppl 5:24-9.

6. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist managed aminoglycoside or vancomycin therapy. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62:1596-605.

7. Cisneros JM, Espigado I, Rivero A *et al*. Tratamiento antifúngico empírico en pacientes seleccionados con fiebre persistente y neutropenia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23(10):609-14.

Leucemia aguda mieloblástica

Mercedes Hernando Verdugo y Mª del Carmen González Ispierto.
Coordinador: Antonio de Frutos Soto.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 43 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, ni antecedentes previos de interés. Refiere desde hace un mes hematomas extensos postraumáticos y tras vacunación gripal se presenta un cuadro febril, con sudoración, pérdida de peso, aparición de aftas bucales, metrorragia y posible absceso dentario.

Tras la exploración clínica la paciente presenta una puntuación 4 de la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncologic Group*, validada por la OMS), encamada el 100% del día. Peso: 86 kg. Talla: 171 cm. Tensión arterial: 110/70 mmHg. Temperatura 38,5 °C. Palidez importante de piel y mucosas, equimosis diseminadas en tronco y extremidades, pequeñas adenopatías cervicales bilaterales de 1 cm de diámetro, absceso submandibular derecho y ligera hepatomegalia. Auscultación cardiaca: taquicardia rítmica. Auscultación pulmonar: disminución de murmullo vesicular y vibraciones vocales en base pulmonar derecha.

Los resultados analíticos fueron los siguientes: hemoglobina 4 g/dl (12-16 g/dl); hematocrito 13% (36-46%); leucocitos 273 x 10^9/l (4,5-5,2x10^9/l); plaquetas 17x10^9/l (150-290x10^9/l); eritrocitos 1,27x10^{12}/l (4,2-5,2x10^{12}/l).

Dato más característico de la bioquímica sérica: lactato deshidrogenasa (LDH) 2.346 U/l (230-460U/l).

La paciente ingresa en el hospital por hiperleucocitosis, anemia severa, trombopenia y metrorragia.

Según la clínica que presenta la paciente, el hemograma y estudio de sangre periférica, se sospecha de una leucemia aguda mieloblástica (LAM). Se realiza un medulograma de aspirado de médula ósea, donde se observa una médula hipercelular con presencia de un 86% de mieloblastos. Un 58% de la celularidad, correspondiente a blastos de gran tamaño, núcleo irregular, cromatina laxa, presencia de uno o varios nucleolos, citoplasma sin gránulos, ligeramente basófilo y con vacuolas. El 28% restante presenta pequeño tamaño, núcleo con cromatina laxa y escaso citoplasma, ligeramente basófilo, sin granulaciones ni vacuolas. No se observan bastones de Auer. Peroxidasas y

PAS (reacción de Schiff-ácido periódico) negativo.

Se realiza el inmunofenotipo para determinar la filiación y el subtipo específico de la leucemia, y el estudio citogenético, que engloba el estudio del cariotipo y la técnica de FISH (*Fluorescent In Situ Hybridation)*. La paciente no presenta ninguna alteración cromosómica.

Finalmente se le diagnostica una leucemia aguda mieloblástica indiferenciada (M_0 de la clasificación FAB) de mal pronóstico.

Desde el momento del ingreso se inicia el tratamiento quimioterápico (tabla 1). La paciente comienza con un ciclo de inducción IDA-ARA-C 3x7 según protocolo PETHEMA/99. Durante y después del tratamiento de inducción, refiere emisión de coágulos por vagina, lo que requiere revisión ginecológica. Se realiza una ecografía, y no se observa ninguna patología. Inicia tratamiento con anticonceptivos orales y progestágenos para evitar el sangrado. La paciente presenta cuadro febril y exantema cutáneo tras la administración de citarabina. Para el tratamiento de las aftas bucales que presenta desde el ingreso, se prescriben enjuagues con un antiséptico y antifúngico bucal. Después del primer ciclo de inducción, se inicia tratamiento antibiótico y antifúngico de amplio espectro. El día 20 se realiza un estudio medular donde se observó un 68% de blastos en médula ósea, indicativo de falta de respuesta al tratamiento. Se inicia un segundo ciclo de inducción, diferente y más intenso que el primero, FLAG-IDA según protocolo PHETEMA SDM/98 y se reanuda el tratamiento antibiótico, antifúngico y antiviral. Se realiza un segundo estudio medular el día 55, donde se observa un 1% de blastos en médula ósea, indicativo de remisión de la enfermedad. La paciente presenta picos febriles y refiere dolor en tórax, por lo que se decide la realización de un TAC (tomografía axial computerizada) torácico para estudio del parénquima pulmonar. Esta prueba explica como resultado el diagnóstico de una neumonía de brecha. Se observa crecimiento de *Candida sp.* en esputo. Se reconsidera el tratamiento antibiótico, antifúngico y antiviral el día 56. A la paciente se le da el alta a los 71 días del ingreso con tratamiento domiciliario, y se le recomienda que si presentara temperatura mayor de 38 ºC mantenida o sangrados, acuda al servicio de urgencias del hospital.

	FÁRMACO	DOSIS	VIA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA INICIO*	DÍA FINAL
	Hidroxiurea	2 g/24 h	vía oral (vo.)	Día 1	Día 5
IDA-ARA-C 3x7 PETHEMA/99	Idarubicina	12 mg/m^2 en 100 ml ClNa 0,9%	*bolus* intravenoso (iv.) 15 min	Día 6	Día 8
	Citarabina	200 mg/m^2 en 500 ml suero glucosado al 5%	infusión iv. 24 h	Día 6	Día 12
* Día inicio: Día del ingreso					

Tabla 1. Hoja de registro farmacoterapéutico *(continúa en la página siguiente).*

	FÁRMACO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA INICIO*	DÍA FINAL
	Suero glucosalino	2 l/24 h	iv.	Día 6	Día 12
	Suero bicarbonatado 1/6 M	1 l/24 h	iv.	Día 6	Día 12
	Ondansetrón	8 mg/8 h	iv.	Día 6	Día 12
	Rasburicasa	15 mg/24 h	iv.	Día 6	Día 10
	Paracetamol	1 g/8 h	iv.	Día 7	Día 19
	Dexclorfeniramina	5 mg/8 h	iv.	Día 12	Día 32
	Etinilestradiol/gestodeno	30/75 mg/8 h	vo.	Día 14	Día 34
	Medroxiprogesterona	10 mg/8 h	vo.	Día 35	Día 45
	Clorhexidina	1 sobre/8 h	tópica vo.	Día 7	Día 60
	Nistatina	5 ml/8 h	tópica vo.	Día 7	Día 60
	Teicoplanina	400 mg/24 h	iv.	Día 13	Día 28
	Piperacilina/tazobactam	4 g/500 mg/8 h	iv.	Día 13	Día 28
	Caspofungina	70 mg	iv.	Día 13	Día 13
	Caspofungina	50 mg /24 h	iv.	Día 14	Día 28
FLAG-IDA PETHEMA SDM/98	Fludarabina	30 mg/m^2 en 100 ml ClNa 0,9%	*bolus* iv. 30 min	Día 28	Día 31
	Idarubicina	10 mg/m^2 en 100 ml ClNa 0,9%	*bolus* iv. 15 min	Día 28	Día 30
	Citarabina	2.000 mg/m^2 en 500 ml suero glucosado al 5%	infusión iv. 4 h	Día 28	Día 31
	Filgrastim	480 µg/24 h	sc.	Día 27	Día 32
	Suero glucosalino	2 l	iv.	Día 28	Día 31
	Suero bicarbonatado 1/6 M	1 l	iv.	Día 28	Día 31
	ondansetrón	8 mg/8 h	iv.	Día 28	Día 31
	Dexametasona	2 gotas/8 h	tópica oftálmica	Día 28	Día 31
	Ranitidina	300 mg/24 h	vo.	Día 28	Día 31
	Sulfametoxazol/trimetoprim	800/160 mg lunes, miércoles, viernes	vo.	Día 28	Día 38
	Folinato cálcico	15 mg/24 h lunes, miércoles, viernes	vo.	Día 28	Día 38
	Teicoplanina	400 mg/24 h	iv.	Día 33	Día 55
	Imipenem	500 mg/6 h	iv.	Día 33	Día 55
	Aciclovir	350 mg/8 h	iv.	Día 33	Día 55
	Caspofungina	70 mg	iv.	Día 33	Día 33
	Caspofungina	50 mg/24 h	iv.	Día 34	Día 55
	Paracetamol	1 g/8 h	iv.	Día 56	Día 69

Tabla 1. Hoja de registro farmacoterapéutico *(continúa en la página siguiente).*

	FÁRMACO	DOSIS	VIA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA INICIO*	DÍA FINAL
	Anfotericina B liposomal	200 mg/24 h en 500 ml suero glucosado 5%	infusión iv. 90 min	Día 56	Día 69
	Sulfametoxazol/trimetoprim	800/160 mg/8 h	iv.	Día 56	Día 69
	Imipenem	500 mg/6 h	iv.	Día 56	Día 69
	Amikacina	1.000 mg/24 h	iv.	Día 56	Día 69
	Aciclovir	350 mg/8 h	iv.	Día 56	Día 69
	Filgrastim	480 µg/24 h	vía subcutánea (sc.)	Día 56	Día 61
Tratamiento domiciliario al alta	Sulfametoxazol/trimetoprim	800/160 mg/12 h, lunes, miércoles, viernes	vo.	Día 71	Día 80
	Omeprazol	20 mg/24 h	vo.	Día 71	Día 80
	Filgrastim	480 µg/24 h	sc.	Día 71	Día 75

Tabla 1. Hoja de registro farmacoterapéutico *(continuación)*.

2. DISCUSIÓN

La LAM se caracteriza por la transformación clonal de una célula de estirpe mieloide que prolifera llevando a la acumulación medular y sanguínea de precursores mieloides inmaduros. Esto lleva a un fracaso de la hematopoyesis normal por desplazamiento e inhibición del crecimiento y maduración de los precursores mieloides, eritroides y megacariocitos normales.

El objetivo del tratamiento quimioterápico es reducir la masa tumoral de la médula ósea y sangre periférica para que las células sanguíneas normales puedan regenerarse. Consta de dos fases principales:

a) **Tratamiento de inducción,** cuyo objetivo es la remisión completa (RC), que se define como la médula ósea con <5% de blastos, y recuperación de la hemopoyesis normal con cifras >1.000 neutrófilos y plaquetas >100.000[1]. Sólo la remisión completa, lleva a la cura y a un aumento de la supervivencia.

b) **Tratamiento de consolidación postremisión,** cuyo objetivo es prolongar la remisión completa. Una vez que el paciente supera los tres años en remisión, la probabilidad de recaída es menor al 10%[1].

El esquema general de inducción para LAM incluye una antraciclina (daunorubicina o idarubicina) y citarabina, combinadas en el clásico esquema 3x7. La elección de idarubicina se basa en su mejor penetrabilidad y mayor tiempo de retención en las células tumorales[1]. Estudios en animales demuestran que idarubicina tiene mayor actividad y menor cardiotoxicidad que daunorubicina pero en humanos han demostrado una tasa de remisión completa, supervivencia y cardiotoxicidad similar[2]. Idarubicina ha demostrado mayor citotoxicidad frente a células malignas en leucemias con fenotipo multiresistente[2]. En este caso, se combinan 3 días de idarubicina 12 mg/m^2 en *bolus* iv. con 7 días de citarabina 200 mg/m^2 en infusión continua de 24 h (IDA-ARA-C 3x7 según protocolo PETHEMA/99). Se podría haber considerado a nivel de costes la posibilidad de utilizar daunorubicina en este primer ciclo debido a su similar eficacia frente a la idarubicina. Se ha discutido la eficacia de altas dosis de citarabina como tratamiento de inducción en diferentes estudios:

El *Australian Leucemia Study Group trial*[3], comparó altas dosis de citarabina con dosis estándar, junto a daunorubicina y etopósido. La tasa de remisión completa fue igual en ambos grupos, aunque la morbi-mortalidad asociada al tratamiento fue mayor en el grupo tratado con dosis altas. Ambos grupos recibieron en el periodo de consolidación dos ciclos de dosis estándar de citarabina, daunorubicina y etopósido, obteniendo una duración media de la remisión mayor en el grupo que recibió altas dosis de citarabina comparado con el grupo que recibió dosis estándar.

En otro estudio, del *Southwestern Oncology Group (SWOG)*[3], se comparó altas dosis de citarabina con dosis estándar, junto a daunorubicina. Los pacientes que recibieron altas dosis de citarabina recibieron en la fase de consolidación un segundo ciclo a altas dosis, y aquellos que recibieron dosis estándar fueron a su vez aleatorizados para recibir como tratamiento de consolidación dos ciclos de dosis estándar de citarabina o un ciclo de altas dosis de citarabina más daunorrubicina. La respuesta al tratamiento fue similar en ambos grupos. Los pacientes en el grupo de altas dosis de citarabina experimentaron mayor mortalidad relacionada al tratamiento. Los pacientes más jóvenes que recibieron altas dosis de citarabina tanto en la fase de inducción como en la de consolidación, tuvieron una mayor supervivencia, y una mayor supervivencia libre de enfermedad a los 4 años. El porcentaje de pacientes que consiguieron una remisión completa antes del tratamiento de consolidación fue dos veces mayor en el grupo que recibió altas dosis de citarabina en la fase de inducción.

Se ha publicado una revisión sobre tres estudios randomizados controlados que comparan altas dosis de citarabina frente a dosis estándar en terapia de inducción. Las conclusiones son controvertidas aunque todos coinciden en que altas dosis de citarabina mejoran a largo plazo el control de la enfermedad en adultos menores de 60 años con LAM *de novo*. Se han asociado infecciones severas y neurotoxicidad con altas dosis de citarabina, aumentando la tasa de mortalidad temprana[4]. El uso de citarabina a altas dosis en la fase de inducción es aún controvertido, a pesar de los resultados positivos observados, debido a su gran toxicidad.

Para evaluar la eficacia de la terapia de inducción, debe hacerse un estudio de la médula ósea a los 7-10 días después del tratamiento, observándose en ella menos del 5% de blastos y confirmar así la respuesta al tratamiento. Si esto fuera así, el ciclo de consolidación consistiría en repetir el mismo ciclo de inducción. En este caso, la paciente no respondió al tratamiento, observándose un 68% de blastos en médula ósea. Se decidió iniciar un ciclo más intenso con dosis más altas de citarabina, FLAG-IDA según protocolo PHETEMA SDM/98. En este caso, estaría justificado el uso de idarubicina por ser más efectiva en leucemias multiresistentes[2].

Las complicaciones más frecuentes tras la quimioterapia son anemia, granulocitopenia y trombocitopenia, lo que puede dar lugar a astenia y debilidad, infecciones y episodios hemorrágicos. El uso de factores estimulantes de colonias durante la quimioterapia no está recomendado en la LAM[5]. Un estudio evaluó el uso de filgrastim durante la quimioterapia en pacientes jóvenes. El periodo libre de enfermedad fue mayor en aquellos que recibieron filgrastim mientras que la tasa de remisión completa y supervivencia total fue similar en ambos grupos. El efecto fue más destacable en pacientes con "riesgo estándar" y no favorable en aquellos pacientes con mal pronóstico o terapia refractaria[6]. La paciente recibió filgrastim durante el segundo ciclo de inducción. Varios estudios demuestran que su administración después de la quimioterapia puede disminuir la duración de la neutropenia. Produce efectos beneficiosos en la disminución del periodo de hospitalización y en la incidencia de infecciones severas. Su uso es razonable, aunque no existe impacto en la tasa

de remisión, en la duración de la remisión y en la supervivencia. Pacientes mayores de 55 años muestran un mayor beneficio con su uso[7]. Puede estar recomendado después de recibir el ciclo de consolidación, pues parece que acorta el periodo de neutropenia después de la terapia de consolidación más que en la de inducción[5,7]. En la paciente se prescribe al alta filgrastim durante 5 días. El servicio de farmacia le informa del tratamiento según procedimiento de la atención farmacéutica al paciente externo en tratamiento con filgrastim (PN/DPEX/PG/002/01 del Hospital Clínico Universitario de Valladolid).

Otra de las complicaciones de la quimioterapia es el Síndrome de Lisis Tumoral (SLT), cuya característica principal es la hiperuricemia y que puede producir daño en el riñón, y por tanto fallo renal. El SLT suele aparecer entre las 12 y 24 h después de iniciada la quimioterapia. Como medidas estándar para minimizar sus complicaciones, debe administrarse alopurinol antes de la quimioterapia, hidratación y alcalinización de la orina. Si el ácido úrico está en el rango de normalidad (2,2-7,0 mg/dl), se debe de interrumpir el tratamiento con alopurinol. La rasburicasa, una enzima uratooxidasa recombinante es un agente uricolítico de elevada potencia que produce una rápida reducción de las concentraciones de ácido úrico plasmáticos. Está indicada en el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia. La dosis recomendada es 0,2 mg/kg/24 h durante 5-7 días, coincidiendo con la duración del ciclo. Es un tratamiento caro, por lo que no estaría recomendado su uso en primera línea, sino sólo en casos donde no se tolere la vía oral, se tenga evidencia clínica de SLT o hiperuricemia resistente al alopurinol [3]. Muchos pacientes se podrían beneficiar de una única dosis, repitiendo en caso de seguir con niveles altos[2]. En este caso, durante el primer ciclo se llevaron a cabo las medidas profilácticas de hidratación y alcalinización, sin embargo, se administró de primera línea rasburicasa, en lugar de alopurinol.

La toxicidad ocular es una de las complicaciones debidas al uso de la citarabina, que incluye conjuntivitis, fotofobia, lagrimeo excesivo y visión borrosa. Estos síntomas se previenen con la administración de corticoides oftálmicos.

En la prevención de la emesis por quimioterapia hay que considerar el potencial emetógeno de la quimioterapia. En este caso, la administración conjunta de citarabina e idarubicina del primer ciclo, así como fludarabina, citarabina e idarubicina del segundo ciclo, determina un nivel 5 de potencial emetógeno[8]. Según la bibliografía[8,9] se recomienda:

- Prevención de naúseas y vómitos inducidos por quimioterapia en las primeras 24 h: antagonista $5HT_3$ por vo. o iv. más dexametasona 10-20 mg por vo. o iv. 60 min prequimioterapia.

- Prevención de náuseas y vómitos postquimioterapia de inicio retardado: dexametasona 4-8 mg dos veces al día por vo. durante 3 ó 4 días, comenzando 24 h después de la quimioterapia.

- Tratamiento de rescate: dexametasona, metoclopramida o haloperidol.

En este caso únicamente se administró ondansetrón durante los dos ciclos de quimioterapia.

La paciente presentó fiebre y neutropenia durante todo el ingreso. Como tratamiento antibiótico después del primer ciclo de quimioterapia, recibió teicoplanina, piperacilina/tazobactam y caspofungina. En un paciente de alto riesgo, neutropénico y febril, se debe valorar la necesidad o no, de administrar vancomicina en el régimen antibiótico inicial, pues su uso sólo está recomendado en situaciones específicas, o en el caso de pacientes con ciclos de quimiotera-

pia intensos (ej. altas dosis de citarabina) y que presenten daño en la mucosa bucal[10]. En caso de necesidad de vancomicina, la mejor opción de tratamiento sería su combinación con cefepime, ceftazidima o carbapenem y/o aminoglucósidos. La teicoplanina es una alternativa a la vancomicina. Se recomienda además, que cualquier régimen antibiótico inicial incluya un fármaco antipseudomona[10]. La elección óptima hubiera sido combinar vancomicina o teicoplanina con cualquiera de los fármacos anteriormente expuestos, aunque el uso de piperacilina/tazobactam estaría justificado por su acción antipseudomona. El uso profiláctico inicial de fármacos antifúngicos no estaría justificado[10]. Si la fiebre persiste más de cinco días existen tres opciones: continuar con el régimen antibiótico inicial, cambiar o añadir otro antibiótico y añadir un antifúngico, de elección la anfotericina B. En este caso, caspofungina no estaría recomendada en el tratramiento de pacientes febriles neutropénicos[10].

El esquema antibiótico utilizado después del segundo ciclo quimioterápico es adecuado, al asociar teicoplanina con un carbapenem (imipenem). No así, el uso de caspofungina. Además, se asocia un antiviral (aciclovir), no recomendado en pacientes febriles neutropénicos sin una evidencia de enfermedad viral[10]. El uso de sulfametoxazol/trimetoprim (SMZ/TMP) está recomendado como profilaxis de neumonía por *P. carinii* en pacientes de alto riesgo[10].

En el tratamiento de la neumonía asociada a *Candida sp.* se administra anfotericina B liposomal. Se podría haber valorado el uso de anfotericina B lipídica, por demostrar una eficacia y efectos adversos similares a un menor coste[10]. La asociación de anfotericina B liposomal con un carbapenem (imipenem), aminoglucósido (amikacina) y SMZ/TMP está justificado, no así el uso de aciclovir, no recomendado en pacientes febriles neutropénicos sin una evidencia de enfermedad viral[10.]

Como forma de intensificación final de la LAM se lleva a cabo el trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), que puede ser autólogo (de los precursores del paciente obtenidos en remisión consolidada) o alogénico (de hermano/a HLA idéntico/a, de donante no emparentado o de cordón umbilical). Un ensayo clínico reciente compara el trasplante autólogo frente a trasplante alogénico. Se observa una mayor supervivencia de enfermedad para los pacientes que recibieron trasplante autólogo y una mayor mortalidad asociada al tratamiento para los pacientes que recibieron trasplante alogénico[4].

Para pacientes jóvenes con alto riesgo de LAM y con recaídas después del tratamiento de inducción, el TPH puede ser el tratamiento de elección[4,8].

Para pacientes mayores de 60 años existen varias alternativas de tratamiento de rescate, entre ellas, repetir el ciclo de inducción si con él se consiguió una buena remisión, terapias novedosas o participar en un ensayo clínico[4].

Debido al mal pronóstico de la enfermedad en la paciente y a la falta de respuesta del primer ciclo, se decide repetir el ciclo FLAG-IDA según protocolo PHETEMA SDM/98 seguido de un ciclo de intensificación con altas dosis de citarabina. La paciente tiene indicación de TPH, por lo que está a la espera de encontrar un donante no emparentado por no tener hermanos HLA idénticos.

El plan de atención farmacéutica desarrollado puede observarse en la tabla 2.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Revisar la indicación para el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica indiferenciada (M0) según protocolo IDA-ARA-C 3x7 PHETEMA/99 y protocolo FLAG-IDA PHETEMA SDM/98.	Dar apoyo al prescriptor.
	Revisar la hidratación y tratamiento antiemético que recibe la paciente durante los ciclos de quimioterapia.	Dar apoyo al prescriptor.
	Revisar la indicación de rasburicasa para la profilaxis de la hiperuricemia aguda.	Medicamento no incluido en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. Informar al prescriptor.
	Revisar el tratamiento con anticonceptivos orales y progestágenos.	Medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. Informar al prescriptor.
	Revisar el tratamiento antibiótico, antifúngico y antiviral durante los ciclos de quimioterapia y tras el diagnóstico de la neumonía de brecha.	Dar apoyo al prescriptor, recomendando un uso adecuado de los mismos.
Efectividad terapia	Efectividad del tratamiento quimioterápico mediante un estudio medular: porcentaje de blastos en médula ósea (remisión completa con <5% de blastos).	Dar apoyo al prescriptor recomendando el estudio medular a los 7-10 días después del tratamiento con quimioterapia.
	Control de la emesis por quimioterapia: revisar que la paciente recibe un adecuado tratamiento antiemético durante y después de la quimioterapia.	Recomendar al prescriptor el tratamiento adecuado según directrices.
	Profilaxis de la hiperuricemia aguda con rasburicasa: control diario del ácido úrico mediante una toma de muestras adecuada.	Informar al prescriptor, recomendando monitorización diaria del ácido úrico en sangre y toma de muestras adecuada.
	Profilaxis y control de infección: seguimiento diario clínico, hematológico, bioquímico y microbiológico de la paciente para valorar si el tratamiento antibiótico es efectivo. Realización de TAC y cultivo de esputo para diagnóstico de neumonía.	
	Monitorización farmacológica: Amikacina.	Recomendar al prescriptor la monitorización de amikacina.
Duración del tratamiento	Revisar la duración de los ciclos de quimioterapia, y los días que transcurren entre los ciclos.	Dar apoyo al prescriptor.
	Evaluar la duración del tratamiento con rasburicasa.	
	Evaluar la duración del tratamiento antibiótico y antifúngico tras los dos ciclos de quimioterapia y tras el diagnóstico de la neumonía de brecha.	
	Evaluar la duración del tratamiento con filgrastim durante y después del segundo ciclo de quimioterapia y al alta de la paciente.	
Dosis	Revisar las dosis de los fármacos del tratamiento de quimioterapia.	Informar al prescriptor.
	Revisar las dosis de antifúngicos: caspofungina, dosis de carga y dosis de mantenimiento y anfotericina B liposomal en función del peso de la paciente.	Informar al prescriptor.
	Dosis de amikacina.	Informar al prescriptor recomendando la dosis en función de monitorización.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina en sangre por si hubiera que revisar fármacos que precisaran un ajuste de dosis.	
Reacciones adversas reales o potenciales	Exantema cutáneo debido a citarabina. Emetogenicidad debido a la quimioterapia. Vigilar signos de nefrotoxicidad, neurotoxicidad y toxicidad ocular.	Informar al prescriptor, recomendando la administración de un antihistamínico. Informar al prescriptor, recomendando un uso adecuado de antiemetógenos según directrices. Informar al presciptor, recomendando administrar corticoides oftálmicos para la toxicidad ocular.
Administración	Elaboración de citostáticos. Elaboración de mezclas intravenosas (anfotericina B liposomal). Informar sobre la correcta administración del tratamiento quimioterápico. Informar sobre la correcta administración de filgrastim.	Dar apoyo a enfermería. Elaboración de fórmulas magistrales. Información a enfermería en planta. Información al alta del paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento con filgrastim. Información de posibles reacciones adversas al medicamento.	Información al alta del paciente.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2006; 368(9950):1894-907.

2. Schiffer C A. Acute myeloid leukaemia. Revisión UpToDate. Septiembre 2006. Disponible en: *www.uptodate.com* [consultado: 19 de febrero de 2007].

3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Myeloid Leukemia. Practice Guidelines in Oncology – v.1.2006. Disponible en: *www.nccn.org* [consultado: 21 de febrero de 2007].

4. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukaemia: Review of three randomized trials. Cancer. 2006; 107:116-24.

5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH *et al.* 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006; 24(19):3187-205.

6. Löwenberg B, van Putten W, Theobald M *et al.* Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukaemia. N Engl J Med. 2003; 349(8):743-52.

7. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Committee for Standards in Haematology Professional Association. May 2005. Disponible en: *www.guideline.gov* [consultado: 21de febrero de 2007].

8. Cancer Care Notario. Supportive Care&Symptom Control Regimens. 2004. Disponible en: *www.cancercare.on.ca* [consultado: 21 de febrero de 2007].

9. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 2006; 24:2932-947.

10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP *et al.* 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002; 34(6):730-51.

Leucemia mieloide crónica

José Joaquín Machí Ribes y María Perayre Badía.
Coordinadora: María Badía Tahull.

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Presentamos el caso de una paciente de 60 años, sin hábitos tóxicos ni antecedentes patológicos de interés, que es remitida del Centro de Atención Primaria al Servicio de Hematología para descartar Leucemia Mieloide Crónica (LMC), tras la detección de leucocitosis, con basofília marcada y trombocitosis, en analítica rutinaria.

Tras estudio citogenético, se diagnostica como LMC en Fase Crónica (FC) y se inicia tratamiento con hidroxicarbamida (HU) 500 mg/24 h, dosis que se incrementa posteriormente hasta 1.000 mg/24 h administrado con metoclopramida para minimizar los vómitos que le ocasiona la HU (tabla 1).

Durante este periodo se analiza la posibilidad de realizar un Trasplante de Médula Ósea (TMO), considerado único tratamiento curativo, de primera elección cuando es posible. Ante la ausencia de donante emparentado, dos meses después se programa un ingreso para valorar una movilización precoz para auto-TMO, que la enferma suspende por depresión.

En este punto se aumenta la dosis de HU (1.500 mg/24 h) y se solicita autorización para empezar tratamiento con interferón-α (IFN) (indicación aprobada por la FDA en 2001). 5 meses después del diagnóstico se inicia tratamiento combinado con IFN 3MU/24 h vía subcutánea (sc.) y HU (1.000 mg/24 h). A pesar de presentar dolores óseos generalizados, la tolerancia es, en general, buena. A los 5 meses de tratamiento combinado, se escala la dosis de IFN hasta 5 MU/24 h y se reduce la HU hasta retirar. La paciente refiere sequedad de boca, vómitos frecuentes y dolores óseos. Nueve meses después de haber iniciado IFN, ante una situación de depresión que dificulta el tratamiento, se solicita el ingreso de la paciente para reconducir las patologías asociadas. En el ingreso se retira el IFN por cuadro psicológico, sin haber conseguido respuesta citogenética menor (RC menor), y se reinicia HU 500 mg/48 h, con lo que mejora el estado general de la paciente.

TIEMPO TRAS EL DIAGNÓSTICO	AÑO 1					
	0 m	0,5 m	4 m	5 m	8 m	10 m
Tratamiento para LMC	HU 500 mg/24 h	HU 1000 mg/24 h	HU 1500 mg/24 h	HU 1000 mg/24 h + IFN 3 MU/24 h sc.	HU 500 mg/24 h + IFN 4,5 MU/24 h	IFN 5 mU/24 h
Datos analíticos de interés						
Consideraciones terapéuticas/ Respuesta al tratamiento	Diagnóstico de LMC	Administración de metoclopramida para minimizar los vómitos	Solicitud de tratamiento en UC con IFN			Retirada de HU tras 5 meses de tratamiento combinado
Fase clínica						
TIEMPO TRAS EL DIAGNÓSTICO		AÑO 3				
	23 m	26 m	27 m	29 m	33 m	34 m
Tratamiento para LMC	STI571[1] 300 mg/24 h	—	STI571[1] 300 mg/24 h	Imatinib 300 mg/24 h	Imatinib 300 mg/24 h	Imatinib 400 mg/24 h
Datos analíticos de interés			AM: 3% blastos An.citogenético: 85% cél. Ph+		AM: 2% blastos An.citogenético: 70% cél. Ph+	Hb =105,7 g/l
Consideraciones terapéuticas/Respuesta al tratamiento	Reinicio del FIC	Suspensión del FIC por prurito generalizado y toxicidad hematológica gr 3	Reinicio del FIC. RC menor	Final del EC e inicio de administración de fármaco comercial		
Fase clínica			FC		FC	
TIEMPO TRAS EL DIAGNÓSTICO	AÑO 5		AÑO 6			
	54 m	58 m	61 m	63 m	68 m	69 m
Tratamiento para LMC	—	Imatinib 300 mg/24 h	Imatinib 300 mg/24 h	Imatinib 300 mg/24 h + EPO 10 MU/sem + G-CSF 30 MU/2xsem	HU 500 mg/48 h	HU 500 mg/72 h + G-CSF 30 mU/2xsem
Datos analíticos de interés			AM: 3% blastos An.citogenético: 85% cél. Ph+		AM: 9% blastos	7% neutrófilos
Consideraciones terapéuticas/Respuesta al tratamiento	Retirada del tratamiento por mala tolerancia	Reinicio de Imatinib tras 4 meses sin tratamiento			La paciente abandona Imatinib tras 4 años de tratamiento	Citopenias secundarias al aumento de dosis
Fase clínica					FA	

UC: uso compasivo; FIC: fármaco en investigación clínica; AM: aspirado medular; EC: ensayo clínico; Hb: hemoglobina; cél. Ph+:% de células cromosoma Philadelphia positivas. HU: hidroxicarbamida; IFN: interferón α; EPO: eritropoyetina; G-CSF: filgrastim. RC: respuesta citogenética; RCP: RC parcial; RCC: RC completa; FA: fase acelerada; FC: fase crónica; CB: crisis blástica
[1]Posteriormente conocido con el nombre de Imatinib; [2]Posteriormente conocido con el nombre de nilotinib.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

TIEMPO TRAS EL DIAGNÓSTICO	AÑO 2				
	14 m	17 m	18 m	20 m	22 m
Tratamiento para LMC	HU 500 mg/48h	HU 750 mg/24 h	HU 1.000 mg/24 h	STI571[1] 600 mg/24 h	-
Datos analíticos de interés		15% basófilos	20% basófilos	AM: 13% blastos. 8% basófilos	
Consideraciones terapéuticas/ Respuesta al tratamiento	Retirada de IFN por cuadro psicológico. RC menor			Inicio de FIC tras confirmación de progresión	Suspensión del tratamiento por mala tolerancia
Fase clínica				FA	
TIEMPO TRAS EL DIAGNÓSTICO	AÑO 3	AÑO 4			
	36 m	39 m	43 m	44 m	45 m
Tratamiento para LMC	Imatinib 400 mg/24 h + EPO 10 MU/sem + G-CSF 30 mU/sem	Imatinib 400 mg/24 h + EPO 10 MU/2xsem + G-CSF 30 MU/sem	Imatinib 300 mg/24 h	Imatinib 300 mg/24 h	Imatinib 300 mg/24 h + EPO 10 MU/sem
Datos analíticos de interés		AM: 2% blastos An.citogenético: 18% cél. Ph+		AM: 5% blastos An.citogenético: 0% cél. Ph+	Hb = 98 g/l An.citogenético: 13% cél. Ph+
Consideraciones terapéuticas/Respuesta al tratamiento	Citopenias secundarias al aumento de dosis	RCP		RCC	
Fase clínica					
TIEMPO TRAS EL DIAGNÓSTICO	AÑO 6		AÑO 7		
	70 m	72 m	73 m	75 m	77 m
Tratamiento para LMC	AMN107[2] 400 mg/24 h	AMN107[2] 400 mg/24 h + G-CSF 30 mU/48 h	HU 500 mg/12 h	HU 500 mg/24 h	
Datos analíticos de interés	AM: 27% blastos		AM: 47% blastos		
Consideraciones terapéuticas/Respuesta al tratamiento			Retirada del protocolo ante progresión	Solicitud de tratamiento en UC con dasatinib 70 mg/12 h	La paciente fallece en situación de franca CB
Fase clínica	CB				

UC: uso compasivo; FIC: fármaco en investigación clínica; AM: aspirado medular; EC: ensayo clínico; Hb: hemoglobina; cél. Ph+:% de células cromosoma Philadelphia positivas. HU: hidroxicarbamida; IFN: interferón-α; EPO: eritropoyetina; G-CSF: filgrastim. RC: respuesta citogenética; RCP: RC parcial; RCC: RC completa; FA: fase acelerada; FC: fase crónica; CB: crisis blástica
[1]Posteriormente conocido con el nombre de Imatinib; [2]Posteriormente conocido con el nombre de nilotinib.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*

La dosis de HU se incrementa hasta 1.000 mg/24 h en los 4 meses siguientes, en los que la mejora clínica subjetiva se acompaña de una situación hematológica (basofília 20%) que exigirá la realización de un aspirado medular (AM) que confirma la progresión a fase acelerada (FA) y la necesidad de instaurar un nuevo tratamiento. Al detectarse un 13% de blastos a nivel medular se decide suspender la HU e iniciar tratamiento con un fármaco en aquel momento en investigación, STI571 (posteriormente conocido como imatinib), a dosis de 600 mg/24 h. Con el nuevo tratamiento, la paciente describe cierta sensación de inestabilidad y discreto prurito en brazos, a la vez que presenta un leve edema palpebral e hinchazón en extremidades inferiores (EEII) con dolor en los pies, sin objetivarse edemas maleolares.

Por todo ello, dos meses después se decide la suspensión del tratamiento con STI571, que se reanudará al mes (dosis de 300 mg/24 h), para retirarse de nuevo al cabo de 3 meses por toxicidad hematológica de grado 3 y prurito generalizado de Grado 2 (a pesar de tratamiento antihistamínico).

Al mes, se realiza un análisis citogenético que manifiesta una RC mínima con un 85% de células Ph^+, y un AM con un 3% de blastos. Se orienta la situación como segunda FC, y se reinicia STI571 a dosis de 300 mg/24 h, administrado conjuntamente con ebastina y furosemida.

Se determina de nuevo el cariotipo al cabo de seis meses, con un 70% de células Ph^+, y un AM con un 2% de blastos. Clínicamente, la paciente no presenta edemas maleolares pero refiere dolor óseo generalizado. Se plantea la necesidad de aumentar la dosis de imatinib a 400 mg/24 h para tratar de mejorar la respuesta citogenética, pero monitorizando estrechamente la paciente, que acusa síntomas de anemia con los mínimos esfuerzos (hemoglobina 105,7 g/l).

Dos meses después se detectan citopenias secundarias al aumento de dosis de imatinib (400 mg/24 h), que exigen la introducción de eritropoyetina (EPO) (10.000 UI/sem) y filgrastim (G-CSF) (30 MU/sem) al esquema terapéutico. Dos meses de tratamiento con factores de cercimiento hematopoiético mejoran la anemia y la neutropenia de forma evidente, lo que permite mantener las dosis de 400 mg/24 h de imatinib.

Tras seis meses del último AM, éste objetiva de nuevo 2% de blastos, mientras el análisis citogenético detecta, en este caso, 18% de células Ph^+. Con esta respuesta citogenética parcial (RCP) se decide mantener la dosis de imatinib, combinado con G-CSF (30 mU/sem) y EPO (10.000 UI, 2x/sem) durante cuatro meses más, hasta suspenderlos y dejar imatinib sólo a dosis de 300 mg/24 h.

Con este esquema se consigue alcanzar una respuesta citogenética completa (RCC) (0% células Ph^+), re-introduciendo EPO 10.000 UI/sem a la terapia, tras alcanzar valores de hemoglobina de 98 g/l. Se mantiene el tratamiento combinado con buena respuesta clínica durante 6 meses más, cuando se determina de nuevo el cariotipo detectándose pérdida de respuesta al tratamiento (13% células Ph^+).

Tras la aparición de hematomas extensos en abdomen, brazos y piernas (plaquetas 91.10^9/l), y ante la persistencia de dolores óseos, se decide suspender imatinib. Este periodo sin tratamiento, de unos 4 meses de duración, se traduce citogenéticamente en un 85% de células Ph^+, con 3% de blastos detectado en el AM realizado al final de este periodo. Se reinicia imatinib (300 mg/24 h) pero la leucopenia y la mala tolerancia al mismo (edemas, hematomas, dolores óseos) imposibilitan aumentar la dosis para mejorar la respuesta hematológica y citogenética, y exigen la reintroducción de EPO y G-CSF.

La paciente abandona imatinib cuatro años después de haber iniciado el tratamiento con este fármaco en el contexto de un ensayo clínico, por sus efectos adversos. En este punto, en el AM se detecta un 9% de blastos, que conduce al diagnóstico de segunda FA. Se decide tratar a la paciente con HU 500 mg/48 h, que

posteriormente, se reduce a 500 mg/72 h añadiéndose G-CSF 30 mU 2x/sem, por neutropenia (7%).

Dos meses después del abandono de imatinib la paciente presenta 27% de blastos en el AM, cumpliendo criterios de Crisis Blástica (CB), momento en el que se opta por tratarla con un segundo fármaco en investigación: el AMN107 (conocido ahora como nilotinib). La tolerancia subjetiva al mismo es mala (la paciente refiere estar peor, con dolores tipo cólico, molestias epigástricas, cansancio y múltiples dolores osteoarticulares) y la toxicidad hematológica (3% neutrófilos) requiere de la continuación de tratamiento con G-CSF. La analítica tras tres meses de administración de nilotinib, muestra 21% blastos y 12% de segmentados en sangre periférica, con un 46% de blastos en AM. Ante la evidencia de progresión se retira del protocolo y se mantiene tratamiento con HU 500 mg/12 h.

La progresión de la enfermedad y la situación de franca CB, conducen al equipo médico a solicitar, tras 2 meses de terapia con HU, autorización para tratar a la paciente con dasatinib en régimen de uso compasivo. Se inicia el tratamiento pero sin respuesta clínica inmediata. A los dos meses, la paciente, en CB desde hace seis meses, fallece a los 67 años en un contexto de progresión de su proceso hematológico.

2. DISCUSIÓN

La LMC en adultos, representa aproximadamente el 20% de las leucemias diagnosticadas[1]. Es una mieloproliferación clonal causada por la transformación maligna de una célula madre pluripotencial, asociada a una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, y que da lugar al gen ABL-BCR que caracteriza a un cromosoma alterado conocido como Philadelphia. La expresión de este gen da como resultado una proteína con actividad tirosina-kinasa (TK), fundamental en la patogenia de la enfermedad[1]. La sintomatología más frecuentemente asociada con la enfermedad comprende, por orden de prevalencia: fatiga, sangrado, pérdida de peso, esplenomegalia, molestias abdominales, sudoración, dolor óseo, infección, cefaleas, disnea, alteraciones visuales, y debilidad. A nivel hematológico, los pacientes con LMC presentan aumento en el recuento de leucocitos, con hiperplasia granulocítica, eritrocitosis, trombocitosis y basofilia[2].

Se pueden distinguir 3 fases clínicas en la evolución de la enfermedad: una FC inicial, que puede durar de 2 a 5 años, seguida de una FA de duración mediana de alrededor de 1 año, y de una CB final[2]. La mayoría de los pacientes son diagnosticados durante la primera FC, que se define con presencia <15% de blastos, <20% de basófilos y <30% de blastos más promielocitos tanto en sangre periférica como en médula ósea[2]. La progresión a fases más avanzadas, generalmente, se relaciona con pérdidas de respuesta al tratamiento. La FA se caracteriza por un recuento de blastos en sangre periférica y en medula ósea ≥10%, basófilos periféricos[3] ≥20% y trombocitosis o trombocitopenia (según el *International Bone Marrow Transplant Registry,* IBMTR)[3]. Y finalmente, en la CB se detectan[3] ≥30% de blastos a nivel medular y/o periférico, e infiltrados extramedulares de células leucémicas (según IBMTR)[3]. En esta fase, que se asemeja más a una leucemia aguda, el estado del paciente se deteriora rápidamente (supervivencia mediana entre 3-6 meses sin tratamiento)[2].

Para la valoración objetiva y subjetiva de la evolución de la enfermedad en relación con la farmacoterapia, deben monitorizarse los síntomas, así como pruebas analíticas, prestando especial atención a los resultados de los recuentos de células sanguíneas y de las biopsias de médula ósea[2].

Concretamente, la respuesta al tratamiento se evalúa a 2 niveles: la respuesta hematológica

(RH), que puede ser parcial o completa, y la citogenética (RC), cuyo análisis proporciona el porcentaje de células cromosoma Philadelphia positivas (Ph^+) en médula ósea, responsables del trastorno mielodisplásico (tabla 2)[2].

Respuesta	Hematológica	Parcial (RHP)	– Normalización de los recuentos periféricos sanguíneos – Presencia de células inmaduras – Esplenomegalia persistente (<50% del tamaño pre-tratamiento)
		Completa (RHC)	– Además de lo anterior, desaparición de la esplenomegalia y de las células inmaduras en sangre periférica
	Citogenética	Menor (RCm)	35–90% metafases Ph+
		Parcial (RCP)	1–34% metafases Ph+
		Completa (RCC)	0% metafases Ph+

Tabla 2. Evaluación de la respuesta al tratamiento.

La terapia en la LMC va dirigida a reducir la proliferación de las células leucémicas en la médula ósea con el fin de conseguir una remisión de la enfermedad, con buen control de signos y síntomas. Históricamente, el tratamiento de elección en la LMC fue HU oral (OR) o busulfán OR, si bien HU conseguía mejores supervivencias y fue tratamiento de primera línea durante mucho tiempo a pesar de no tener capacidad para producir RC, incluso a altas dosis[4]. En 1983, se introdujo IFN, con tasas de RH y RC del 60-70% y 13-27% respectivamente, muy superiores a las obtenidas con HU[4]. Las respuestas eran, sin embargo, de corta duración y los efectos adversos nada despreciables. Mas adelante, la combinación de IFN con citarabina se convirtió en el estándar de tratamiento[4].

Actualmente, las guías de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del 2007[3] contemplan 3 opciones básicas de tratamiento: imatinib, trasplante hematopoyético o tratamiento con fármacos en investigación clínica (FIC) (figura 1).

Los excelentes resultados obtenidos con imatinib en pacientes con LMC han hecho replantearse el papel del TMO alogénico como primera línea de tratamiento. No obstante, sigue siendo la única opción de tratamiento curativo, por lo que las guías del NCCN del 2007 siguen recomendándolo como primera línea[3]. La práctica del TMO está limitada por la disponibilidad y el tipo de donante, y por la toxicidad del procedimiento, especialmente en pacientes de edad avanzada (límite de edad en algunos centros alrededor de 65 años). En la paciente estudiada, la realización de TMO se descartó por su edad (61 años), por la falta de disponibilidad de donante emparentado, y por la situación depresiva en que se encontraba la paciente.

Imatinib, aprobado por la FDA en 2001, es un potente y específico inhibidor TK contra el factor de crecimiento epidérmico, que revolucionó el tratamiento de la LMC. Hoy en día es tratamiento de primera elección (400 mg/24 h OR) en aquellos pacientes de nuevo diagnóstico cromosoma Ph^+ que no cumplen criterios TMO[3]. La paciente descrita permaneció en tratamiento con imatinib, clínicamente estable, aproximadamente durante 4 años, a pesar de la mala tolerancia al fármaco.

En 2006, la FDA aprobó dasatinib para el tratamiento de la LMC, en cualquiera de sus fases, en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib (resistencia definida como falta de RHC en los 3-6 primeros meses, ausencia de respuesta citogenética mayor a los 12 meses o progresión

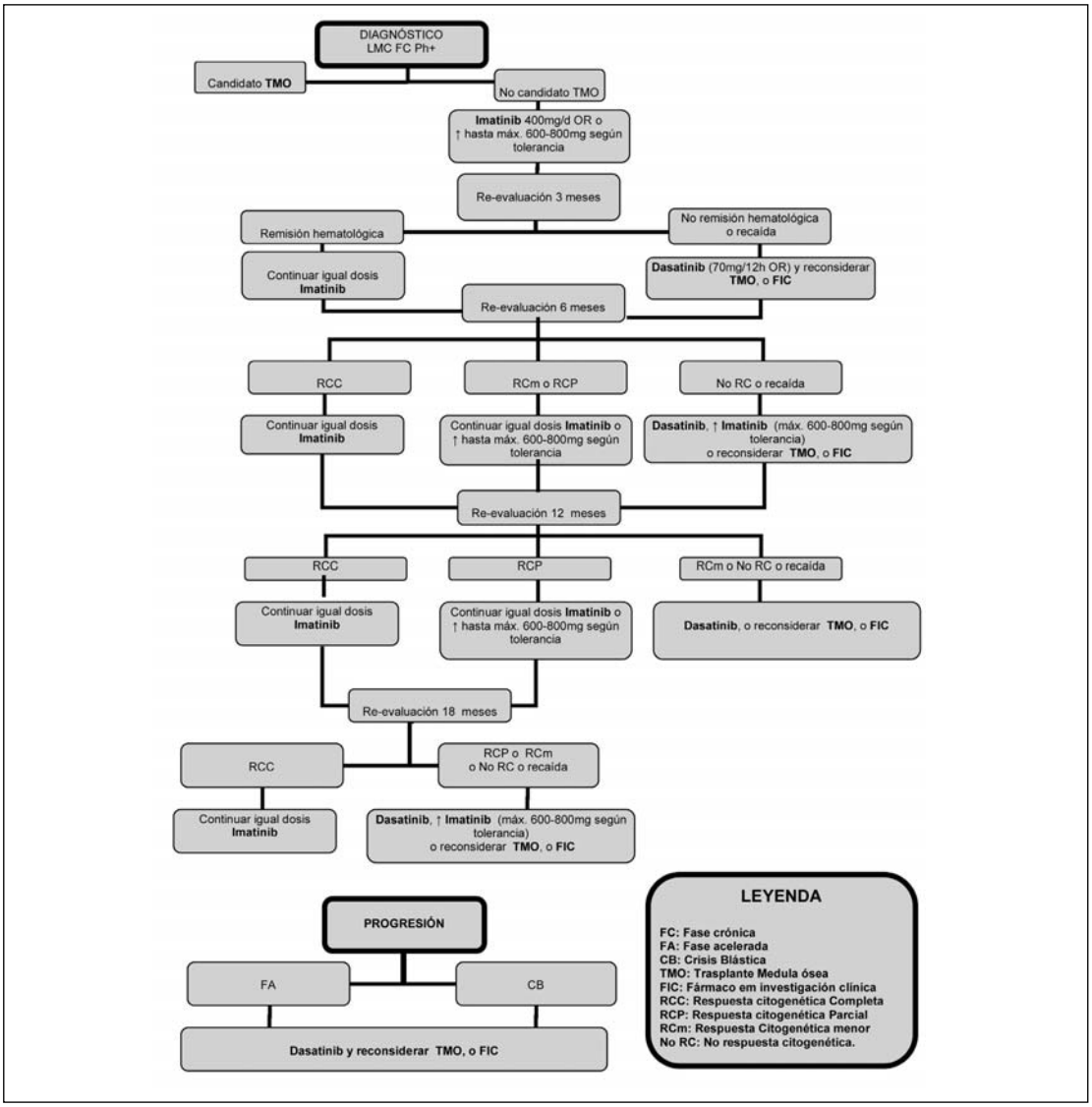


Figura 1. Algoritmo de decisión para el tratamiento de la LMC según las Guías de Practica Clínica del NCCN 2007[3].

de la enfermedad)[5]. La disponibilidad de dasatinib supuso un cambio en las recomendaciones establecidas en las guías clínicas para el tratamiento de LMC de años anteriores[3]. Se trata de otro inhibidor TK, estructuralmente relacionado con imatinib, pero más potente e inespecífico que, además de inhibir la ABL-BCR TK, inhibe SRC kinasas (estructural y funcionalmente similares a ABL)[6]. La inhibición de dichas SRC kinasas, junto con la posibilidad de inhibir la ABL-BCR TK en cualquiera de sus conformaciones (abierta o cerrada) (a diferencia de imatinib que solamente lo hace en la conformación abierta) pueden jugar un papel en la capacidad

de dasatinib de bloquear la actividad de muchos mutantes BCR-ABL, resistentes a imatinib[6].

La resistencia a imatinib parece estar relacionada con mutaciones en el gen ABL-BCR, que provocan cambios conformacionales en la TK, alterando el lugar de unión del fármaco[4,5]. La identificación de dichas mutaciones justificaría la necesidad de modificar el tratamiento con imatinib por alguna de las alternativas terapéuticas disponibles: dasatinib, reconsiderar el TMO, o tratamiento con algún otro inhibidor de la TK, como nilotinib (igual mecanismo de acción que imatinib, pero más potente)[5]. Algunos pacientes, sin embargo, que desarrollan una mutación conocida como T315I, pueden no responder ni a dasatinib ni a nilotinib, quedando como únicas opciones el TMO o la terapia con FIC[6]. Tras la progresión de la enfermedad después de 4 años de tratamiento con imatinib (discontinuo debido a la mala tolerancia), nuestra paciente fue incluida en un ensayo clínico que evaluaba la eficacia de nilotinib en LMC, del que tuvo que ser retirada sin obtener respuesta al poco tiempo, de nuevo, por mala tolerancia. La tercera opción terapéutica a explorar, propuesta por su equipo médico, fue probar el tratamiento con dasatinib, en un momento en que la paciente ya se encontraba en una situación clínica bastante deteriorada. Este caso fue previo a la aprobación de dasatinib para el tratamiento de la LMC, por parte de la FDA, y por ello, el orden de las alternativas terapéuticas exploradas fue diferente al actualmente recomendado en las Guías de Práctica Clínica.

La monitorización de la enfermedad es clave en el manejo de la LMC, para poder valorar la respuesta al tratamiento y poder detectar tanto recaídas como aparición de efectos adversos (EA) e interacciones de forma precoz. Todo ello con el fin de poder actuar rápida y eficazmente, optimizando el tratamiento.

En este sentido, para monitorizar la seguridad de la terapia con los distintos agentes utilizados en la paciente descrita, deberíamos tener en cuenta aspectos diversos en función del tipo de fármaco. Durante el tratamiento con IFN, se debería tener especial cuidado ante la posible aparición de depresión (valorar la necesidad de tratamiento antidepresivo) y de alteraciones de la función tiroidea (valorarla cada 6 meses en casos de fatiga). Ante la aparición de toxicidad grado 2-3 a nivel de sistema nervioso central se recomienda modificar la dosis de IFN, y se considera que debería discontinuarse el tratamiento ante la presentación tendencias suicidas, parkinsonismo, anemia hemolítica autoinmune o toxicidad pulmonar o cardiaca. La persistencia de cualquier toxicidad de Grado 3 que no responda a la reducción de dosis se considera significativa, incluso si se trata de artralgias, mialgias, neutropenia y depresión[3]. En el caso descrito, estas directrices son las que se siguieron al aparecer toxicidad, hasta el punto de hacer necesaria la retirada del tratamiento con IFN.

La toxicidad por imatinib comprende EA de tipo gastrointestinal (recomendar mantener una buena hidratación en caso de diarreas), edemas (los palpebrales suelen ser molestos y preocupan al paciente), calambres musculares, exantemas y rash cutáneo (podrían utilizarse corticoides vía tópica o sistémica) y mielosupresión[3]. Ésta es más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad, y es dosis dependiente. La anemia, trombocitopenia o neutropenia grado 3-4 afecta al 3, 8 y 14% de los pacientes tratados en primera línea, respectivamente, y al 7, 20 y 35% de los pacientes pre-tratados con IFN[7]. En casos de neutropenia grado 3-4 (recuento de neutrófilos $<1,10^9/l$) estaría indicado iniciar tratamiento con G-CSF, reducir la dosis de imatinib (nunca <300 mg/24 h) o incluso interrumpir el tratamiento si la toxicidad grave persiste[3]. Ante episodios de trombocitopenia grado 3-4 (recuento plaquetario $<50,10^9/l$) estaría recomendado reducir la dosis de imatinib (nunca <300 mg/24 h) e incluso interrumpir el tratamiento si persiste[3]. La anemia grado 3-4 podría tratarse con EPO.

De todo lo descrito en cuanto a manejo de reacciones adversas relacionadas con imatinib, durante su tratamiento con este inhibidor de TK, nuestra paciente experimentó: edemas, que precisaron de diuréticos; prurito Grado 2, que precisó de tratamiento antihistamínico; toxicidad hematológica Grado 3, que precisó de EPO y G-CSF para poder continuar el tratamiento. A pesar de los tratamientos de soporte para paliar los EA, el imatinib también tuvo que ser retirado.

Por su parte, los EA asociados a dasatinib son similares a los de imatinib, por lo que el manejo de su toxicidad será similar. Sin embargo, la aparición de derrame pleural/pericárdico puede ser más frecuente que con imatinib. En tales casos, se deben iniciar diuréticos o interrumpir el tratamiento, o incluso si persisten los síntomas administrar corticoides hasta que se resuelva la situación, y reiniciar dasatinib a dosis reducidas[3]. En cuanto a nilotinib, utilizado por nuestra paciente en condición de FIC, sus EAs son similares a los del resto de inhibidores TK, y se abordarán de forma similar. Su EA más frecuente es la mielosupresión, pudiendo llegar a ser dosis limitante, como en el caso de nuestra paciente, que sufrió una mala tolerancia a nilotinib con toxicidad hematológica que requirió G-CSF, y que finalmente terminó con la retirada del tratamiento.

A la hora de monitorizar las posibles interacciones que podrían afectar tanto a la efectividad como a la seguridad del tratamiento, nuestras actuaciones deberían centrarse en tres aspectos fundamentales: la medicación habitual del paciente, los fármacos prescritos en algún ingreso a lo largo del proceso clínico, y los posibles cambios del tratamiento al alta, puesto que en todos los casos se podrían dar interacciones potenciales con el tratamiento para la LMC.

Durante la terapia con imantinib, deberá prestarse especial atención a la prescripción concomitante de inhibidores del citocromo P450 –isoenzima CYP3A4– (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina), puesto que podrían aumentar las concentraciones de imatinib, con el consiguiente incremento del riesgo de toxicidad. Igualmente, deberá monitorizarse la prescripción concomitante de fármacos o sustancias inductores del CYP3A4 (dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, hypericum perforatum) ya que podrían reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib, aumentando el riesgo de fallo terapéutico.

Las mismas interacciones descritas deberían tenerse en cuenta en tratamientos con dasatinib, pues se metabolizan por la misma vía, a pesar de que faltan datos de ensayos clínicos a largo plazo que lo confirmen.

Tras la decisión clínica de iniciar tratamiento ambulatorio con fármacos que el paciente deberá tomar en casa, bajo su única responsabilidad (a diferencia de los tratamientos administrados en régimen hospitalario, donde el paciente es asistido por un grupo de profesionales sanitarios), los Servicios de Farmacia (SF) tienen un papel fundamental en la educación sanitaria de este paciente, con el fin último de conseguir el éxito terapéutico. El enfermo ambulatorio debe recibir toda la información necesaria sobre la toma de la medicación, la conservación, los EAs que la medicación puede ocasionarle y las posibles interacciones. Y todo ello cobra especial importancia en el caso de tratamientos quimioterápicos orales, por su agresividad y potencial toxicidad. La información debe transmitirse claramente, y es preferible reforzar lo dicho por vía oral con información escrita, para maximizar la comprensión (tabla 3).

A pesar de ser una especialidad catalogada de Diagnóstico Hospitalario (DH), en Cataluña, imatinib tiene la consideración de fármaco de Uso Hospitalario debido a sus propias características, por lo que se dispensa en la sección de Dispensación Ambulatoria del SF del hospital. Cuando el paciente viene a buscar la medicación al SF, se inicia la educación sanitaria: se presenta el nuevo medicamento prescrito al paciente, repasando la dosis, la frecuencia, el tiempo que debe seguir en tratamiento y la fe-

cha de la siguiente dispensación, todo ello con el fin de asegurar la comprensión integral de su tratamiento. Asimismo, se le explican las condiciones de conservación y de toma de los medicamentos.

En el caso de IFN, a la paciente se le informa sobre la necesidad de conservar el fármaco en nevera, a la vez que se instruye en la administración de inyecciones sc. Para el resto de fármacos de administración oral prescritos a nuestra paciente (HU, imatinib, dasatinib, nilotinib), se le informa sobre la necesidad de mantenerlos en el embalaje original a temperatura ambiente (>30 °C), protegidos de la luz, del calor excesivo y de la humedad para, seguidamente, indicarle cómo deberá tomar la medicación: con o sin alimentos (importante concretar conceptos como el de "ayunas", que frecuentemente no son bien entendidos por los pacientes), forma farmacéutica entera o se puede partir o machacar, qué hacer si se olvida una toma, etc. Con el fin de garantizar la adherencia de los pacientes al tratamiento, puede ser interesante advertirles de los posibles EAs que pudieran derivarse del tratamiento (sin alarmar), así como aconsejar, siempre que sea posible, cómo actuar si éstos aparecen. Las recomendaciones deben ir siempre acompañadas de un comentario sobre la necesidad de informar al médico prescriptor de cualquier EA que se presentase. Y por último, es importante tratar de sensibilizar al paciente acerca de la relevancia que las interacciones pueden tener en el éxito o en la toxicidad de la terapia. Por ello, debe recomendarse al paciente que consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otra medicación o productos naturales, y que informe a su médico de la toma concomitante de determinados fármacos.

A nivel farmacoeconómico, la introducción de imatinib como fármaco de primera línea en pacientes diagnosticados de LMC no candidatos a TMO supuso un incremento en el coste del tratamiento de estos pacientes, comparado con el que venia siendo el tratamiento estándar de la LMC: IFN+ Ara-C. Teniendo en cuenta el precio de venta al público (PVP) de imatinib e IFN+ Ara-C, y el NNT obtenido del ensayo clínico IRIS-106[8] en su evaluación a los 12 meses (NNT =5,9), conseguir un paciente de más sin progresión de la enfermedad a los 12 meses con imatinib respecto a IFN+ Ara-C representa un coste adicional de 52.174 €. Dasatinib y nilotinib no se encuentran todavía comercializados en España aunque es de esperar que, cuando se introduzcan en el mercado español, su coste sea aún más elevado que el de la terapia con imatinib. El objetivo, sin embargo, no será nunca el coste bruto de la terapia, sino el beneficio clínico aportado por unidad de coste.

PROBLEMA	PLAN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA	
Selección del tratamiento	Integración del farmacéutico en el equipo prescriptor y participación en la toma de decisiones terapéuticas, en base a las revisiones bibliográficas y la evidencia científica publicada más recientemente.	
	Información al equipo prescriptor/Validación de las dosis utilizadas para cada fármaco para el tratamiento de LMC y sus complicaciones, basándose en la bibliografía disponible.	
Disponibilidad del fármaco	Fármacos prescritos en régimen de uso compasivo (IFN, dasatinib): – búsqueda de evidencia bibliográfica que justifique la necesidad de solicitar tratamiento con un fármaco que no ha sido aprobado por las agencias reguladoras; – tramitación de la solicitud de autorización y de la obtención del medicamento.	
	Fármacos en fase de investigación clínica (STI571, AMN107): – gestión de las muestras de ensayo clínico para garantizar a la paciente la continuidad del tratamiento; – participación en el desarrollo del protocolo de investigación en el centro.	
Seguridad de la terapia	Información al equipo prescriptor sobre los posibles EA asociados a cada fármaco y sobre posibles alternativas en el manejo de los mismos:	
	IFN:	Posible aparición de depresión (valorar tratamiento antidepresivo), alteraciones tiroideas (valorar cada 6 meses), toxicidad a nivel SNC Grados 2-3 (valorar modificación de dosis); anemia hemolítica autoinmune, toxicidad pulmonar o cardiaca (considerar discontinuación de tratamiento).
	Imatinib:	EA gastrointestinales (recomendar buena hidratación); edemas (valorar diuréticos), calambres musculares; exantemas y rash cutáneo (podrían precisar corticoides tópicos o sistémicos); mielosupresión dosis-dependiente (considerar tratamiento con EPO y/o G-CSF).
	Dasatinib:	Perfil de EA similar a imatinib, con más frecuencia de aparición de derrame pleural/pericárdico (iniciar diuréticos, corticoides y interrumpir el tratamiento).
	Nilotinib:	Perfil de EA similar a otros inhibidores TK, pero con más tendencia a la mielosupresión.
	Seguimiento de la toxicidad experimentada por la paciente a lo largo del proceso terapéutico en los momentos de la dispensación de los fármacos, con el objetivo de paliar dicha toxicidad en la medida de lo posible, tratando de minimizar las consecuencias que los EA pudieran tener sobre la adherencia.	
Interacciones farmacológicas	Información el equipo prescriptor de las potenciales interacciones de los fármacos seleccionados para el tratamiento:	
	Inhibidores TK:	– Riesgo de toxicidad aumentado por interacción con inhibidores de citocromo P450.
		– Riesgo de fallo terapéutico por interacción con fármacos o compuestos inductores de citocromo P450.
	Monitorización farmacéutica de las posibles interacciones entre los fármacos para el tratamiento de la LMC y la medicación habitual de la paciente, hierbas medicinales que pudiera tomar y otros fármacos que pudieran prescribirse a lo largo del proceso terapéutico.	
Educación sanitaria	Transmisión a la paciente, de forma clara y adaptada a su nivel de comprensión, de toda la información necesaria para el correcto manejo y administración de los fármacos para tratamiento ambulatorio, a lo largo de todo el proceso terapéutico: – reforzar la comprensión del esquema posológico (posible soporte escrito adicional); – instruir en el manejo de inyecciones para administración subcutánea (IFN); – comentar en lenguaje comprensible los EA más frecuentes que puede desarrollar con el fin de mejorar la adherencia; – sensibilizar a la paciente de la importancia de consultar a un facultativo antes de la toma de cualquier otro fármaco o "sustancia natural" con el fin de evitar posibles interacciones; – repasar las condiciones de almacenamiento de los medicamentos. Intercambio permanente con el equipo médico de la información recogida en las sucesivas visitas de la paciente al SF a lo largo del proceso terapéutico.	
IFN: interferón α; EPO: eritropoyetina; G-CSF: filgrastim; EA: efectos adversos; SNC: sistema nervioso central; TK: tirosín-kinasa; SF: Servicio de Farmacia		

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Fausel CA. Translating pharmaceutical advancements for chronic myeloid leukemia into improved patient responses. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63(Suppl 8):S3-4.

2. Sessions J. Monitoring your patients with chronic myeloid leukemia. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63(Suppl 8):S5-9.

3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Chronic Myelogenous Leukemia. V.2.2007

4. Frame D. Chronic myeloid leukemia: Standard treatment options. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63(Suppl 8):S10-4.

5. Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F *et al*. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. Ann Intern Med. 2006; 145:913-23.

6. Fausel CA. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63(Suppl 8):S15-20.

7. Fernández-Rañada JM, Alegre A. Terapia en Oncohematología Cap 6: Tratamiento de la leucemia mieloide crónica (pág. 123-139). 2006, 3ª Edición. Ed. Elsevier.

8. Druker BJ for the IRIS Study Group. STI571 versus interferon+cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21:1ª. Abstract 1.

Linfoma no Hodgkin de alto grado en pediatría

Francisca Cortés Pastor y Amparo Yachachi Monfort.
Coordinador: Mª Sacramento Díaz Carrasco.

Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

1. DESCRIPCIÓN

Niño de 13 años de edad. Vacunas: correctas. Varicela inmune. Desarrollo psicomotor referido como normal. Sometido a adenoidectomía a los 5 años. Peso: 45,4 kg; Talla: 159 cm. Superficie corporal: 1,4 m^2.

El paciente ingresó por presentar cuadro de dolor abdominal tipo cólico asociado a tres episodios de rectorragia. No refiere pérdida de peso, ni otra sintomatología. Tras constatar masa abdominal en estudios de imagen se sometió a laparotomía media supraumbilical resecándose gran tumoración de 20 x 20 cm en región íleocecal.

El diagnóstico fue de **Linfoma de Burkitt abdominal con infiltración testicular, Estadio III.**

Se inicia tratamiento según protocolo de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas, SHOP LNH 98B (tabla 1).

Como terapia antiemética se utilizó ondansetrón intravenoso (iv.) (5 mg/m^2/8 h) y en el caso de persistencia de vómitos, dexclorfeniramina iv. (0,1 mg/kg/6 h) junto con metoclopramida iv. (0,2 mg/kg/6 h).

Para evitar la toxicidad vesical de ciclofosfamida se administró mesna iv. (dosis ciclofosfamida x 0,2), repitiendo esta misma dosis a las 2 y 4 h postinfusión. Además, se añadió al tratamiento rasburicasa en infusión contínua (0,2 mg/kg/24 h) como profilaxis del síndrome de lisis tumoral durante el ciclo COP.

Los ciclos de quimioterapia se administraron con el paciente hospitalizado, sin que se produjeran incidencias destacables durante los ingresos. Sin embargo, tras la administración de los ciclos COPADM 1, COPADM 2 y el ciclo de mantenimiento, presentó neutropenia febril que requirió reingreso (tabla 2).

1er ingreso: COP	2º ingreso: INDUCCIÓN: 2 cursos COPADM
– Vincristina 1 mg/m²/24 h iv. día 1 – Ciclofosfamida 300 mg/m²/24 h iv. día 1. – Prednisolona 60 mg/m²/24 h vía oral (vo.) o iv. días 1-7. – Metotrexato 15 mg+hidrocortisona 15 mg intratecal día 1.	COPADM 1 – Vincristina 2 mg/m²/24 h iv. día 1 (dosis máxima 2 mg) – Metotrexato 3 g/m² iv. día 1 y rescate con ácido folínico días 2 al 4. – Ciclofosfamida 500 mg/m²/24 h iv. (en 2 dosis diarias cada 12 h), días 2, 3 y 4. – Metotrexato 15 mg + hidrocortisona 15 mg intratecal días 2 y 6. – Adriamicina 60 mg/m²/24 h iv. día 2. – Prednisolona 60 mg/m²/24 h vo. o iv. días 1-5, después descenso en 3 días. COPADM 2 Igual, excepto: – Ciclofosfamida 1g/m²/24 h en 2 inyecciones diarias. – 2ª dosis de Vincristina día 6.
3er ingreso: CONSOLIDACIÓN: 2 cursos CYM	**4º ingreso: MANTENIMIENTO**
– Metotrexato 3 g/m² iv. día 1 y rescate con ácido folínico días 2 al 4. – Metotrexato 15 mg + hidrocortisona 15 mg intratecal día 2. – Citarabina 100 mg/m²/24 h en perfusión contínua días 2 al 6. – Citarabina 30 mg + hidrocortisona 30 mg intratecal día 7.	– Vincristina 2 mg/m²/24 h iv. día 1. – Metotrexato 3 g/m² iv. día 1 y rescate con ácido folínico días 2 al 4. – Metotrexato 15 mg + hidrocortisona 15 mg intratecal día 2. – Ciclofosfamida 500 mg/m²/24 h iv. días 1,2. – Adriamicina 60 mg/m²/24 h iv. día 2. – Prednisolona 60 mg/m²/24 h vo. en dos dosis días 1-5

Tabla 1. Tratamiento según protocolo. SHOP LNH 98B.

Fármacos	1ER REINGRESO	2º REINGRESO	3ER REINGRESO	Observaciones
Piperacilina-tazobactam iv. (80 mg/kg/6 h) + Amikacina iv. (15-20 mg/kg/24 h)	X	X	X	Se inicia tratamiento con una combinación de antibióticos de amplio espectro.
Teicoplanina iv. (10 mg/kg/24 h)	X	X		Se añade al 4º día del ingreso por persistencia de fiebre y neutropenia
Fluconazol vo. (10 mg/kg/24 h)	X			Mucositis Grado III, queilitis y dolor torácico. Sospecha de esofagitis fúngica o viral. Se asocia con aciclovir.
Aciclovir iv. (500 mg/m²/8 h)	X	X		En el 1er ingreso se asocia con fluconazol y en el 2º ingreso se añade al 7º día por mucositis de Grado III y queilitis.
Filgrastim sc. (5 µg/kg/24 h)	X	X	X	Se administra para recuperar la fase neutropénica.
Anfotericina B liposomal iv. (3 mg/kg/24 h)		X		Se añade al 6º día del 2º ingreso por persistencia de fiebre y neutropenia.

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica.

Tanto en el primer reingreso como en el segundo, el paciente recibió también una transfusión de hematíes.

El paciente alcanzó remisión completa tras el primer COPADM. Actualmente, lleva 21 meses en remisión completa.

2. DISCUSIÓN

El linfoma de Burkitt es una neoplasia altamente agresiva de células B clasificada en la *National Cancer Institute Working Formulation* como linfoma B difuso de células pequeñas no hendidas. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se describen tres variantes: endémica, esporádica y asociada a inmunodeficiencia. La forma esporádica ocurre en todo el mundo, representando el 40% de los linfomas en niños y el 1-2% de los linfomas en adultos en EEUU y oeste de Europa. El abdomen, especialmente la zona íleocecal, es la zona más frecuente de afectación[1].

El protocolo utilizado en nuestro paciente es el protocolo de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas, SHOP LNH 98B[2]. El protocolo asigna a los pacientes a tres grupos de tratamiento en función de la extensión de la enfermedad. Este caso, un estadio III, se incluyó en el grupo B (tabla 3).

El protocolo español actual está basado en el protocolo de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica, SFOP LMB 89.

En los años 80, la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) dirigió sucesivos ensayos clínicos del Linfoma de Burkitt en estadio avanzado. El estudio LMB 89 muestra que se puede obtener una tasa de supervivencia de un 90% con una quimioterapia intensa y de corta duración adaptada al tumor (estadio y porcentaje de blastos en la médula ósea) y a la respuesta inicial del tumor[3]. Los resultados obtenidos con este protocolo superaban con claridad los obtenidos hasta el momento por los protocolos españoles tanto en la tasa de remisión completa como en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. De ahí, el cambio al protocolo actual.

En una revisión de 4 ensayos clínicos realizada por el *Children's Cancer Group* se observó que los pacientes tratados con el protocolo LMB 89, tuvieron un aumento significativo de la supervivencia comparado con los ensayos anteriores[4]. Por todo ello, podemos considerar que el tratamiento quimioterápico recibido por el paciente fue correcto.

Las neoplasias linfoproliferativas están asociadas con frecuencia al síndrome de lisis tumoral, una lisis celular masiva, espontánea o inducida por la quimioterapia, que permite la liberación de los metabolitos intracelulares. Este desorden metabólico produce, entre otras anomalías, hiperuricemia que está implicada en el deterioro de la función renal debido a la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales. Durante muchos años, el tratamiento estándar para la hiperuricemia ha sido el alopurinol, que aunque efectivo presenta algunas limitaciones (previene la síntesis de ácido úrico pero no degrada el ya existente y requiere de una hiperdiuresis alcalina). Por ello, se ha desarrollado la rasburicasa, una enzima uratooxidasa recombinante que cataliza la conversión de ácido úrico a alantoína, una forma más soluble, que se excreta fácilmente por vía renal. La rasburicasa está indicada en el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia. Se administra en perfusión iv. a una dosis de 0,2 mg/kg/24 h en 50 ml de suero fisiológico durante 30 min[5]. En el caso de nuestro paciente, los niveles de ácido úrico previos a la administración del tratamiento, eran normales, así como los niveles de fosfato, calcio y creatinina; la rasburicasa se administró como profilaxis sólo en el primer ciclo, en el cual es mayor el riesgo y, ante la ausencia de complicaciones, se suspendió el 3º día.

El metotrexato iv. a altas dosis que se utiliza en las etapas de inducción, consolidación y mantenimiento requiere unas normas de administración: hiperhidratación (3 l/m²) y alcalinización con bicarbonato 1M (1-2 meq/kg/24

h) desde las 12 h antes, manteniendo un pH urinario >6,5, diluir el metotrexato y administrarlo en 3 h e iniciar rescate con ácido folínico (15 mg/m^2/6 h) a las 24 h del inicio de la infusión de metotrexato hasta tener niveles <0,1 µmol/l; en caso de niveles superiores a los aconsejados se debe ajustar la dosis de folínico según normograma de Bleyer[2].

En el caso de nuestro paciente se siguió el protocolo realizando determinaciones de los niveles de metotrexato a las 24 h del inicio de la infusión y posteriormente cada 24 h. Durante el ciclo COPADM 1 se aumentó la dosis de ácido folínico a 30 mg/m^2/6 h al determinarse un nivel de metotrexato a las 84 h de 0,34 µmol/l. Se mantuvo esta dosis hasta alcanzar unos niveles de metotrexato <0,1 µmol/l. En el resto de ciclos no fue necesario aumentar la dosis de ácido folínico.

En cuanto a la toxicidad relacionada con el tratamiento, la mielosupresión es la principal complicación especialmente durante el COPADM. En el estudio LMB 89, más del 75% de los pacientes experimentaron neutropenia febril requiriendo la administración de antibióticos y más del 50% necesitaron transfusiones. Como segunda complicación más importante durante el COPADM, nos encontramos con la mucositis[3].

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos sometidos a un tratamiento antineoplásico. La neutropenia inducida por el tratamiento es el mayor factor de riesgo de infección en estos pacientes, pero también contribuyen otros factores, como la alteración de la barrera cutáneomucosa y defectos en la inmunidad celular y humoral. La neutropenia prolongada aumenta el riesgo de infecciones fúngicas invasivas. En la mayoría de los casos de niños con neutropenia, la fiebre es indicativa de infección, por ello actualmente, se trata a todos los pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre con antibióticos de amplio espectro vía iv.[6].

En el caso que nos ocupa, una vez recogidas las muestras necesarias para los cultivos, se inició tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro, como se ha descrito anteriormente. Con respecto a la selección y duración del tratamiento se siguió el protocolo de la unidad de Oncología Infantil basado en las recomendaciones de las guías de práctica clínica, *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)[7] y *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[8]. Básicamente consiste en la administración de un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro. Si persiste fiebre y neutropenia al 3° o 4° día, debe añadirse un glicopéptido. Posteriormente, debe asociarse cobertura antifúngica empírica si persiste fiebre y neutropenia al 7° día.

La utilización profiláctica de filgrastim se realizó conforme a las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)[9]. Se administró como **profilaxis primaria** en el ciclo COPADM 1 durante 7 días debido al alto riesgo de neutropenia, cifrada para este ciclo en el 75%. La ASCO recomienda actualmente el uso de profilaxis primaria cuando el riesgo es > del 20%. En los siguientes ciclos se administró filgrastim como **profilaxis secundaria,** ya que el paciente presentó neutropenia febril en los ciclos previos.

A pesar de la profilaxis, el paciente ingresó 3 veces por neutropenia febril recibiendo filgrastim como parte del **tratamiento** dado que el recuento de neutrófilos al ingreso fue: 1° ingreso 0,01x10^9/l, 2° ingreso 0,03x10^9/l y 3° ingreso 0,01x10^9/l.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Valorar si el esquema quimioterápico utilizado es el más aceptado actualmente. En nuestro caso el protocolo seleccionado es el que está siendo más utilizado en la actualidad por los grupos de onco-hematología pediátrica españoles. Evaluar si los fármacos utilizados, en las distintas indicaciones de profilaxis y tratamiento se adaptan a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, como así fue mayoritariamente, tanto en el caso de la profilaxis de la neutropenia febril, antiemesis, síndrome de lisis tumoral o en el tratamiento de la neutropenia febril establecida.	
Efectividad y toxicidad de la terapia	Realizar un control de los parámetros bioquímicos y hematológicos, fundamentalmente: -Hemograma: seguimiento de los efectos adversos de la quimioterapia -Función renal: especialmente al inicio del tratamiento, por la posible aparición de síndrome de lisis tumoral y ante la administración de fármacos nefrotóxicos (amikacina) o fármacos con estrecho margen terapéutico que se excretan por vía renal (metotrexato). Monitorizar niveles de metotrexato para evitar su toxicidad, realizando las recomendaciones de ajuste posológico del ácido folínico en función de dichos niveles.	
Prescripción y duración del tratamiento	Seguimiento riguroso de la prescripción de quimioterapia para que coincida con el protocolo previsto y evitar errores de prescripción, en todos los aspectos: dosis, diluciones, tiempos de administración, intervalos posológicos, etc.	Informar al prescriptor.
Duplicidades terapéuticas	Evaluar la existencia de duplicidades.	Informar al prescriptor.
Dosis	Revisar las dosis utilizadas en población pediátrica.	Informar al prescriptor.
Interacciones	Evaluar las posibles interacciones entre los fármacos que se utilizan en el tratamiento. En este caso, una de las posibles interacciones que pueden aparecer es con el uso combinado de dos fármacos nefrotóxicos, como son la amikacina y la anfotericina liposomal. Debido a esta posible toxicidad renal aditiva se debe vigilar sistemáticamente la función renal.	Informar al prescriptor.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica (continúa en la página siguiente).

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Reacciones adversas reales o potenciales	Detección de todas aquellas reacciones adversas que puedan producirse durante el tratamiento: no se detectaron reacciones adversas inesperadas o poco descritas y sí las más habituales con los tratamientos administrados: neutropenia, mucositis, queilitis… No apareció neurotoxicidad periférica significativa achacable a vincristina, a pesar de alcanzarse una dosis acumulativa de 10 mg, lo cual puede ser debido a que los intervalos de administración fueron prolongados.	Informar al prescriptor. Notificación de RAM.
Adherencia al tratamiento	El tratamiento quimioterápico puede causar mucositis, alteraciones hematológicas y nutricionales, alopecia, etc. que el paciente y/o familiares deben conocer. Además de informar de los efectos del tratamiento, es una labor importante del farmacéutico, realizar una serie de recomendaciones para disminuir estos efectos.	Información al alta del paciente: – Seguir una rigurosa higiene dental. – Lavarse las manos con frecuencia. – Evitar las multitudes y a las personas con resfriado, gripe u otras infecciones. – Dieta variada y rica en calorías. – Proteger la cabeza del sol y del frío. – Recordar que el cabello volverá a crecer al finalizar el tratamiento.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathology features and differential diagnosis. Oncologist. 2006; 11(4):375-83.

2. Protocolo de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátrica para el tratamiento de los linfomas no-Hodgkin, SHOP LNHB 98.

3. Patte C, Auperin A, Michon J *et al*. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood. 2001; 97(11):3370-9.

4. Cairo MS, Sposto R, Perkins S *et al*. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents: a review of the Children's Cancer Group experience. Br J Haematol. 2003; 120(4):660-70.

5. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S *et al*. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. Ann Oncol. 2002; 13(5):789-95.

6. Lehrnbecher T, Laws HJ. Infectious complications in pediatric cancer patients. Klin Padiatr. 2005; 217(Suppl 1):S3-8.

7. Infectious Diseases Society of America [sede Web]. Arlington. 2007. Practice Guidelines. Disponible en: *http://www.idsociety.org/Content/NavigationMenu/Practice_Guidelines/Standards_Practice_Guidelines_Statements/Standards,_Practice_Guidelines,_and_Statements.htm* [consultado: 28 de junio de 2007].

8. National Comprehensive Cancer Network [sede Web]. Jenkintown. 2007. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp* [consultado: 28 de junio de 2007].

9. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH *et al*. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006; 24(19):3187-205.

Intervención traumatológica en hemofilia B

Ferran Sala Piñol y Elena Florensa Royo
Coordinadora: Marta Martorell Murtra.

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 38 años afecto de hemofilia B grave (nivel de factor IX <1%), con antecedentes familiares de hemofilia. El paciente fue diagnosticado al año de edad y desde los 18 años es controlado en la Unidad de Hemofilia del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. El paciente presenta anticuerpos para los virus de hepatitis B y C y es negativo para el VIH. Ha presentado, como manifestación clínica principal, múltiples hemartrosis en diferentes articulaciones. Ha recibido tratamiento sustitutivo con complejo de protrombina, FIX de origen plasmático (FIXp) y FIX de origen recombinante (FIXr), sin presentar inhibidores al FIX ni otros efectos adversos relacionados con el tratamiento. Ha recibido tratamiento combinado para la hepatitis C (genotipo 3c), con interferón alfa y ribavirina durante 6 meses, obteniéndose una respuesta sostenida, con un ARN viral negativo y normalización de las enzimas hepáticas, que se ha seguido manteniendo en posteriores controles.

En la actualidad el paciente presenta artropatía Grado III en tobillos, caderas y codos y de Grado II en hombros, como consecuencia de las múltiples hemartrosis. Le fue implantada una prótesis en la rodilla izquierda con administración de FIX de origen plasmático para la profilaxis del sangrado, y dos años después una prótesis en la rodilla derecha, empleando FIX de origen recombinante para el cubrimiento hemostático. El presente caso expone la artroplastia de rodilla derecha utilizando FIXr para la profilaxis del sangrado.

Para la implantación de la prótesis de rodilla se incluye al paciente en un ensayo clínico con FIX recombinante humano para pacientes con hemofilia B grave o moderada (FIX ≤2%) previamente tratados. En la visita para la inclusión del paciente en el protocolo se valoran los criterios de inclusión: paciente con hemofilia B severa o moderada (FIX ≤2%); tratado con FIX y con más de 150 días de exposición; mayor de 12 años de edad; y los criterios de exclusión: inhibidor detectable al FIX; función hepática y renal alterada; plaquetopenia; tiempo de protrombina alterado; recuento de CD4 <400 cel/ml y coagulopatías concomitantes.

Un mes después de la inclusión, se realiza la farmacocinética individual con el FIXr. Se des-

carta la presencia de inhibidores y se calcula el *factor de recuperación in vivo* del fármaco. Se administra un *bolus* de 5.827 UI de FIXr (75 UI/kg) obteniéndose a los 30 min un nivel de FIX plasmático de 58,7 UI/dl (58%) (factor de recuperación 0,78 UI/dl por UI/kg).

Dos meses después de la farmacocinética, se realiza la implantación de la prótesis de rodilla derecha. Los niveles prequirúrgicos de FIX del paciente son de 0,17%. El cubrimiento hemostático del procedimiento se inicia con un *bolus* de 7.700 UI de FIXr (100 UI/kg), seguido de una bomba de infusión continua. Se utiliza un modelo de bomba con cassette y se administra suero fisiológico en Y para la prevención de tromboflebitis. El FIXr (1.000 UI) se reconstituye con agua destilada (10 ml) según indicaciones del fabricante y no se diluye posteriormente. La bomba se programa a una velocidad inicial de 550 UI/h.

En los días posteriores a la intervención se ajusta la velocidad de la bomba según los resultados de los niveles de FIX plasmáticos, con el fin de obtener los niveles óptimos definidos en el protocolo de la Unidad de Hemofilia del hospital para cirugía mayor. Las dosis de FIXr administradas y los niveles de FIX plasmático obtenidos se muestran en la tabla 1 y en la figura 1. El segundo día del postoperatorio se aumenta la velocidad de la bomba de 550 UI/h a 605 UI/h para mantener niveles de FIX del 90%. El tercer día, por producirse una extravasación de la bomba (nivel de FIX de 37%), se administra un *bolus* extra de 4.000 UI (50 UI/kg) y posteriormente se ajusta el ritmo para mantener niveles del 80%. El cuarto día se disminuye el ritmo para conseguir niveles del 60%. A los 7 días de la intervención se retira la bomba de infusión continua y se pauta un *bolus* de 4.000 UI de FIXr cada 24 h.

Se realiza profilaxis antibiótica prequirúrgica con cefazolina 2 g/8 h (1 día), profilaxis antiemética postquirúrgica con ondansetron 4 mg/8h (2 días), pauta analgésica con morfina 34 mg vía intravenosa (iv.) (1 día), metamizol 2 g/8 h (8 días), paracetamol 1g/8 h (8 días) y protección gástrica con omeprazol 20 mg/24 h (8 días).

Las pérdidas de sangre durante y en el postoperatorio son consideradas como normales para este tipo de intervenciones y comparables a las de un paciente no hemofílico. No se precisa la administración de concentrados de hematíes.

Se produce una buena evolución de la herida quirúrgica del paciente, sin sangrado activo ni signos de infección. El hematoma en la pierna evoluciona favorablemente. A los 8 días de la intervención se decide el alta hospitalaria. No obstante, el paciente refiere más dolor y recuperación más lenta respecto a la artroplastia de la rodilla izquierda realizada dos años antes con FIXp. A los 9 días de la intervención se inicia la rehabilitación, administrando previamente a cada sesión una dosis de 4.000 UI de FIXr para la profilaxis de hemorragias.

A los 18 días de la artroplastia el paciente decide abandonar el protocolo de ensayo clínico por sensación de ineficacia del tratamiento recibido comparado con la evolución clínica de la prótesis anterior. No aparecen inhibidores al factor FIX, ni alergia, ni hemartrosis clínica, no hay falta de eficacia y no se observa aglutinación de hematíes. Únicamente refiere sensación de hemorragia articular. Se decide cambiar el tratamiento y iniciar profilaxis con 3.600 UI de FIXp previo a la rehabilitación.

A los 3 meses de la intervención se decide el alta definitiva del paciente por presentar marcha correcta, sin molestias, citándolo para controles periódicos habituales por su hematólogo.

FÁRMACOS		DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
Factor IX								
	Dosis total diaria de la bomba (UI)	13.200	14.520	14.520 + *bolus* 4.000	10.560	6.336	6.336	6.336
	Velocidad de la bomba (UI/h)	550	605	605	440	264	264	264
	Niveles plasmáticos de FIX (UI/dl)	124 (30 min) 130 (4 h) 139 (8 h) 100 (12 h)	82	37 102 (post *bolus*)	102	56	51,5	28
Cefazolina 2 g/8 h iv.		X						
Ondansetron 4 mg/8 h iv.		X	X					
Omeprazol 20 mg vía oral (vo.)		X	X	X	X	X	X	X
Morfina 34 mg iv.		X						
Metamizol 2 g/8 h iv.		X	X	X	X	X	X	X
Paracetamol 1 g/8 h iv. (alterno con metamizol)		X	X	X	X	X	X	X

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

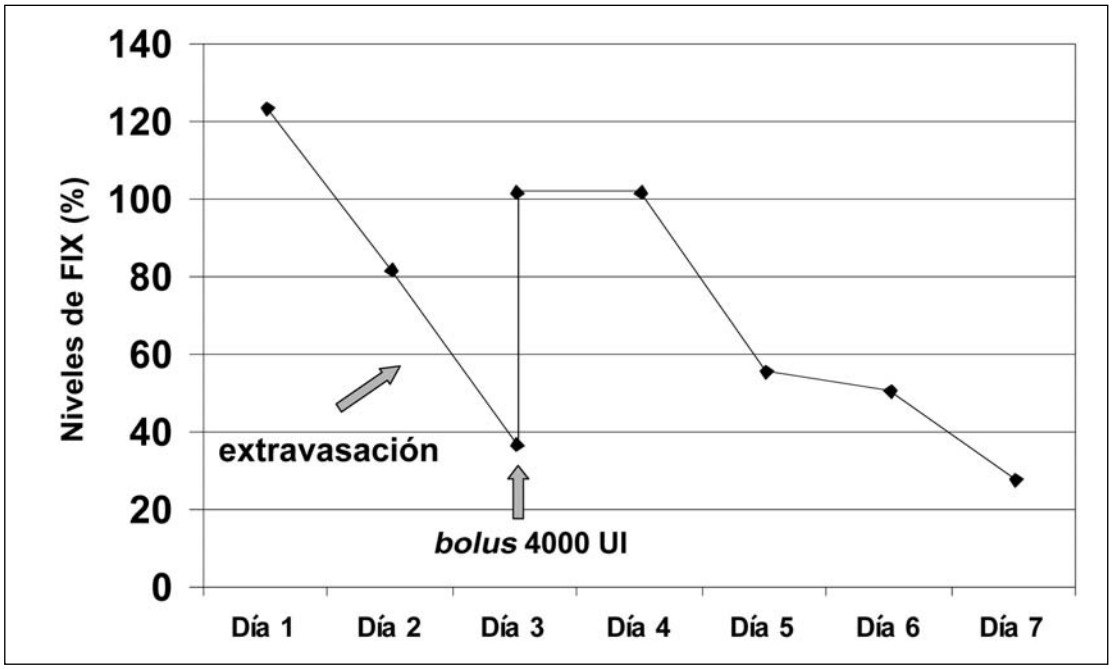


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de FIX durante la administración de la bomba de infusión continúa.

2. DISCUSIÓN

La hemofilia B es una patología hemorrágica, hereditaria, monogénica, recesiva y ligada al sexo, producida por la deficiencia de la actividad procoagulante del factor IX de la coagulación sanguínea. La hemofilia B representa un 12% del total de los casos de hemofilia y afecta aproximadamente a uno de cada 30.000 hombres. Clínicamente es indistinguible de la hemofilia A (déficit de factor VIII). Ambas patologías se clasifican según el nivel de factor deficitario basal en: grave (<1 UI/dl; 1%), moderada (1-5 UI/dl; 1-5%) o leve (5-30 UI/dl; 5-30%).

Una de las manifestaciones más frecuentes y características de la hemofilia son las hemorragias intraarticulares o hemartrosis, principalmente en la hemofilia grave. Las hemartrosis recurrentes provocan hipertrofia sinovial, inflamación mantenida y lesiones en el cartílago que finalmente conducen a artropatía[1,2]. Las articulaciones más afectadas son las rodillas, codos y tobillos, representando un 80% de todas las hemartrosis, mientras que parece que la afectación de caderas y hombros es menor. La artropatía hemofílica puede conducir al paciente a una situación de discapacidad funcional y dolor.

La implantación de prótesis articulares se ha convertido en un procedimiento eficaz y seguro en el tratamiento de la artropatía hemofílica. La posibilidad de utilizar la infusión continua y la disponibilidad de factores de la coagulación de elevada pureza y elevado margen de seguridad viral han contribuido a reducir las complicaciones y alcanzar resultados compatibles con los obtenidos en la población general. La artroplastia en pacientes hemofílicos requiere un tratamiento profiláctico intensivo del sangrado con factores de la coagulación durante y después de la cirugía, una estancia hospitalaria larga y un prolongado periodo de rehabilitación.

La infusión continua ha demostrado ser una forma de administración segura y efectiva para la administración de concentrados de FVIII y FIX en situaciones que requieren el mantenimiento de niveles hemostáticos de factor durante periodos prolongados de tiempo, como en caso de intervenciones quirúrgicas[3].

En el caso de una intervención quirúrgica en un paciente hemofílico deben tenerse en cuenta determinados requerimientos previamente y durante la cirugía:

1. Determinación de los niveles basales de factor en el paciente.

2. Determinación deL inhibidor.

3. Disponibilidad del tratamiento sustitutivo .

4. Asegurar la cooperación de servicios de cirugía, hematología y farmacia.

5. Determinación de los niveles de recuperación *in vivo* del fármaco, si no hay un estudio previo de farmacocinética en el paciente.

6. Monitorización de niveles plasmáticos de factor a intervalos adecuados, especialmente durante las primeras 24 h del postoperatorio.

7. Aseguran el consumo adecuado de factor, evitando los picos demasiado altos y manteniendo unos niveles mínimos, mediante una administración de *bolus* a intervalos cortos o en infusión continua.

Los niveles de factor recomendados en cirugía para la prevención de complicaciones hemorrágicas dependen del tipo de cirugía así como del tipo de hemofilia (A o B). En el caso de la hemofilia B, los niveles de FIX recomendados en nuestro hospital para cirugía mayor son los siguientes:

– Día de la cirugía: superior al 70%.
– Días 2-3: superior al 60%.
– Días 3-5: superior al 50%.
– A partir del día 5 hasta la retirada de grapas: superior al 30%.

En nuestro caso se le han administrado al paciente dos preparados diferentes de FIX: uno de origen plasmático y otro de origen recombinante. El producto de origen plasmático es de alta pureza, doblemente inactivado, mientras que el FIXr es un producto considerado de tercera generación por estar elaborado sin la utilización de proteínas de origen humano. En la farmacocinética del FIX, además de las diferencias interindividuales, se han observado diferencias entre los productos de origen plasmático y los de origen recombinante. Una revisión sobre estudios de farmacocinética sitúa el aclaramiento del FIX plasmático entre los valores 3,8-5,3 ml/kg/h y entre 8,4-9,2 ml/kg/h el de origen recombinante. De igual modo, las recuperaciones *in vivo* estarían entre 1-1,7 UI/dl por UI/kg para el plasmático y 0,7-0,8 UI/dl por UI/kg para el recombinante[4]. En nuestro caso, la recuperación *in vivo* ha sido de 1,19 UI/dl por UI/kg con FIXp y 0,78 UI/dl por UI/kg con FIXr.

Con la administración del FIXr, igual que con cualquier producto proteico por iv., es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico[5]. Debe tenerse en cuenta también el riesgo potencial de trombosis y coagulación intravascular diseminada (CID) sobretodo en pacientes con enfermedad hepática, en postoperados, neonatos y pacientes con elevado riesgo de trombosis o CID. Se ha informado de casos de aglutinación de hematíes en el tubo o jeringa, en este caso, hay que desechar todo este material y reanudar la administración con un nuevo envase. En nuestro caso no se observó ninguno de estos efectos adversos.

Una de las principales complicaciones en las implantaciones de prótesis articulares es el riesgo de infección. La bibliografía sugiere que la artroplastia total de rodilla en pacientes hemofílicos conlleva un aumento en el riesgo de infección postoperatoria comparado con los pacientes no hemofílicos y que los pacientes VIH-positivos con linfocitos CD4 <200/ml presentan un riesgo especialmente elevado[6,7]. En un estudio retrospectivo realizado en 68 pacientes hemofílicos intervenidos de artroplastia de rodilla entre los años 1975 y 2001 se observó una prevalencia de infección a largo plazo del 16%, considerada alta por los autores, no observándose diferencias significativas entre pacientes VIH-positivos y VIH-negativos (17% respecto 13%)[8]. En una revisión de 35 intervenciones realizadas más recientemente en 30 pacientes (1996-2005) únicamente hubo un caso de infección tardía[9]. En el caso que nos ocupa, paciente hemofílico VIH-negativo e infección curada de la hepatitis C, no hubo complicaciones infecciosas ni en el postoperatorio reciente ni durante los 4 años de seguimiento.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Indicaciones	– Cubrimiento hemostático de la artroplastia de rodilla con FIXr administrado en *bolus* + infusión contínua. Se realiza según protocolo de la Unidad de Hemofilia del Hospital. – Profilaxis antibiótica y antiemética y tratamiento analgésico. Se realiza según protocolo de cirugía traumatológica del hospital.	
Eficacia	– El cubrimiento hemostático resulta eficaz, con pérdidas hemáticas comparables a las de un paciente no hemofílico (Hb >8,5 g/dl). No se requiere transfusión de concentrados de hematíes. – La profilaxis antibiótica resulta eficaz, no produciéndose ninguna infección postoperatoria. La cifra de leucocitos se mantiene dentro de la normalidad (>7 x 109/l).	Seguimiento de los niveles plasmáticos de FIX durante el postoperatorio y ajuste de la velocidad de la bomba de infusión.
Duración del tratamiento	La duración de los tratamientos se ajusta a la indicada en los protocolos de nuestro hospital.	
Indicación no tratada	No se realiza profilaxis tromboembólica. No existe consenso sobre la profilaxis con heparina en la cirugía ortopédica del paciente hemofílico. En el caso concreto de la cirugía ortopédica, según el protocolo de nuestro hospital debe valorarse cada paciente de forma individualizada.	Valoración, junto al clínico, de la historia farmacoterapéutica y factores de riesgo tromboembólico del paciente.
Función renal Función hepática	El paciente no presenta insuficiencia renal ni insuficiencia hepática. Fue tratado de la hepatitis C y respondió al tratamiento. Presenta enzimas hepáticos, tiempo de quick y plaquetas en el rango de la normalidad.	
Interacciones	El paciente no presenta ninguna patología adicional y no recibe tratamiento de base. No existen interacciones entre los fármacos pautados durante la cirugía.	El factor IX no interacciona con otros fármacos.
Reacciones adversas potenciales	– Existe potencial riesgo de tromboflebitis local con la utilización de factores de la coagulación en infusión contínua. – Principales reacciones adversas potenciales del FIXr: reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, trombosis en pacientes de riesgo y aglutinación de hematíes.	– Estudio de la posible utilización de heparina en la bomba de infusión contínua para la prevención de la tromboflebitis. Revisión de la bibliografía. En nuestro caso el protocolo de ensayo clínico indicó la utilización de suero fisiológico en Y para esta indicación. – Seguimiento del paciente para detectar posibles reacciones adversas.
Modo de administración	– Administración de FIXr en bomba de infusion continua. – Extravasación de la bomba de infusión contínua en el tercer día de postoperatorio.	– El FIXr se reconstituye y no se diluye posteriormente para la administración en bomba de infusión. No se mezcla con otros fármacos pautados. – Se requiere la administración de un *bolus* extra de FIX y ajuste de la velocidad de la bomba para mantener niveles hemostáticos.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Goddard NJ, Rodríguez-Merchan EC, Wiedel JD. Total Knee replacement in haemophilia. Haemophilia. 2002; 8:382-6.

2. Heeg M, Meyer K, Smid WM *et al.* Total knee and hip arthroplasty in haemophilic patients. Haemophilia. 1998; 4:747-51.

3. Batorova A., Martinowitz U. Continuous infusión of coagulation factors. Haemophilia. 2002; 8:170-7.

4. Poon MC. Pharmacokinetics of factors IX, recombinant human activated factor VII and factor XIII. Haemophilia. 2006; 12(suppl 4);61-9.

5. Schlesinger KW, Ragni MV. Safety of the new generation recombinant factor concentrates. Expert Opin Drug Saf. 2002; 1:213-23.

6. Rodríguez-Merchan E, Wiedel D. Total knee arthroplasty in HIV-positive haemophilic patients. Haemophilia. 2002; 8:387-92.

7. Goddard NJ. Joint replacement. In:Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editores. Textbook of hemophilia. 1 ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2005;164-8.

8. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. J Bone Joint Surg Am. 2005; 87:85-91.

9. Rodríguez-Merchan EC. Total knee replacement in haemophilic arthropathy. J Bone Joint Surg Br. 2007; 89:186-8.

Trombosis venosa profunda

Lidia Martínez Valdivieso y Raquel Lozano Toledo.
Coordinadora: Araceli Fernández-Corada Sánchez.

Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 75 años de edad, 176 cm de estatura y 60 kg de peso.

En el momento del ingreso hospitalario, no refiere alergias conocidas a medicamentos. No es fumador ni bebedor. No presenta déficit cognitivo, sino que es activo e independiente para el desempeño de las actividades básicas de la vida diaria. No padece hipertensión arterial, cardiopatía, dislipemia, ni *diabetes mellitus*. Tampoco es broncópata, gastrópata ni hepatópata.

Ha padecido nefrolitiasis en varias ocasiones (la última vez, 9 meses antes de la hospitalización) y ha sido intervenido de cataratas bilaterales.

Actualmente presenta prostatismo.

No tiene pautado ningún tratamiento farmacológico domiciliario y no ha presentado antecedentes de enfermedad tromboembólica.

El paciente acude al servicio de urgencias de nuestro hospital por dolor y aumento de perímetro en miembro inferior izquierdo (MII) desde hace 7 días. El dolor, que se ha incrementado progresivamente hasta hacerse continuo, se agrava al estar sentado y con la deambulación, mientras que disminuye en decúbito supino.

Variables analíticas más relevantes en relación con diagnóstico y farmacoterapia

En el estudio básico de coagulación podemos observar que el valor de los productos de degradación del fibrinógeno (dímero D) el día del ingreso hospitalario es de 4.972,33 ng/ml (valor de referencia <500 ng/ml). Sin embargo, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aTTP) se mantienen dentro de los valores de referencia durante todo el ingreso hospitalario.

El valor de *International Normalized Ratio* (INR) alcanzado el día 6 del ingreso es de 1,19 (valor de referencia entre 2,0 y 3,0).

El hemograma muestra plaquetopenia: 107 mil/µl el día 1 del ingreso y 132 mil/µl el día 2 (valor de referencia 150-400 mil/µl). El resto de parámetros del hemograma presentan valores normales.

Con respecto a la bioquímica, la creatinina (valores de referencia entre 0,5 y 1,1 mg/dl), alcanza valores de 1,2 mg/dl el día 1 y 1,5 mg/dl el día 2 de su estancia hospitalaria. El resto de

parámetros bioquímicos (proteínas totales, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos e iones) presentaban niveles dentro de los valores de referencia.

Los marcadores tumorales: antígeno prostático específico (PSA), α-fetoproteína, CEA, CA 19.9, CA 125, CA 15,3 presentan valores normales.

Signo de Homan

Durante la exploración física al ingreso hospitalario, el paciente presentaba dolor en poplíteo izquierdo a la dorsiflexión forzada del tobillo con la rodilla flexionada (Homan positivo) compatible con trombosis venosa profunda.

Ultrasonidos Doppler: Eco-doppler arterial de miembros inferiores.

El resultado (obtenido el día 2 del ingreso hospitalario) confirma la presencia de **trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo** desde el inicio de la vena femoral superficial hasta el segmento poplíteo distal.

– Diagnóstico principal: **trombosis venosa profunda (TVP) de miembro inferior izquierdo idiopática.**

– Comorbilidades: **prostatismo**.

En la tabla 1 se recogen la farmacoterapia y las medidas no farmacológicas prescritas al paciente.

En cuanto a la evolución clínica favorable del paciente, se manifestó como:

Síntomas objetivos:

– Pulsos pedios: débil en izquierdo y conservado en derecho.

– Febrícula día 2 que desapareció tras la administración de paracetamol. Afebril hasta el alta.

Síntomas subjetivos: el signo Homan se negativizó el día 4 del ingreso.

TRATAMIENTO				SERVICIO CLÍNICO	FECHA
FÁRMACO	DOSIS	VÍA	FRECUENCIA		
Dieta absoluta				Urgencias	Día 1 (desde las 8 h hasta las 13 h)
Cloruro sódico 0,9%	1l	iv.†	24 h	Urgencias	Día 1 (desde las 8h hasta las 13 h)
Pantoprazol	40 mg	iv.	24 h	Urgencias	Día 1 (desde las 8 h hasta las 13 h)
Ketorolaco	30 mg	iv.	24 h	Urgencias	Día 1 (desde las 8 h hasta las 13 h)
Enoxaparina	60 mg	sc.††	12 h	Urgencias	Desde día 1 a las 8 h hasta día 6
Dieta normal				UCEMI*	Desde día 1 a las 13 h hasta día 6
Pantoprazol	40 mg	vo.	24 h	UCEMI*	Desde día 1 a las 13 h hasta día 4
Ketorolaco	30 mg	vo.	8 h	UCEMI*	Desde día 1 a las 13 h hasta día 4
Paracetamol	1g	vo.	8 h	UCEMI*	Desde día 1 a las 13 h hasta día 6
Mantener M.I.I elevado				UCEMI*	Desde día 1 a las 13 h hasta día 6
Dieta normal					Día 6 (alta hospitalaria)
Enoxaparina forte	90 mg	sc.†††	24 h	UCEMI*	Día 6 (alta hospitalaria)
Acenocumarol	2 mg	vo.	24 h	UCEMI*	Desde día 6 (alta hospitalaria) y durante 6 meses
Reposo relativo y medias de compresión fuerte en MII				UCEMI*	Día 6 (alta hospitalaria)
*Unidad de Corta Estancia de Medicina Interna †iv.: vía intravenosa †vo.: vía oral †sc.: vía subcutánea					

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente.

2. DISCUSIÓN

Tratamiento integral del paciente

Valoración crítica del tratamiento integral del paciente según evidencia clínica

La incidencia anual de TVP en el conjunto de países desarrollados es de 1 a 3 casos por 1.000 habitantes[1] aumentado hasta 1 caso por 100 habitantes en ancianos.

La TVP (formación de trombos –constituidos por fibrina, plaquetas y hematíes– en el interior de vasos sanguíneos) se produce clásicamente mediante la confluencia de 3 factores (triada de Virchow): hipercoagulabilidad, estasis del flujo sanguíneo y alteración del endotelio vascular.

Los principales factores de riesgo para desarrollar TVP y la recomendación de tratamiento profiláctico[2,7,8,15] están recogidos en la tabla 2.

FACTORES PREDISPONENTES PARA DESARROLLAR TVP	TRATAMIENTO PROFILÁCTICO
Riesgo moderado/alto: Trombofilia, inmovilización prolongada, TVP previo, vendaje de miembros inferiores, insuficiencia cardiaca congestiva, shock, cáncer activo, cirugía general	Sí
Riesgo bajo: Edad (>70 años), obesidad, tabaco, catéter venoso central, fármacos (anticonceptivos orales, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva)	No aconsejable tratamiento profiláctico si no hay varios factores asociados.

Tabla 2. Factores predisponentes para desarrollar TVP y recomendación de tratamiento profiláctico.

Nuestro paciente presentaba, como único factor de riesgo predisponente, la edad avanzada (la intervención quirúrgica de cataratas con láser no se considera factor de riesgo), por lo que se catalogó como TVP idiopática.

El abordaje diagnóstico para excluir neoplasia ante una TVP idiopática de los miembros inferiores[8] debe incluir: anamnesis, exploración física, analítica (hemograma, velocidad de sedimentación globular, una bioquímica hepática y renal, PSA, en el caso de los varones, y un sedimento de orina) y una radiografía de tórax. En casos de sospecha clínica elevada, una tomografía axial computerizada (TAC) abdominal sería la prueba de elección. Asimismo, es imprescindible realizar un seguimiento clínico, como mínimo, durante 6 meses.

Al paciente se le realizaron todas estas pruebas (excepto TAC) y, aunque presentaba prostatismo, tenía un valor de PSA normal.

Ante estos datos, a pesar de tener un único factor de riesgo predispontente bajo (edad mayor de 70 años) y ninguno moderado/alto, nuestro paciente desarrolló TVP, lo cual es poco frecuente.

La farmacoterapia para la profilaxis y el tratamiento de la TVP está basada en la utilización de anticoagulantes: **heparinas y/o dicumarínicos**[2,8].

Heparinas: La heparina de bajo peso molecular (HBPM) se considera de elección frente a la heparina no fraccionada (HNF) debido a que:

- Presentan menor riesgo de sangrado y de trombocitopenia que la HNF.
- Tienen mayor biodisponibilidad y vida media.
- No precisan monitorización analítica de rutina.

No hay evidencia clara de superioridad de una HBPM respecto a otra. Las HBPM son fármacos no intercambiables entre marcas comerciales, ya que con cada producto varía su capacidad antitrombótica (aunque posean igual actividad anti-Xa) y su riesgo hemorrágico.

Anticoagulantes orales dicumarínicos (AO) (acenocumarol): antagonistas de la acción de la vitamina K.

El tratamiento para la prevención primaria de TVP[2,8] está basado en la administración de heparina. La duración óptima de la profilaxis de la TVP, aunque no está claramente establecida, se recomienda mantener alrededor de 10 días (7-14), en función de los factores de riesgo[7,12].

La **HNF** y la **HBPM** son eficaces en la prevención de TVP en pacientes médicos y quirúrgicos con riesgo moderado o alto (evidencia Grado 1A).

La pauta posológica adecuada de cada tipo de heparina es:

- **HNF** (heparina cálcica)= 5.000 UI vía sc. cada 8-12 h.
- **HBPM**, administradas vía sc., está reflejada en la tabla 3.

A partir de los escasos estudios realizados sobre el uso de **AO** en **profilaxis**, la *American College of Chest Physicians* (ACCP)[6] desaconseja su uso en pacientes con neoplasia portadores de catéteres venosos centrales, mientras que la guía escocesa SIGN[17] indica que este tratamiento podría ser apropiado en pacientes inmovilizados que precisan AO a largo plazo (fibrilación auricular, prótesis valvulares cardiacas).

Ante una TVP confirmada o sospecha clínica de TVP, las últimas guías clínicas recomiendan el algoritmo de tratamiento farmacológico recogido en la figura 1 (Grado de evidencia 1a)[3-6,8,13,16].

La recidiva de la TVP en presencia de anticoagulación adecuada se considera fracaso de tratamiento. Precisa ser documentada de forma objetiva, ya que una nueva TVP puede ser difícil de distinguir de un síndrome postflebítico.

En ciertas circunstancias puede precisarse un tratamiento alternativo, como un filtro en vena cava.

Como **medidas no farmacológicas** para el tratamiento de una TVP, se recomiendan:

- Deambulación temprana frente a reposo en cama[5,8]: No hay evidencia de que la deambulación precoz tenga efectos adversos. La actividad estará limitada por el dolor y edema. En cualquier caso, se evitará la bipedestación prolongada y, en reposo, se mantendrán los miembros afectados elevados.

- Medias de compresión elástica para prevenir síndrome postrombótico. Iniciar en el primer mes del diagnóstico de TVP[5] y continuar durante, al menos, un año. Sin embargo, su uti-

TIPO DE HBPM	PROFILAXIS TVP	
	RIESGO BAJO/MODERADO	RIESGO ALTO/ MUY ALTO
Bemiparina	2.500 UI/24 h	3.500 UI/24 h
Dalteparina	2.500 UI/24 h	5.000 UI/24 h
Enoxaparina	20 mg/24 h	40 mg/24 h
Enoxaparina forte	No indicación	No indicación
Nadroparina	2.850 UI/24 h	50-70 kg= 3.800 UI >70 kg= 5.700 UI
Nadroparina forte	No indicación	No indicación
Tinzaparina	No indicación	No indicación

Tabla 3. Pauta posológica de HBPM em profilaxis de TVP [7,12].

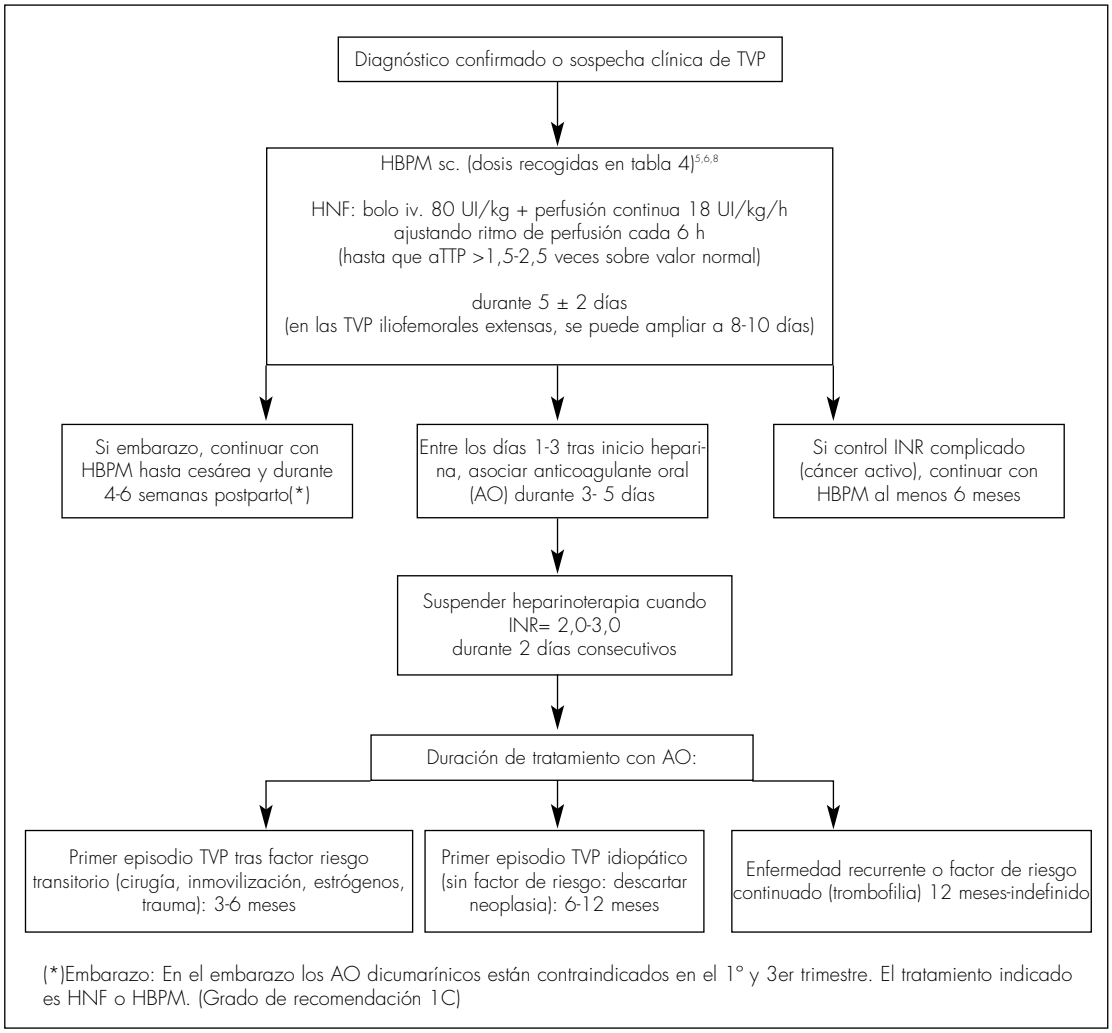


Figura 1. Algoritmo de tratamiento farmacológico de TVP.

TIPO DE HBPM	TRATAMIENTO TVP
Bemiparina	115 UI/kg/24 h
Dalteparina	100 UI/kg/12 h ó 200 UI/kg/24 h
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h
Enoxaparina forte	1,5 mg/kg/24 h
Nadroparina	85,5 UI (anti-Xa)/kg/12 h
Nadroparina forte	171 UI (anti-Xa)/kg/24 h
Tinzaparina	175 UI (anti-Xa)/kg/24 h

Tabla 4. Pauta posológica de HBPM en tratamiento de TVP[7,12].

lización es controvertida ya que otros protocolos[8] no recomiendan ninguna medida de compresión durante la fase aguda del tratamiento de la TVP.

Nuestro paciente, tal y como indica la evidencia científica anteriormente descrita, recibió tratamiento adecuado con enoxaparina (tabla 5), que es una HBPM de elección frente a la HNF. La pauta posológica fue ajustada a su peso (60 mg/12 h) y se mantuvo desde la sospecha clínica de TVP y durante los 6 días de ingreso, puesto que el paciente aún no había alcanzado un nivel de INR entre 2 y 3. El cambio a enoxaparina forte (90 mg/24 h), que también se adecuó a su peso, al alta hospitalaria tenía como objetivo aumentar la calidad de vida del paciente en su domicilio.

En cuanto al tratamiento con acenocumarol (día 6), debería haberse iniciado la terapia entre los días 1 y 3 de tratamiento con HBPM y así se informó al médico prescriptor.

Con respecto a las medidas no farmacológicas, fue correcta la recomendación al paciente de mantener el miembro afectado elevado durante posición de reposo. Asimismo, se pautó adecuadamente las medias de compresión elástica al alta hospitalaria con el objetivo de evitar un posible síndrome postrombótico.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Ketorolaco	– No está indicado en ficha técnica el uso de este analgésico para el tipo de dolor del paciente. – Recomendación de duración máxima de tratamiento con ketorolaco (para evitar hemorragia gastrointestinal): 48 h vía iv. y 5-7 días vo.	– Se informa al prescriptor para la tramitación de uso compasivo. – Informar al prescriptor.
Pantoprazol iv.	Posibilidad de terapia secuencial: el paciente toleraba dieta y administración de medicación vo. Además pantoprazol es un fármaco cuya biodisponibilidad es del 77% y con el uso de la vo. se evitan riesgos asociados a la administración por vía iv. (flebitis, infección, etc.) y se reducen costes.	Informar al prescriptor.
Enoxaparina	Evaluar la pauta posológica adecuada según peso y tratamiento (tabla 4): la más adecuada es de 1 mg/kg peso/12 h (60 mg/12 h) ó 1,5 mg/kg peso/24 h si se trata de la presentación forte (90 mg/24 h)	Se informa al prescriptor.
Acenocumarol	– Las guías clínicas (figura 1) aconsejan iniciar tratamiento con acenocumarol entre los días 1 y 3 de tratamiento con HBPM. – Los alimentos aumentan la velocidad de disolución y absorción digestiva de acenocumarol, por lo que se aconseja administrarlo separado de las comidas. – Se recomienda reducir la ingesta de alimentos ricos en vitamina K (espinacas, coles de Bruselas, brócoli, hígado) porque antagonizan el efecto de los AO.	Informar al prescriptor.
Interacciones con HBPM	– Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación: AO y trombolíticos, glucocorticoides (vía sistémica, porque la administración conjunta aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados). – Inhibidores de la agregación plaquetaria: Ácido acetilsalicílico, ticlopidina, dipiridamol, clopidogrel.	Informar al prescriptor.

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Interacciones con acenocumarol	– Aumento del efecto anticoagulante: alopurinol, esteroides anabólicos, andrógenos, antiarrítmicos (amiodarona, quinidina), antibióticos (eritromicina, tetraciclinas, neomicina, cloranfenicol), ácido clofíbrico y derivados, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, antagonistas de los receptores de histamina H2, metronidazol, miconazol, sulfamidas de acción prolongada, hormonas tiroideas, sulfinpirazonas. – Disminución del efecto anticoagulante: aminoglutetimida, barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina, diuréticos tiazídicos. – Con derivados de hidantoínas puede elevar el nivel sérico de éstas. – Con derivados de sulfonilurea puede elevar el efecto hipoglucemiante. – Con alcohol: evitar si el paciente presenta alteración de la función hepática.	Informar al prescriptor y al paciente.
Dieta	El paciente tiene un índice de masa corporal y unos parámetros nutricionales dentro de valores normales. Además, no padece ni hipertensión arterial, ni *diabetes mellitus* ni dislipoproteinemia, por lo que la dieta debería ser normal.	Se informa al prescriptor.
Hidratación adecuada	El valor de creatinina del paciente aumenta cuando se retira la sueroterapia. Es adecuado una correcta reposición de líquidos para mantener el grado de hidratación y conseguir una función renal adecuada.	Informar al prescriptor.
Información al alta sobre acenocumarol[13]	– La dosis diaria se tomará siempre de una vez y a la misma hora del día. – En ningún caso deberá interrumpir la toma de acenocumarol sin que su médico prescriptor lo sepa ni modificará jamás la dosis por iniciativa propia. – Si olvida una toma, confirme con su médico antes de automedicarse el doble de la dosis. – Comunicar inmediatamente a su médico si: es probable que haya quedado embarazada, tiene heridas sangrantes o va a someterse a una intervención quirúrgica, le tienen que poner una inyección intramuscular (im.) o comprueba que la presión arterial es >160/100 mmHg.	Informar al paciente.
Información al alta sobre autoadministración de HBPM[12,13]	El paciente estará en decúbito supino y se administrará mediante inyección sc. profunda, normalmente en la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral, alternativamente del lado derecho e izquierdo. El paciente tomará el espesor de un pliegue cutáneo entre el pulgar y el índice introduciendo la aguja verticalmente en toda su longitud.	Informar al paciente.

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

Aspectos económicos. Estudios comparativos de HBPM frente a HNF[4-6,8,10]

– El uso de HBPM para profilaxis de TVP de pacientes médicos con alto riesgo está asociado con mayores costes totales pero con menores costes hospitalarios que la HNF.

– HBPM es superior a la HNF para el tratamiento de TVP de extremidades inferiores, particularmente por reducir significativamente la mortalidad y el riesgo de sangrado durante el inicio de la terapia y por resultar más costo-efectiva.

– Las HBPM se administran vía sc. a dosis fija según el peso corporal, sin necesidad de control analítico. Facilita el tratamiento inicial y disminuye el período de hospitalización en los pacientes con TVP.

Administración de HBPM una o dos veces al día[9]

El tratamiento con HBPM una vez al día es tan efectivo como el tratamiento con HBPM dos veces al día (I.C.= 95%). Una única inyección diaria de HBPM optimiza y disminuye la necesidad de recursos económicos.

Sin embargo, la administración de HBPM dos veces al día puede dar lugar a un nivel más estable de anticoagulación y, de esta manera, producir menos complicaciones. En consecuencia, la decisión de tratar a una persona con un régimen de una aplicación diaria dependerá del equilibrio beneficio-riesgo.

Satisfacción, calidad de vida y coste-efectividad del tratamiento ambulatorio[8,14]

- Datos prospectivos en varios países (Estados Unidos, Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido y Japón) han estimado el gasto farmacológico para prevenir o tratar la TVP y auguran su fuerte expansión en el próximo decenio. Estas evaluaciones en los países citados cifraron en 1,2 millones los casos de TVP y en 52,7 millones los individuos susceptibles de profilaxis. El tratamiento domiciliario de TVP reduce costes y mejora la calidad de vida de los pacientes.

Dada esta magnitud económica, es evidente el interés de seleccionar pacientes con TVP que puedan tratarse ambulatoriamente, aportándoles una educación y un seguimiento cuidadoso y un acceso adecuado a la asistencia sanitaria.

- En cuanto a la aceptación del tratamiento ambulatorio por los pacientes (n= 89), el 91% de ellos se encontraban satisfechos y el 70% consideraban cómoda la autoadministración.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez M, Labiós M, Gabriel F. Activación plaquetaria e hipercolesterolemia en la patogenia de la trombosis venosa profunda. Med Clin. 2006; 127:669-72.

2. Kyrle P, Eichinger S. Deep vein thrombosis. (Revisión) Lancet. 2005; 365:1163-74.

3. Gabriel F, Labiós M. Nuevos criterios para el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores. An Med Interna. 2004; 21:400-07.

4. Snow V, Qaseem A, Barry P *et al.* Management of Venous Thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med. 2007; 146:204-10.

5. Segal J, Streiff M, Hofmann L *et al.* Management of Venous Thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med. 2007; 146:211-22.

6. Buller HR, Agnelli G, Hull R *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Terapy. Chest. 2004; 126(3Suppl):627S-644S.

7. Alonso C *et al.* Guía PRETEMED 2003. Guía de profilaxis de enfermedad tromboembólica en patología médica. SADEMI (Sociedad Andaluza de Medicina Interna) Córdoba 2003.

8. Monreal M *et al.* Protocolos en la enfermedad tromboembólica venosa. Grupo de Trabajo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid. 2004.

9. Van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Una aplicación diaria *vs* dos aplicaciones diarias de HBPM para el tratamiento inicial del tromboembolismo venoso. Revisión Cochrane traducida. Biblioteca Cochrane Plus. 2006; 4.

10. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD *et al.* A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractiona-ted heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered question regarding location of treatment, product type, and dosing frecuency. Arch Intern Med. 2000; 160:181-8.

11. Perelló J, Guijarro R, Heiniger A *et al.* Enfermedad Tromboembólica. Vía Clínica: Trombosis Venosa Profunda. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Consejería de Salud. Junta de Analucía. 2002.

12. Ficha técnica Clexane® (Enoxaparina) jeringa precargada. Actualización Mayo 2004.

13. Thomson Micromedex ® Healthcare series. 2007.

14. Macdougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ *et al.* Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63(Suppl 6):S5-15.

15. Edelsberg J, Hagiwara M, Taneja C *et al.* Risk of venous thromboembolism among hospitalized medically ill patients. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63(Suppl 6):S16-22.

16. Linkins LA, Choi PT, Douketis JP. Clinical Impact of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism. A Meta-Analysis. Ann Intern Med. 2003; 139:893-900.

17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Edinburgh: Royal College of Physicians; 2002.

Infección cutánea en paciente oncohematológico

Lucía Velasco Roces.
Coordinadora: Elena Gómez Álvarez.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

1. DESCRIPCION

Paciente de 26 años, 155 cm de altura y 47 kg de peso. Trasplantado cardiaco hace 14 años por trasposición de grandes vasos y comunicación interventricular. Colecistectomizado. Diagnosticado de linfoma difuso de células grandes estadio IV B (LNH B) hace 2 años con afectación abdominal. Recibió 5 ciclos de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisolona) tras los cuales tuvo perforación intestinal y peritonitis por *Candida albicans*. Posteriormente se continuó tratamiento por su linfoma con 4 dosis de rituximab. Un TAC posterior evidenció adenopatía abdominal de 2 cm con engrosamiento de asa y se interpretó como enfermedad residual. No alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos.

Acude a Urgencias por fiebre elevada y aparición de lesiones cutáneas máculopapilares pruriginosas diseminadas por toda la piel. El paciente está consciente, normohidratado y coloreado, auscultación normal sin soplos.

En la cavidad oral se visualizan lesiones costrosas blanquecinas redondeadas en mucosa yugal, lengua, paladar blando y úvula, sugestivas de infección vírica. Orofaringe eritematosa, boca seca.

Presenta dolor en el oído izquierdo, refiriendo hipoacusia más ortopnea de dos semanas de evolución (cuadro vertiginoso autolimitado). Se realiza hemocultico y urinocultivo.

El hemograma al ingreso: Hemoglobina 16.4 g/dl, 2.550 leucocitos/µl (720 Neutrofilos (N)), 122.000 plaquetas/µl. Bioquímica al ingreso: urea 44 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, TGO (Transaminasa glutámico-oxalacética) 23 U/l, TGP (Transaminasa glutámico-pirúvico) 23 U/l, GGT 35 U/l, hierro 21 µg/dl.

Tratamiento al ingreso: tacrolimus 2 mg/12 h, diltiazem 60 mg/12 h, omeprazol 20 mg/24 h, micofenolato mofetilo 250 mg/12 h.

En un principio al paciente se diagnosticó de varicela, tras el alta, el diagnóstico principal es dudoso puesto que no se conoce la etiología de la infección cutánea aunque por las características posiblemente haya sido de origen viral. Todos los cultivos y pruebas de serología realizadas para virus fueron negativas.

El hecho de tratarse de un paciente con tratamiento inmunosupresor requiere un especial control de todos los fármacos prescritos debido a

las múltiples interacciones que estos presentan y a la importancia de mantener unas concentraciones plamáticas adecuadas para así preservar el injerto. En la tabla 1 se recoge todo el tratamiento médico del paciente a lo largo de su ingreso así como su evolución.

Durante todo el tratamiento, se proporciona al paciente un adecuado aporte hidroelectrolítico, medidas físicas para la fiebre, analgesia si precisa [paracetamol vía intravenosa (iv.) o vía oral (vo.), intercalado con metamizol].

A lo largo de su ingreso se hace una interconsulta a nutrición: prealbúmina 8,8 mg/dl, 16,9 de índice de masa corporal (peso actual 40,9 peso habitual 48 kg) se ha perdido 18% de peso corporal en 19 días) lo que indica una malnutrición grave.

DÍA	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO	SERVICIO
1	– Fiebre elevada, lesiones cutáneas diseminadas. – Lesiones costrosas blanquecinas en mucosa yugal. – Dolor oído izquierdo.	– Aciclovir 500 mg/8 h iv. – Enjuagues con nistatina y lidocaína – Tacrolimus 2 mg/12 h vo. – Diltiazem 60 mg/12 h – Micofenolato mofetilo 250 mg/12 h vo. – Omeprazol 40 mg/24 h iv.	Urgencias Hematología
2	– Fiebre. – Neutropenia.	– Se suspende Micofenolato	Cardiología
4	– Fiebre. – Otoscopia: Oído izquierdo vesículas en membrana timpánica.	– Ciprofloxacino ótico 0,2%/12 h – Zopiclona 7,5 mg/24 h	Hematología Otorrinolaringología
5	– No mejoría clínica. – Cambio tratamiento terapéutico.	– Suspender aciclovir – Ganciclovir 250 mg/12 h iv.	Hematología
8	– Mejoría clínica (lesiones y afrebril).	– Reintroducción Micofenolato mofetilo	Hematología
9	– Pico febril (posible sobreinfección).	– Amoxicilina/Clavulánico – (1/0,2) g/8 h iv.	Hematología.
10	– Febrícula – Dolor boca, oído y oído – TAC: No alteración del parénquima pulmonar – Exudado cavidad oral negativo para hongos. – Exudado cavidad faríngea y sangre negativo HSV-1, HSV-2, VVZ y CMV		Hematología
11-13	– Desaparición de vesículas en la membrana timpánica. Oído medio con serohematoma. – Mejoría lesiones cutáneas – Úlceras orales de la mucosa del paladar – Staphilococo Gram negativo en hemocultivo	– Suspender Ciprofloxaciono ótico – Suspender Micofenolato mofetilo – Enjuagues con Mucositis II – Vancomicina 1 g/12 h iv.	Hematología Otorrinolaringología

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

FECHA	EVOLUCION CLÍNICA	TRATAMIENTO	SERVICIO
17	– Mejoría lesiones cutáneas – Febril – Neutropenia severa – Muguet vo.	– Suspender: Amoxicilina/clavulánico y ganciclovir – Piperaciclina/tazobactam (4/0,5) g/6 h – Foscarnet 4.320 mg/12 h – Filgrastim 300 µg/24 h – Fluconazol 200 mg/24 h	Hematología
19	– Tetania – Radiografía de torax; sin condensaciones parenquimatosas sugerentes de neumonía.	– Suspender foscarnet, vancomicina y piperaciliina/tazobactam – Gluconato cálcico iv. – Sulfato de Magnesio iv.	Hematología
21-25	– *Cándida albicans* en boca – Pico febril	– Suspender filgrastim – Meropenem 1g/8 h – Fluconazol 200 mg/12 h iv.	Hematología
27	– Alta por mejoría clínica – Resolución del proceso infeccioso	– Tratamiento al alta: Enjuagues con bicarbonato tras cada comida. Fluconazol 200 mg/24 h 10 días. Lorazepam si precisa para dormir. Tramadol vo. si dolor. Moxiflozacino 400 mg/24 h 7 días. Dieta individualizada. Suplementos orales. Revisión en un mes.	Hematología

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

La inmunosupresión aumenta el riesgo de infección incrementándose éste con la carga inmunosupresora total. Los microorganismos responsables son habitualmente muy ubicuos y no suelen producir infección en individuos sanos, por lo que se conocen como gérmenes oportunistas[1].

En los ensayos clínicos controlados de pacientes trasplantados cardiacos tratados con micofenolato mofetilo junto con otros inmunosupresores, las infecciones oportunistas más comunes que presentaron fueron cándida mucocutánea, viremia/síndrome por citomagalovirus (CMV) y herpes simple (VHS)[4].

En la actualidad se conocen ocho tipos de herpesvirus humanos y está bien establecida la patogenicidad para cinco de ellos: VHS tipo 1 (VHS-1), VHS tipo 2 (VHS-2), varicela zoster (VVZ), virus de Epstein-Barr (VEB) y CMV. Se conoce peor el papel del herpesvirus tipo 6 (HHV6) y se sabe poco del herpesvirus tipo 7 (HHV7) y tipo 8 (HHV8).

La sensibilidad del aislamiento del virus depende en gran medida de la recogida de las muestras del sitio adecuado y su rápido transporte en el medio apropiado al laboratorio de virología.

En el caso expuesto el tratamiento de partida fue adecuado ya que la sospecha inicial fue de infección por VVZ y el tratamiento de elección es aciclovir. En los pacientes inmunocomprometidos ha de iniciarse el tratamiento de forma inmediata ante el grave riesgo de una diseminación visceral de curso fatal. Se inicia tratamiento empírico con aciclovir inicialmente (5 mg/kg), que posteriormente fue modificada a (10 mg/kg) que es la posología que recogen las guías clíni-

cas para pacientes inmunodeprimidos. Si se tratara de un herpes simple el fármaco de elección también hubiera sido aciclovir[5].

Al no objetivarse respuesta, el paciente continúa con fiebre y lesiones costrosas generalizadas, se suspende este fármaco y se pauta ganciclovir (5 mg/kg) lo que origina una importante mejoría clínica. Ganciclovir posee un espectro de acción más amplio que abarca todo el grupo herpes: CMV, VHS-1, VHS-2, VVZ y VEB.

Posterior a esta mejoría se presenta un nuevo pico febril y ante la sospecha de una posible sobreinfección bacteriana, se añade al tratamiento amoxicilina/clavulánico. Este empeoramiento se asocia a la reintroducción de micofenolato por lo que se consulta a cardiología para valorar su suspensión temporal.

A la semana de tratamiento con ganciclovir el paciente presenta una neutropenia severa (200 n/mm^3), por lo que se suspende el antiviral y se pauta factor estimulante de colonias. En esta situación se sigue el protocolo de tratamiento antibiótico empírico inicial en pacientes neutropénicos de alto riesgo, suspendiendo amoxicilina/clavulánico y pautando el antibiótico de amplio espectro piperacilina/tazobactam, (Consenso adoptado por la Sociedad Española de Quimioterapia y la Asociación Española de Hematología para el tratamiento empírico inicial en pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo), de esta forma quedarían cubiertos microorganismos Gram positivos y negativos[2,6].

Aunque no hay documentación, la sospecha clínica es de herpes, podría tratarse de un virus refractario, ya que los picos febriles continúan, se cambia el ganciclovir por foscarnet (90 mg/kg) que presenta actividad frente a virus resistentes a aciclovir y ganciclovir. Se han descrito resistencias de forma excepcional, por mutación de una cinasa, a aciclovir e incluso también a ganciclovir, siendo de elección en este caso foscarnet que no requiere la participación de este enzima codificado por el virus.

A los tres días de tratamiento con foscarnet el paciente presenta espasmos musculares, rigidez facial y en miembros compatible con tetania (calcio: 1,88 mg/dl y magnesio: 0,30 mmol/l). Se suspende foscarnet y se pauta gluconato cálcico y sulfato de magnesio, hasta normalizar las cifras de los iones.

Aparece un muguet oral claro, se toman cultivos y se pauta fluconazol como tratamiento empírico. Finalmente, las lesiones cutáneas desaparecen, persisten ligeras molestias en el oído y disminución de las úlceras en el paladar blando y en la parte inferior de la lengua.

En principio la clínica presentada no parece compatible con una infección por CMV, ya que suele originar en orden de aparición neumonitis, seguida en orden de frecuencia por la afectación del tracto gastrointestinal tanto a nivel alto (esofagitis) como bajo (colitis), En el caso de infección constatada por CMV el tratamiento de elección sería ganciclovir.

Otra posibilidad sería una infección por el virus HH6, que también se ha asociado con el desarrollo de rash cutáneo frecuentemente unido a un cuadro febril, que es uno de los más ubicuos entre el 85-100% de la población está colonizada a los tres años de edad. Desde el punto de vista de la sensibilidad antiviral, el fármaco de elección es foscarnet, cidofovir muestra muy buena actividad y respecto al ganciclovir la actividad ha sido variable en los diferentes estudios[7].

No se aislaron virus en ninguno de los cultivos, pero la mejoría clínica experimentada tras el cambio de aciclovir a ganciclovir (activo frente a grupo herpes, espectro más amplio) podría confirmar el hecho de que se tratara de un virus de este grupo.

Plan de atención farmacéutica

El paciente recibió atención farmacéutica[3] durante el ingreso al encontrarse un farmacéutico residente en periodo de rotación en el Servicio

de Hematología que realizó un seguimiento de todo el episodio tabla 2. La prevención de errores de medicación se realizó a través del sistema de dosis unitaria, aclarando posibles errores sin que trascendieran al enfermo.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	– Revisar la indicación para el trasplante cardiaco del tacrolimus, micofenolato de mofetilo.	– Micofenolato solo esta autorizado en el trasplante cardiaco en asociación con ciclosporina y metilprednisolona, comprobar que se ha tramitado el uso compasivo.
Efectividad terapia	– **Control del rechazo crónico:** enfermedad vascular del injerto (EVI). – **Monitorización farmacológica:** tacrolimus, micofenolato de mofetilo y vancomicina.	– Transmitir al prescriptor la importancia de mantener tratamiento inmunosupresor. Seguimiento por Cardiología coronariografía y ultrasonido intravascular (IVUS). – Recomendar al prescriptor la monitorización de inmunosupresores y vancomicina.
Duración del tratamiento	– Duración del tratamiento con aciclovir. – Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento antibiótico con vancomicina: 7-10 días.	
Síntoma no tratado	– Vigilar que el paciente esta recibiendo una correcta pauta analgésica.	– Ajuste de la pauta analgésica recomendando cambiar la pauta de paracetamol iv. por tramadol iv., con una pauta de rescate con metamizol.
Dosis	– Ajustar la dosis de los inmunosupresores en función de los *concentraciones plasmáticas*: - Tacrolimus: Cmin entre 5-10 ng/ml. - Micofenolato de mofetilo: Cmin entre 1,3-3,5 µg/ml para HPCL y entre 2-5 µg/ml para EMIT.	– Informar al prescriptor, proponiendo un ajuste de dosis, cuando las concentraciones plasmáticas se encuentren fuera de los rangos establecidos. – Se recomienda una monitorización cada 2-3 días.
Insuficiencia orgánica Función renal	– Seguimiento de los valores de creatinina. Si Cr >1,1 mg/dl revisar aquellos fármacos que requieran un ajuste de dosis: - Vancomicina: dosis de 925 mg/día (ClCr 60 ml/min), 770 mg/día (ClCr 50 ml/min), 465 mg/día (ClCr 30 ml/min).	– Informar al prescriptor proponiendo un ajuste de dosis.
Interacciones Fármacológicas	– Revisar interacciones clínicamente significativas. Especial cuidado con aquellos fármacos que se metabolizan a nivel del citocromo P-450 (tacrolimus). – Evitar medicación que potencie la acción nefrotóxica del tacrolimus: IECAs, vancomicina, Inhibidores cox 2, aciclovir, ciprofloxacino, anfotericina, agentes antiinflamatorios no esteroideos.	– Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica. – Valorar un posible cambio en el tratamiento antibiótico.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica (continúa en la página siguiente).

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Interacciones fármacológicas	– Revisar interacciones clínicamente significativas. Especial cuidado con aquellos fármacos que se metabolizan a nivel del citocromo P-450 (tacrolimus). – Evitar medicación que potencie la acción nefrotóxica del tacrolimus: IECAs, vancomicina, Inhibidores cox 2, aciclovir, ciprofloxacino, anfotericina, agentes antiinflamatorios no esteroideos.	– Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica. – Valorar un posible cambio en el tratamiento antibiótico.
Reacciones adversas reales o potenciales	– Vigilar signos de Nefrotoxicidad (Cr >1,1), diabetes (glucemias >110), alergia (rash cutáneo), alteraciones neurológicas (parestesia, temblores o neuropatia), Leucopenia (<4x103/µl).	– Informar al prescriptor. – Comunicación de la RAM.
Administración	– Informar sobre la correcta administración: ➢ Aciclovir y ganciclovir (>1 h). ➢ Foscarnet (4-2 h). ➢ Vancomicina: concentraciones ≤5 mg/ml y velocidades<10 mg/min a lo largo de al menos 60 min. en glucosa 5% o ClNa 0,9%. ➢ Micofenolato de mofetilo, tacrólimus: ayunas.	– Información a enfermería. – Información al alta del paciente.
Adherencia al tratamiento	– Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento inmunosupresor.	– Información al alta del tratamiento

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

Las intervenciones farmacéuticas realizadas:

Selección del tratamiento adecuado

Se comprobó la autorización del uso compasivo de micofenolato para trasplante cardiaco en asociación con tacrolimus.

Cuando se produjo una mejoría en las lesiones cutáneas se sugirió la posibilidad de terapia secuencial, sólo se aceptó el en el caso de paracetamol y metamizol. Cuando se aisló *Candida albicans* en cultivo oral y al incrementarse el riesgo de infección sistémica se duplicó la dosis se sugirió el mantenimento de la vía oral, recomendación que no fue aceptada.

Efectividad terapia

La posología del aciclovir en VVZ en pacientes inmunocomprometidos es de 10 mg/kg/8 h en lugar de 5 mg/kg/8 h pautado inicialmente.

Suspensión de micofenolato debido a la presencia de neutropenia (se debe suspender el tratamiento cuando el recuento absoluto de N<1.300/µl) con la supervisión de los cardiólogos. Manteniendo sólo el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y sin aumentar la dosis de este debido al estado neutropénico del paciente, siempre estando los niveles en rango terapéutico (5<Cmin<10 ng/ml). Cuando se inició el tratamiento con fluconazol, se recomendó un seguimiento más estrecho de los niveles de tacrolimus (niveles valle 5-15 ng/ml) debido a la interacción entre ambos fármacos, existen estudios en los que se ha registrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático. Se han descrito casos de nefrotoxicidad en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y tacrolimus.

Los niveles de vancomicina estuvieron en todas las determinaciones dentro de rango (Cmin 5-10 µg/ml, Cmax<40 µg/ml).

Duración del tratamiento

Se consultó la duración del tratamiento con aciclovir ya que aunque en la literatura está establecido que en infecciones agudas por virus herpes simple es de 5 días, la duración suele depender de la gravedad de la infección, estado del enfermo y respuesta al tratamiento.

En el tratamiento de la candidiasis orofaríngea con fluconazol la duración recomendada es de 7 a 14 días, no obstante las guías clínicas consultadas recogen que si fuera necesario, el tratamiento puede continuarse durante períodos más prolongados en pacientes con compromiso grave de la función inmunitaria.

Dosis

Durante el ingreso hospitalario no se observó ninguna alteración significativa en la función hepática (GPT, GOT, bilirrubina total) ni renal (Cr<1), que requiriera un ajuste de la dosis de los fármacos nefrotóxicos.

Reacciones adversas reales o potenciales

Se recomendó un seguimiento de la evolución de los neutrófilos tras la administración de ganciclovir, que finalmente llevó a su suspensión al presentar el paciente una neutropenia severa (200 N/mm^3). No está recomendada la administración de ganciclovir si el número de es inferior a 500 N/mm^3.

Se suspendió el tratamiento con foscarnet después de la documentación en la literatura de la hipomagnesemia e hipocalcemia que puede producir y se relacionó todo el cuadro de tetania a toxicidad por foscarnet.

Adherencia

Se realizó un informe de medicación al alta (Infowin).

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Berenguer J. Complicaciones infecciosas en pacientes neutropénicos. Hematológica. 2002; 87(Suppl 1):221-6.

2. Corey L, Boeckh M. Persistent fever in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2002; 346(4):222-4.

3. Climenti M, Jiménez NV. Manual para la atención farmacéutica. 3ª edición. Editorial AFAHPE; 2005.

4. Chen TM, George S, Woodruff CA *et al*. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infection. Dermatol Clin. 2002; 20(2):267-82.

5. Gross G, Schofer H, Wassilew S *et al*. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). J Clin Virol. 2003; 26(3):277-89; discussion 291-3.

6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP *et al*. Young 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002; 34(6):730-51.

7. Mensa J, Gatell JM, Azanza JR *et al*. Guía antimicrobiana. 17ª ed. Editorial Elsevier Masson. 2007.

Área XI
Enfermedades Infecciosas

VIH con fracaso terapéutico por multirresistencia

Meritxell Pujal Herranz y Patricia Domínguez Tordera.
Coordinadora: Maite Martín Conde.

Hospital Clinic i Provicial. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 30 años VIH positivo diagnosticado a raíz de un cuadro de tuberculosis meníngea. Como antecedentes patológicos de interés presenta: serología positiva para citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C, candidiasis esofágica, *Herpes zóster* antebraquial izquierdo, uretritis, pielonefritis, posible neuropatía por VIH con parestesias en extremidades inferiores, hepatopatía crónica con descompensación ascítica y hemorragia digestiva alta, poliadenopatías laterocervicales, duodenitis con presencia de melenas e hipersensibilidad a cotrimoxazol.

Un mes más tarde del diagnóstico, inicia tratamiento antirretroviral (TARV) en monoterapia con zalcitabina (ddC), un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo a nucleósido (ITIAN), por presentar criterios de SIDA (133 linfocitos T CD4/µl y múltiples infecciones oportunistas). Pasados 10 meses del inicio del TARV y tras el progresivo deterioro inmunológico del paciente (CD4: 41 células/µl), se decide cambiar el tratamiento en base a la experiencia clínica asociando 2 ITIANs, zidovudina (AZT) y didanosina (ddI). A los siete meses del cambio de tratamiento, sin conseguir remontar el estado inmunológico del paciente (CD4: 61 células/µl), se sustituye la biterapia de AZT y ddI por estavudina (d4T), un ITIAN diferente a los usados hasta el momento en el paciente, asociado a ritonavir (RTV), un inhibidor de la proteasa vírica (IP) de reciente aparición. Pasados once meses, al persistir el deterioro inmunológico (CD4: 182 células/µl) y presentar una carga viral plasmática (CV) elevada (200.000 copias/ml), se decide añadir al tratamiento lamivudina (3TC), ITIAN no usado previamente en este paciente para obtener la triple terapia recomendada con 2 ITIANs y 1 IP. Durante el siguiente año, a pesar de la triple terapia, los CD4 del paciente permanecen bajos y la CV elevada con un máximo de 169.900 copias/ml. Tras los múltiples fracasos terapéuticos experimentados y al disponer en ese momento en el mercado de nevirapina (NVP), un nuevo fármaco inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a nucleósido (ITINN), y de los IPs potenciados con RTV (IP/r), se decide modificar el tratamiento a d4T, NVP, y saquinavir/ritonavir (SQV/r). Pasados 15 días de la adición al tratamiento de

SQV/r se realizaron concentraciones séricas de control de ambos fármacos para comprobar la potenciación farmacocinética del IP con el RTV, dando concentraciones adecuadas con la pauta seleccionada. Al tratarse de un paciente con múltiples fracasos terapéuticos y disponer ya en el año 1999 de estudios de resistencia, se decide realizar un estudio de resistencias genotípico para detectar las mutaciones que presenta el virus y poder optimizar el TARV. Los resultados del estudio muestran mutaciones que confieren resistencia a 3TC, NVP, indinavir (IDV) y RTV. En base a estos resultados y a la experiencia clínica previa, se intenta rescatar la resistencia a NVP con efavirenz (EFV), un nuevo ITINN de reciente aparición, se sustituye SQV/r por nelfinavir (NFV), un IP que no requiere potenciación con RTV y se añade ddI a d4T. Unos meses después de iniciar este nuevo cambio, se obtienen unos resultados virológicos e inmunológicos discretos con un aumento de CD4 hasta 350 células/µl y una CV mantenida alrededor de 3.000 copias/ml. En el año 2002, tras dos años del último cambio de tratamiento, todavía no se ha conseguido obtener una CV indetectable mantenida aun consiguiendo una cifra de CD4 aceptable. Por este motivo, se decide repetir un estudio genotípico de resistencias para optimizar el TARV. Tanto los resultados de este último estudio como los del fenotipo virtual realizado posteriormente en el 2003 muestran el alto grado de resistencia del virus y la dificultad para seleccionar un TARV eficaz en este paciente (resistencia a AZT, 3TC, ddI, ddC, NVP, EFV, IDV, RTV, NFV, SQV, amprenavir (APV) y lopinavir (LPV) y susceptibilidad a d4T, tenofovir (TDF) y abacavir (ABC). El virus muestra resistencias cruzadas a los dos ITINNs (NVP y EFV) al presentar la mutación K103N en la TI y múltiples resistencias a los ITIANs e IPs. Por este motivo, se descarta la opción de añadir un ITINN al tratamiento y se prueba con ABC, un ITIAN de reciente comercialización al que es susceptible el virus, asociado éste a d4T y SQV/r. En los estudios genotípicos de resistencias realizados en los siguientes dos años 2003 y 2004 no se encuentran variaciones en el perfil de resistencias del virus. Dada la situación de inmunosupresión del paciente y la elevada CV, se valora el tratamiento con tipranavir/ritonavir (TPV/r), un nuevo IP de reciente comercialización (enero del 2005) y la sustitución de ABC por 3TC para optimizar el tratamiento obteniendo triple terapia con d4T, 3TC y TPV/r. Una vez seleccionada la terapia óptima según la experiencia clínica y los resultados de los estudios de resistencia previos, se añade enfuvirtide (T-20), un inhibidor de la fusión del virus de administración subcutánea. A los pocos meses, se obtienen resultados clínicos satisfactorios con una marcada disminución progresiva de la CV hasta cifras indetectables (CV <20 copias/ml) y un aumento de CD4 alrededor de 400 células/µl.

La historia farmacoterapéutica antiretroviral del paciente y el plan de atención farmacéutica desde el inicio del TARV hasta la actualidad se refleja en la tabla 1 y 2, respectivamente. La evolución en el tiempo de la CV (gráfica 1) y del estado inmunológico del paciente (gráfica 2) queda reflejada en las gráficas detalladas.

Desde el inicio del TARV, aun manteniendo el paciente un estado inmunológico deficiente, no aparecieron infecciones oportunistas debido a la correcta profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol 800/160 mg/48 h. La única comorbilidad presente desde el año 2001 es un Síndrome de Wasting (diarrea crónica en la mayoría de los casos de origen infeccioso, asociada a una desnutrición severa) con una pérdida de peso paulatina.

Actualmente, el paciente mantiene el último TARV seleccionado (d4T, 3TC, TPV/r y T-20) con una CV indetectable mantenida, los CD4 alrededor de 400 células/µl y una buena tolerancia y adherencia al tratamiento. Como único efecto adverso al tratamiento presenta unos nódulos dérmicos en el lugar de la punción del T-20 que desaparecen al cabo de un mes al rotar la zona de punción.

FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES	PERIODO DE TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
ddC	Primeros 9 meses	Deterioro inmunológico progresivo.
AZT + ddI	7 meses siguientes	Deterioro inmunológico progresivo.
d4T + RTV	11 meses siguientes	Deterioro inmunológico progresivo + CV elevada.
d4T + 3TC + RTV	6 meses siguientes	Triple terapia recomendada (2 ITIANs + 1 IP).
d4T + NVP + SQV/r	18 meses siguientes	Intercambio de un ITIAN por un ITINN y potenciación de un IP con RTV.
d4T + ddI + EFV + NFV	16 meses siguientes	Estudio genotípico: Resistencia 3TC,NVP,IND y RTV.
d4T + ABC + SQV/r	35 meses siguiente	Linfocitos T CD4 aceptables pero sin CV indetectable mantenida. Fenotipo viral: Resistencia cruzada a los 2 ITINNs y múltiples a ITIANs e IPs.
d4T + 3TC +TPV/r + T-20	Actualidad	Se añade 3TC (aporta hipersensibilidad a d4T), un IP de reciente aparición (TPV/r) y T-20 (inhibidor de la fusión), con buenos resultados (CV < 20 copias/ml y CD4 400 cel/µl).

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica antirretroviral. ddC: zalcitabina, AZT: zidovudina, ddI: didanosina, d4T: estavudina, 3TC: lamivudina, RTV: ritonavir, r: ritonavir potenciador, NVP: nevirapina, SQV: saquinavir, EFV: efavirenz, NFV: nelfinavir, ABC: abacavir, TPV: tipranavir, T-20: enfuvirtide, IPs: inhibidores de proteasa, ITIANs/ITINNs: inhibidores de transcriptasa inversa análogos/no análogos a nucleósidos, respectivamente.

2. DISCUSIÓN

A pesar de la evolución en el tratamiento farmacológico para el VIH, una proporción significativa de pacientes no alcanzan nunca una óptima supresión viral o pueden sufrir en un periodo determinado de tiempo un "rebrote viral".

Uno de los factores responsables de este fenómeno es la aparición de resistencias al TARV. Desarrollarán resistencias con mayor facilidad aquellos pacientes que presenten concentraciones subóptimas de fármaco y supresión incompleta de la replicación viral. Tras un periodo de tiempo en tratamiento, la tasa de fracaso virológico es del 50% siendo responsable del mismo hasta en un 80% el desarrollo de resistencias[1].

El problema de desarrollo de resistencias no es sólo la aparición de las mismas ante un determinado régimen terapéutico, sino el desarrollo de resistencias cruzadas entre los diferentes fármacos de una misma familia que puede limitar la respuesta a tratamientos posteriores, agotándose las posibilidades terapéuticas. Por otro lado, la aparición de resistencias emerge la posibilidad de transmisión de cepas virales resistentes entre la población infectada.

Las mutaciones en el VIH que confieren resistencia, pueden clasificarse como primarias o secundarias. Se consideran primarias aquellas que se encuentran en pacientes naive que han adquirido una cepa resistente de una persona expuesta a TARV. Las resistencias secundarias, son las que se manifiestan en la población viral de un paciente como consecuencia de la exposición al TARV, generalmente a concentraciones séricas subóptimas. La denominación sistemática de las mutaciones sigue la siguiente secuencia: aminoácido sustituido, posición del codón y aminoácido que reemplaza al sustituido (ej. M184V).

La tasa de prevalencia de resistencias primarias en España oscila entre el 3-7% para los IPs, el 0-13% para los ITINNs y el 8-23% para los ITIANs[2]. Actualmente, las resistencias de novo parecen ir en aumento para el grupo de los ITINNs e IPs.

Los tres factores que contribuyen en el desarrollo de resistencias son las características intrínsecas del virus, del paciente y del tratamiento que recibe.

Los factores dependientes del virus son:

- Capacidad replicativa que puede estar condicionada por diferentes circunstancias, como es el caso de la presión farmacológica que inclina la potencia de replicación hacia las cepas resistentes.

- Fitness; habilidad de replicación del virus en un entorno determinado, comparado con otros virus.

- Virulencia; capacidad de producir enfermedad.

- Subtipo viral que determina diferentes polimorfismos genéticos con la potencial capacidad de desarrollar distintos perfiles de resistencia.

La rápida dinámica de replicación del virus y la alta tasa de errores cometida por la transcriptasa inversa (TI) junto con la incapacidad correctora de ésta, contribuyen al rápido desarrollo de variantes resistentes.

Los factores dependientes del TARV que contribuyen a la presencia de concentraciones subóptimas son:

- Barrera genética de los fármacos (número de mutaciones que ha de presentar un virus para desarrollar resistencia), desaconsejándose la asociación de dos fármacos de baja barrera genética.

- Cociente inhibitorio (cociente entre la concentración mínima alcanzada por el fármaco o la alcanzada en el estado estacionario y la concentración inhibitoria del 50% de las cepas virales).

- Interacciones farmacológicas en la combinación de dos o más fármacos que pueden ocasionar tanto un efecto positivo como antagónico.

Entre los factores que dependen del paciente destacan la adherencia al tratamiento, la variabilidad interindividual y los polimorfismos genéticos. Actualmente no hay dudas respecto al rol que la adherencia presenta en la eficacia del TARV pero hay opiniones controvertidas respecto a la importancia que tiene frente a las resistencias. Debido a la variabilidad interindividual, la monitorización farmacocinética y farmacodinámica del TARV es clave para poder actuar en el área de resistencias pero aún no se dispone de todas las herramientas necesarias. Los polimorfismos genéticos en la expresión de correceptores en los CD4 se han relacionado con la aparición de resistencias. Recientemente se han publicado resultados de estudios in vitro en los que se observa que la afinidad de la envuelta viral por el correceptor, así como el nivel de expresión de los correceptores en los CD4 son determinantes para la eficacia de los inhibidores de la entrada del virus (T-20). De este modo, altos niveles del correceptor CCR5 en la célula pueden inducir un mayor grado de resistencia a T-20.

Dos estudios de cohortes publicados hace pocos años describen que si se logra una CV <50 copias/µl tras el primer TARV, el rebrote de la CV suele asociarse al mal cumplimiento o a reacciones adversas y en muy pocas ocasiones pueden atribuirse a un fracaso terapéutico por falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción[3,4].

La hipersusceptibilidad se da cuando existen mutaciones que aumentan la susceptibilidad a otros fármacos distintos a los que el virus era resistente. Esta se ha descrito tanto para los ITIANs y ITINNs como para los IPs[5]. Las interacciones de hipersusceptibilidad entre ITIANs y ITINNs podrían explicar el éxito de combinaciones de ambos en algunas terapias de rescate y sugieren que las opciones por las que el VIH puede

desarrollar simultáneamente alto grado de resistencia a ITIAN y ITINN es limitado[6]. Respecto a la hipersusceptibilidad a IP, se ha encontrado que en pacientes que presentan resistencias a algunos regímenes con IP, pueden ser las responsables de conferir hipersusceptibilidad a otros IP.

El conocimiento del patrón de resistencias de cada grupo antirretroviral nos proporcionará las herramientas necesarias para prevenir y/o actuar frente al desarrollo de las mismas. La identificación de resistencias puede realizarse a nivel genotípico, a nivel fenotípico o bien a través de un estudio fenotípico virtual.

Los estudios de resistencia genotípicos reflejan mutaciones de la muestra viral que se asocian con resistencias en estudios previos recogidos en grandes bases de datos[1,7,8].

Los estudios de resistencia fenotípicos realizan una valoración cuantitativa directa in vitro del nivel de susceptibilidad de la muestra viral del paciente a determinados fármacos y los valores obtenidos se comparan con los de una cepa salvaje de referencia. Lo complicado de esta técnica es determinar a partir de qué punto un fármaco deja de ser eficaz, ya que su determinación se ha realizado en estudios in vitro con el fármaco en monoterapia, y no en combinación como es la práctica clínica.

Ambas comparten ciertas limitaciones, ya que las variantes resistentes pueden no ser detectadas por la mayor parte de los ensayos genotípicos y fenotípicos hasta que constituyen el 20% de la población viral[1,7,8].

El estudio fenotípico virtual en cambio, consiste en predecir el fenotipo utilizando herramientas informáticas, en función de los resultados del genotipo. Como referencia se emplea una base de datos que contiene la información de los pacientes a los que se les ha sometido a pruebas tanto genotípicas como fenotípicas, de manera que con los resultados de un genotipo se estima la probabilidad de resistencia fenotípica. En los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos el beneficio de la aplicación del fenotipo virtual es más limitado, pues factores como la resistencia a múltiples fármacos, las resistencias cruzadas entre los distintos fármacos de una combinación y la adherencia, adquieren gran importancia y resulta más difícil extraer conclusiones contundentes que en pacientes con un primer fracaso. Las ventajas del test fenotípico virtual son la rapidez, objetividad, la fácil interpretación, la actualización de la base de datos a tiempo real y que es más económico que el fenotípico[1,7,8].

Las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TARV y no tras interrumpirlo, ya que la población viral resistente será sustituida por una sensible a las pocas semanas de retirar los fármacos[1]. Es importante interpretar el resultado de las pruebas teniendo presente la historia de los tratamientos previos, los posibles estudios de resistencias que hayan sido realizados previamente, así como la adherencia. Los estudios de resistencias son útiles para los pacientes, al permitir un mejor uso de los fármacos y tener un beneficio para la comunidad en términos de salud pública ya que una mejor utilización del TARV probablemente disminuya la aparición de resistencias potencialmente transmisibles[1].

Las resistencias a ITIANs pueden ser por disminución de la unión del fármaco a la transcriptasa inversa (TI) o bien por desplazamiento del fármaco de la cadena complementaria de ADN en formación consiguiendo proseguir con la síntesis de cadena. Un mecanismo por el cual el virus es capaz de desplazar el ITIAN es mediante la unión de un grupo fosfato al fármaco (pirofosforolisis). Los tres patrones de multiresistencia que confieren pérdida de sensibilidad a todos los ITIANs son: el complejo Q151M, complejo 69 y NAM (mutaciones asociadas a análogos de nucleósidos que causan resistencia por aumento de la pirofosforolisis). Existe una mutación denominada M184V responsable del alto nivel de resistencia a 3TC, y en parte a ABC y ddI. Esta mutación a su vez es la responsable

de una hipersensibilidad a AZT, d4T y TDF al producir una disminución de la pirofosforolisis "neutralizando" el efecto de las NAM[8]. Este fenómeno de aumento de sensibilidad a d4T producido por la mutación de resistencia a 3TC se aplica en la selección del TARV del caso clínico descrito y por este motivo, aún presentando el paciente resistencia a 3TC, según el estudio genotípico del año 1998, se mantiene d4T asociado a 3TC. Sin embargo, la presencia de la mutación M184V y NAM, no siempre garantiza un incremento en la susceptibilidad a AZT, ya que pueden coexistir otras mutaciones a ITIAN coexistiendo resistencias a 3TC y a AZT. También hay que tener en cuenta que el efecto beneficioso de la mutación M184V, se ve anulado, cuando son tres o más las mutaciones NAM producidas. En definitiva, la mutación M184V, actuará como moduladora del grado de resistencia a ITIAN, en función del número de mutaciones NAM presentes.

Con referencia a las resistencias a ITINNs, existe un tipo de mutación que confiere resistencia a todos los fármacos del grupo, como es el caso de la mutación K103N presente en nuestro paciente, o bien las mutaciones múltiples en que la presencia puntual de las mismas no confieren resistencia a todos los fármacos de la familia[8].

Las resistencias a IPs se relacionan con cambios estructurales en la hendidura que provocan una reducción en la afinidad de unión del fármaco. La presencia de dos o más mutaciones claves confieren resistencia cruzada para la mayoría de los IPs, como se da en el caso clínico descrito.

Las resistencias de aparición más reciente a los fármacos inhibidores de la fusión del virus con los CD4 (T-20) se deben a la presencia de mutaciones en la glicoproteína viral 41 (gp41) a la que se unen para impedir la fusión de la membrana viral con la célula. Se ha observado un amplio intervalo de susceptibilidad a T-20 en aislados virales de pacientes naive así como en aquellos individuos que ya han acumulado mutaciones de resistencia a T-20[9]. La comercialización de este grupo de fármacos supone una nueva vía de ataque al VIH, aunque tampoco es capaz de evadir el desarrollo de resistencias por parte del virus ya se ha demostrado que en presencia de distintas mutaciones en la gp41, la susceptibilidad del T-20 se ve reducida hasta 20 veces[9].

Monitorización farmacocinética del TARV[10]

Hasta el momento, salvo algunas excepciones como son las concentraciones séricas de toxicidad de IPs y, de eficacia y toxicidad de ITINNs, no se ha encontrado una correlación adecuada entre concentraciones séricas y efecto terapéutico, con lo que la monitorización de concentraciones séricas, se realiza en el contexto de los ensayos clínicos. En países como Francia y Holanda, la monitorización farmacocinética del TARV es parte del manejo clínico de los pacientes. Actualmente, las circunstancias en las que principalmente se utilizan son:

a) Cuando se sospecha de fallo virológico especialmente si el fallo pudiese provenir de inadecuadas concentraciones séricas de fármacos.

b) Cuando el paciente recibe una dosis no probada.

c) Para comprobar la potenciación farmacocinética de IPs con RTV, como en el caso clínico descrito al seleccionar SQV/r en el TARV.

d) Cuando hay sospecha de interacción farmacocinética.

e) Cuando el paciente experimenta una intoxicación probablemente debida a concentraciones séricas excesivamente elevadas.

f) Al comienzo o cambio de terapia.

g) En pacientes pediátricos, embarazadas y pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La monitorización farmacocinética por su capacidad para relacionar susceptibilidades virales con concentraciones plasmáticas, sería complementaria de otras medidas en la valoración de la adherencia al TARV. Por otro lado, la variabilidad tanto interindividual como intraindividual en las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales, hace que la monitorización de los mismos permita realizar el ajuste posológico individualizado. Las principales limitaciones de la monitorización son la reducida disponibilidad de las técnicas y la ausencia de aplicabilidad a todas las clases de antirretrovirales, ya que la correlación de concentración plasmática-efecto/toxicidad se da claramente en los ITINNs y en algunos IPs pero debido a su activación intracelular, no con los ITIANs.

Cambio de TARV tras fracaso terapéutico[1]

La incidencia de fracaso terapéutico, las causas del mismo y el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas han ido cambiando en los 10 años de historia del TARV. La época precoz del TARV (1996-1999) se caracterizó por la utilización generalizada de combinaciones complejas y tóxicas de ITIANs e IPs no potenciados en pacientes que con frecuencia habían recibido tratamientos subóptimos con ITIANs en monoterapia. Los estudios observacionales que analizaron la aparición de fracaso virológico en los primeros años del TARV destacan una incidencia del 20-63% en los pacientes en primer TARV. Muchos de los pacientes que actualmente padecen una infección por VIH multiresistente, como el paciente del caso clínico descrito, proceden de esa época. Desde 1999 y coincidiendo con la introducción de los ITINNs y los IPs potenciados con dosis bajas de RTV, la incidencia y características del fracaso del primer TARV han cambiado sustancialmente. Diversos estudios demuestran una menor incidencia de fracasos terapéuticos tras la introducción de los ITINNs como parte del TARV. Todo ello condujo a un cambio en el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas durante el primer fracaso virológico, es decir disminuyó la incidencia de mutaciones de resistencia frente a los ITIANs y de mutaciones en el gen de la proteasa, aumentando las mutaciones de resistencia frente a los ITINNs.

El cambio de un TARV por fracaso del mismo debe realizarse de forma precoz para evitar la acumulación de mutaciones y la elevación de la CV, facilitando la respuesta al nuevo tratamiento. La única excepción a esta recomendación es la infección por VIH multirresistente. Ante cualquier situación de fracaso virológico debe realizarse un estudio de resistencias con el fin de confeccionar el mejor régimen terapéutico para el paciente. La elección de un nuevo TARV tras un fracaso terapéutico obliga a analizar las causas que lo motivaron, especialmente la adherencia y las interacciones medicamentosas. Se deben tener en cuenta los resultados de pruebas previas de resistencias, conocer la historia farmacológica completa y las posibles toxicidades que haya presentado el paciente ante determinados fármacos antirretrovirales. Las elevaciones transitorias de la CV entre 50 y 500 copias de ARN viral (blips) no obligan a cambiar el TARV. El objetivo del cambio de TARV tras primer fracaso terapéutico es conseguir la resupresión de la CV y para ello se recomienda no retrasar el cambio, realizar una prueba de resistencias e introducir 3 fármacos activos según sus resultados. Se recomienda utilizar al menos dos nuevos fármacos antirretrovirales totalmente activos según la prueba de resistencias, y de clases farmacológicas diferentes. Estos 2 fármacos se acompañarán de otros que puede haber recibido anteriormente el paciente, pero que conserven cierto grado de actividad antiviral. En los pacientes que acumulan varias mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa y de la TI, TPV/r más T-20 más fármacos antirretrovirales reciclados, son las pautas que obtienen mejores resultados,

como se confirma en el caso clínico previamente descrito. En los casos en que resulta imposible diseñar un tratamiento con al menos 2 fármacos potencialmente eficaces es razonable aspirar a un descenso limitado de la CV que permita el mantenimiento o la mejoría inmunológica y con ello evitar la progresión clínica en espera de nuevas opciones terapéuticas.

Los principales antirretrovirales disponibles como tratamiento de segunda línea son los siguientes:

a) Emtricitabina, ITIAN útil en pacientes con virus resistentes a d4T y AZT al observarse que éstos permanecen sensibles a este fármaco.

b) Tenofovir, ITI análogo de nucleótido que se considera fármaco de "rescate" para multirresistencias de NAM por mantener actividad frente a cepas resistentes a AZT, ddI, ddC y ABC.

c) Tipranavir (TPV/r), IP no peptídico aprobado recientemente en España reservado para portadores de cepas virales resistentes a múltiples IPs por presentar una potente actividad in vitro frente a estas cepas al necesitar de 15 a 20 mutaciones en el gen de la proteasa para reducir su eficacia.

d) Enfuvirtide, inhibidor de la fusión de administración subcutánea de elección en pacientes con múltiples mutaciones de resistencia acumuladas en los que no se puede confeccionar un tratamiento óptimo con 3 fármacos.

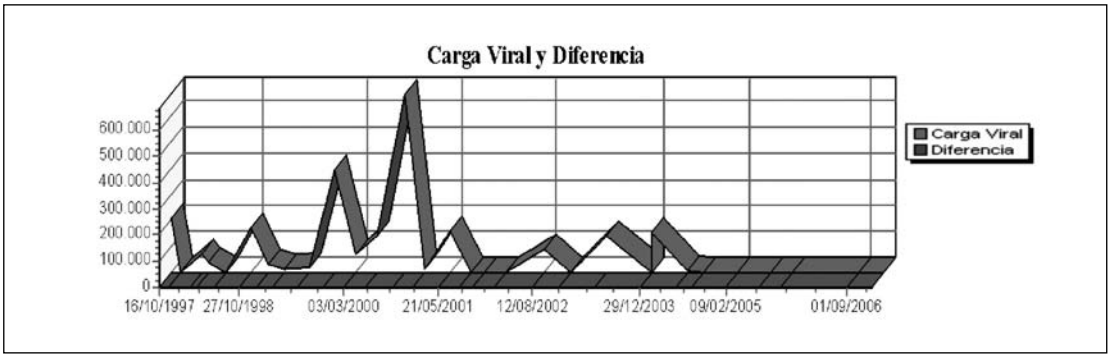
e) Dos IPs potenciados, que consiste básicamente en la combinación de LPV/r con otro IP aprovechando la pequeña dosis de RTV de la combinación para potenciar también al segundo IP, auque hasta el momento existen pocos estudios que sustenten esta combinación como pauta de rescate.

El "Mega-HAART" es la terapia combinada con cinco o más fármacos antirretrovirales que persigue la supresión completa de la replicación viral (p.ej., 2 IP potenciados + 2-3 AN ± NN) pero, salvo en estudios anecdóticos estas pautas no han demostrado beneficio clínico, son muy difíciles de cumplir y presentan una elevada toxicidad.

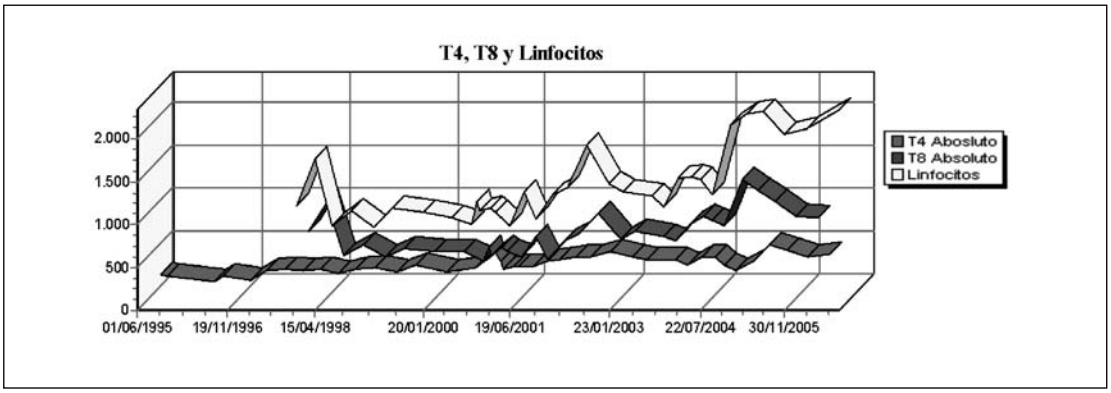
La selección de los antirretrovirales en el caso clínico descrito resultó difícil tanto en la época precoz de la enfermedad debido a la poca disponibilidad de fármacos y al desconocimiento del diseño de una terapia óptima como más adelante, por la presencia de múltiples resistencias en el virus. Actualmente, a pesar de la dificultad para seleccionar un TARV óptimo en los pacientes con resistencias múltiples, los antirretrovirales disponibles permiten obtener, en la mayoría de los casos, una CV indetectable y un nivel de CD4 aceptables.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Inicio y selección del tratamiento adecuado	Indicación de iniciar tratamiento antiretroviral y antiretrovirales seleccionados a lo largo de la historia farmacoterapéutica.	Criterios SIDA: 133 linfocitos T CD4/µL y múltiples infecciones oportunistas. Selección adecuada de antiretrovirales según arsenal terapéutico del momento y perfil de resistencias.
Profilaxis Infecciones	Revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento profiláctico frente a *Pneumocystis jiroveci* (cotrimoxazol 160/800 mg/48 h).	Revisar la continuidad del tratamiento con cotrimoxazol, en cada dispensación de antiretrovirales, según los CD4 de la última analítica realizada.
Efectividad terapia	**Control de carga viral y linfocitos T CD4:** vigilar la elevación progresiva de la carga viral y disminución significativa de los linfocitos T CD4. **Monitorización farmacocinética:** Niveles plasmáticos de IPs/r para comprobar la adecuada potenciación del IP con la pauta seleccionada. **Resistencias:** estudios genotípicos y fenotipo viral.	Recordar al paciente la importancia de la adherencia al tratamiento para obtener una efectividad terapéutica. Recomendar al prescriptor monitorización farmacocinética para ajustar, en caso necesario, la pauta de tratamiento y descartar la aparición de resistencias por concentraciones subóptimas de fármaco. Revisión de los resultados de los estudios genotípicos y fenotipo viral y concordancia con el cambio farmacoterapéutico realizado.
Adherencia al tratamiento antiretroviral	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento.	Insistir en el riesgo de aparición de resistencias con la consiguiente pérdida de arsenal terapéutico, en la discontinuación del tratamiento.
Síntoma no tratado	Síndrome de Wasting.	Control de la pérdida progresiva de peso y recomendación de medidas dietéticas para paliar la diarrea crónica.
Interacciones Fármacológicas	Revisar interacciones de relevancia clínica. Tener en cuenta que los ITINNs actúan como estimuladores del citocromo P-450 y los IPs como inhibidores.	Informar al prescriptor de las posibles interacciones al añadir fármacos que se metabolizan a nivel del citocromo P-450.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar signos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos), reaccions de hipersensibilidad (frecuentes con abacavir, rash cutáneo), alteraciones del SNC (frecuentes con efavirenz, somnolencia, insomnio, vértigo, sueños anómalos), etc.	Informar al paciente y advertir de la necesidad de comunicación al prescriptor de las reacciones adversas en caso de que sucedan.
Conservación y administración antiretrovirales	Correcta conservación/administración: antiretrovirales orales (la mayoría) y subcutáneos (enfuvirtide).	Información al paciente. Conservación: nevera/temperatura ambiente Administración: – Orales; en ayunas/junto con alimentos, no partir ni abrir cápsulas. – Subcutáneo; desinfección piel, zonas de punción e inclinación de la aguja, reacciones cutáneas en la zona de la punción (nódulos con enfuvirtide), etc.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica. IPs: inhibidores de proteasa, ITNNs: inhibidores de transcriptasa no análogos a nucleósidos, SNC: sistema nervioso central.



Gráfica 1. Evolución en el tiempo de la CV.



Gráfica 2. Evolución del estado inmunológico del paciente: linfocitos totales, linfocitos T CD8 y CD4.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. López J, Pulido F, Polo R *et al.* Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25(1):32-53.

2. Simon V, Vanderhoeven J, Hurley A *et al.* Evolving patterns of HIV-1 resistance to antiretroviral agents in newly infected individuals. AIDS. 2002; 16:1511-9.

3. Lampe FC, Johnson MA, Lipman M *et al.* Viral breakthrough after suppression with highly active antiretroviral therapy: experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/ml followed for up to 4 years. AIDS. 2003; 17:768-70.

4. Phillips AN, Miller V, Sabin C *et al.* Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. AIDS. 2001; 15:2379-84.

5. Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS *et al*. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Hipersusceptibility: a prospective cohort analysis. AIDS. 2002; 16:33-40.

6. Deeks S. Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001; 26(Suppl):25-33.

7. Hanna GJ, D'Aquila RT. Clinical use of genotypic and phenotypic Drug Resitance Testing To Monitor Antiretroviral Chemotherapy. Clin Infect Dis. 2001; 32:774-82.

8. Alberdi A, Tuset M, Martín M *et al*. Resistencias al tratamiento antiretroviral. Farm Hosp. 2004; 28(Supl 1):55-71.

9. Greemberg ML, Melby T, Sista P *et al*. Baseline and on-treatment susceptibility to Enfuvirtide seen in TORO1 and TORO2 to 24 weeks. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 10-14, 2003. Abstract141.

10. Back D, Gatti G, Fletcher C *et al*. Therapeutic drug monitoring as a tool in HIV infection: current status and future directions. AIDS. 2002; 16(Supl 1):S5-S37.

Tuberculosis en paciente VIH

María Noguerol Cal y Carolina Rodríguez Lage.
Coordinador: Luís Ortega Valín.

Complejo Asistencial de León. León.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 39 años, procedente de centro penitenciario. Fumador, ex adicto a drogas por vía parenteral, actualmente en tratamiento de deshabituación con metadona, infección por VIH diagnosticada hace 8 años, no tratada por voluntad propia. En tratamiento con olanzapina y citalopram, ingresa en urgencias refiriendo desde hace un mes astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre diaria, mal estado general y estreñimiento. Se decide su ingreso (1er ingreso) para estudio. En la exploración está consciente, orientado, bradipsíquico, mal estado general, deshidratado, exploración neurológica grosera normal, adenopatías laterocervical y supraclavicular con signos inflamatorios. Muguet oral. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación, sin masas ni megalias. Adenopatías inguinales. Mantoux: negativo. Cultivo de orina positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. bacilo de Koch (BK) en esputo. Radiografía de tórax: lesiones pulmonares de patrón reticulonodular y micronodular.

Analíticas: Creatinina 1,05 mg/dl. LDH 658 UI/l. Cloro 94 mEq/l. Sodio 128 mEq/l. Hierro 129 µg/dl. Transferrina 114 mg/dl. Ferritina 2.264 ng/ml. Proteínas totales 6,5 g/dl. Albúmina 2 g/dl. Hemograma: Hematíes $3,1 \times 10^6$/µl, Hemoglobina (Hb) 8,3 g/dl. Hematocrito (Hto%) 25, VCM 80 fl, HCM 26 pg, leucocitos $7,6 \times 10^3$/µl. Linfocitos totales 204 cls/µl. CD_4 22 cls/µl, CD_8 176 cls/µl. Carga viral: 40.000 copias/ml. Plaquetas 329.000/µl. VSG 91 mm. Se realiza una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de adenopatía cervical.

Tras la obtención de los resultados se le diagnostica de infección VIH C3, sospecha de tuberculosis (TBC) miliar y muguet oral.

Se decide aislamiento respiratorio y tratamiento farmacológico (a la espera de confirmación de TBC) antirretroviral (TAR) y profiláctico de *Pneumocystis carinii* con trimetoprim+sulfametoxazol (tabla 1, ingreso 1º).

A los dos días del ingreso, los resultados de PAAF confirman la sospecha de linfadenitis cervical tuberculosa con lesiones pulmonares, iniciándose tratamiento tuberculostático, preven-

ción de la toxicidad con piridoxina, y aumento de dosis de efavirenz (EFV) (tabla 1, **1er ingreso**).

El paciente es dado de alta ocho días más tarde tras presentar mejoría de su cuadro general. Aunque no se le dispensa medicación antirretroviral por ser competencia del centro penitenciario, el paciente recibe atención farmacéutica al alta sobre estos fármacos.

Trascurridos dos días tras el alta, el paciente reingresa **(2º ingreso)** por ictericia y astenia con presencia de bradipsiquia, ictericia cutáneo-mucosa y semiología de encefalopatía hepática.

Analítica: GOT: 179 UI/l, GPT: 140 UI/l, GGT: 233 UI/l, Bilirrubina total directa: 5,9 mg/dl. ALP: 490 U/l, índice de ictericia: 4U. Las pruebas de identificación genómica (PCR) de *Mycobacterium tuberculosis* y cultivo de orina fueron positivos para BK, confirmándose TBC. Se le diagnostica de toxicidad hepática secundaria a tratamiento con R, por lo que se decide la retirada y reajuste del tratamiento tuberculostático con etambutol (tabla 1, **2º ingreso**)

El paciente revierte rápidamente la semiológica de encefalopatía hepática, experimentando una mejoría clínica y analítica por lo que se decide el alta tras seis días de ingreso. El tratamiento al alta sin cambios.

Pasados dos meses el paciente reingresa **(3er ingreso)** presentando sensación de mareo al levantarse y al caminar. Presenta astenia intensa, palidez cutáneo-mucosa, está desnutrido, bien hidratado. Hemograma: Hematíes 800.000/µl, Hb 3,3 g/dl, Hto% 9,1, VCM 108,7 fl. Rx tórax: disminución del patrón intersticial bilateral previo. Linfocitos totales: 292 cls/µl, CD_4 73 cls/µl, CD_8: 184 cls/µl y CV <50 copias/ml.

Se diagnostica toxicidad hematológica atribuible a zidovudina (AZT), que se sustituye por estavudina (d4T). La dosis de EFV se reduce a 600 mg cada 24 h (tabla 1, **3er ingreso**). Tras administrar cuatro concentrados de hematíes, aumenta la hemoglobina a 8,9 g/dl por lo que se decide el alta tras dos días de ingreso.

Tras diecinueve días el paciente reingresa **(4º ingreso)** por un cuadro de bradipsiquia, desorientación temporoespacial, astenia, anorexia, caquexia, mareos y debilidad en extremidades inferiores que le impiden caminar.

Se le realizan TAC craneal: atrofia córtico-subcortical con aumento de tamaño de los ventrículos; RMN: hallazgos similares, alteración difusa de la sustancia blanca periventricular que podría corresponder a desmielinización inducida por virus, lo que conduce a un diagnóstico de Síndrome demencia-SIDA.

Durante el ingreso hay disminución de la natremia (de 127 a 116), con sospecha de hiponatremia dilucional. Se pauta restricción hídrica, dieta adecuada (20 kcal/kg) rica en sal, con mejoría analítica (Na: 132) y clínica (orientación, conciencia y apetito) y acetato de megestrol como estimulante del apetito (tabla 1, **4º ingreso**).

		1ER INGRESO DÍA 1 – DIA 8		2º INGRESO DÍA 10 – DIA 16		3ER INGRESO DÍA 90 – DIA 92	
		FECHA INICIO	FECHA FIN	FECHA INICIO	FECHA FIN	FECHA INICIO	FECHA FIN
FÁRMACOS	RIFAMPICINA (600 mg/24 h)	DÍA 3			DÍA 13		
	ISONIAZIDA (300 mg/24 h)	DÍA 3					
	PIRAZINAMIDA (500 mg/8 h)	DÍA 3					
	ETAMBUTOL (400 mg/8 h)			DÍA 13			
	PIRIDOXINA (300 mg, Martes y Jueves)	DÍA 3					
	FLUCONAZOL (200 mg/dia)	DÍA 1			DÍA 15		
	TRIMETOPRIM+SULFAMETOXAZOL (160/800 mg lunes, miércoles y viernes)	DÍA 1					
	OLANZAPINA (10 mg/24 h)	—					
	CITALOPRAM (40 mg/dia)	—					
	METADONA	—					
	ZIDOVUDINA (300 mg/12 h)	DÍA 1					DÍA 91
	LAMIVUDINA (150 mg/12 h)	DÍA 1					
	EFAVIRENZ (600 mg/24 h)	DÍA 1 (600 mg) DÍA 3 (800 mg)				DÍA 91 (600 mg)	
	ESTAVUDINA (30 mg/12 h)					DÍA 91	
	MEGESTROL (160 mg/24 h)						

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente *(continúa en la página siguiente).*

		4º INGRESO DÍA 111 – DÍA 129		OBSERVACIONES
		FECHA INICIO	FECHA FIN	
FÁRMACOS	RIFAMPICINA (600 mg/24 h)			Retirada en el 2º ingreso por toxicidad hepática
	ISONIAZIDA (300 mg/24 h)			
	PIRAZINAMIDA (500 mg/8 h)			
	ETAMBUTOL (400 mg/8 h)			Sustitución de rifampicina por etambutol
	PIRIDOXINA (300 mg, Martes y Jueves)			
	FLUCONAZOL (200 mg/dia)			
	TRIMETOPRIM+SULFAMETOXAZOL (160/800 mg lunes, miércoles y viernes)			
	OLANZAPINA (10 mg/24 h)			
	CITALOPRAM (40 mg/dia)			
	METADONA			
	ZIDOVUDINA (300 mg/12 h)			Retirada en el 3er ingreso por toxicidad hematológica
	LAMIVUDINA (150 mg/12 h)			
	EFAVIRENZ (600 mg/24 h)			Aumento de dosis a 800 mg mientras uso concomitante con rifampicina
	ESTAVUDINA (30 mg/12 h)			Sustitución de zidovudina por estavudina
	MEGESTROL (160 mg/24 h)	DÍA 113		

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente *(continuación)*.

2. DISCUSIÓN

La TBC se encuentra entre las causas más comunes de morbi-mortalidad en pacientes VIH. Ambas enfermedades forman una combinación letal de modo que cada una acelera la progresión de la otra. La TBC es una de las enfermedades oportunistas indicativas de SIDA más frecuentes, diagnosticándose en el 28,2% de los casos SIDA en España[3].

La clínica de la TBC en pacientes con VIH suele ser poco específica ya que el grado de inmunodepresión condiciona la presentación clínica y el riesgo de desarrollar TBC activa. En pacientes VIH con cifras normales de linfocitos CD_4 (600-1200 cls/µl), la TBC es mayoritariamente pulmonar. Sin embargo en pacientes VIH muy inmunodeprimidos (CD_4<200 cls/µl) son frecuentes las formas extrapulmonares. En estos pacientes el riesgo de TBC activa es 20 veces superior a los no infectados por el VIH y el predominio de formas extrapulmonares dificulta el diagnóstico[3,4].

El test tuberculínico (TST) en pacientes VIH resulta negativo en el 75% de los casos. El estudio microbiológico y la radiografía de tórax son las pruebas de mayor utilidad diagnóstica[3]. Ante la detección de adenopatías periféricas, como en nuestro paciente, una de las pruebas más fiables es la punción aspiración con aguja fina (PAAF). En caso de sospecha de TBC, las pruebas de identificación genómica (PCR) tienen una alta sensibilidad para la confirmación.

Los pacientes VIH pueden presentar circunstancias que complican su tratamiento. En nuestro caso encontramos, entre otras, trastornos de personalidad, bajo nivel sociocultural, deshabituación de drogas, privación de libertad y falta de adherencia. Por ello, el abordaje del tratamiento de la TBC en este paciente va más allá de la simple prescripción de fármacos[3].

El tratamiento antituberculoso debe ser iniciado en los pacientes VIH de forma empírica cuando en cualquier muestra se identifique la presencia de bacilos ácido alcohol resistente (BAAR), o si hay síndrome febril prolongado descartando otras causas[7], y es básicamente el mismo que en los no VIH: una terapia intensiva (3 ó 4 fármacos), seguida de una terapia de consolidación (2 fármacos), mantenida generalmente durante 9 meses[7] (tabla 2).

	TERAPIA INTENSIVA (2 MESES)	TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN (4-7 MESES MÁS)
Terapia con rifampicina	R 10 mg/kg/24 h (max. 600 mg) + H 5 mg/kg/24 h (max. 300 mg) + Z 30 mg/kg/24 h +/– E 15-25 mg/kg/24 h o S 0,75-1g/24 h	R 600 mg/24 h + H 300 mg/24 h
R: Rifampicina, H: Isoniazida, Z: Pirazinamida, E: Etambutol, S:Estreptomicina. Las terapias que no incluyan H o R obligan a prolongar el tratamiento 18 meses. (*0,75 mg en mayores de 50 años, o si menos de 50 kg de peso)		

Tabla 2. Esquemas terapéuticos habituales de los principales fármacos antituberculosos.

Nuestro paciente inicia tratamiento con RHZ + piridoxina. El incremento de la dosis de EFV es debido a que la R es un potente inductor del citocromo P450. Puesto que tanto los inhibidores de la proteasa (IPs) como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINNs) se metabolizan por esta vía, sus concentraciones plasmáticas generalmente disminuyen al administrarse conjuntamente con R, con el consiguiente riesgo de presentar valores subterapéuticos e inducir la aparición de resistencias[7]. La R reduce el área bajo la curva de EFV en un 25-30% y la C_{max} en un 20%, sin modificar éste los valores de R. Por ello, en estos casos se recomienda ajustar la do-

sis de EFV a 800 mg/24 h aunque esta actitud está cuestionada. El uso alternativo de rifabutina (ventajosa por su perfil de interacciones potencialmente menor) presenta inconvenientes (menor experiencia, falta de estudios clínicos que avalen esta recomendación, peor tolerancia y mayor coste). Además, no está disponible en preparados de combinación, lo que aumenta el número de unidades galénicas y el riesgo de abandono selectivo de fármacos[6,7]. Por todo ello la opción elegida parece la idónea.

Nuestro paciente presentó un cuadro de toxicidad hepática secundaria a la R, que provocó un reajuste del tratamiento, eligiéndose el esquema HZE, concordante con las recomendaciones vigentes[3] (tabla 3).

FÁRMACO NO UTILIZABLE	FASE INTENSIVA	FASE DE MANTENIMIENTO
H	2 meses RZE	10 meses RE
R	2 meses HZE	10 meses HE
Z	2 meses RHE	7 meses RH
H: Isoniazida; R: Rifampicina; Z: Pirazinamida; E: Etambutol		

Tabla 3. Pautas de tratamiento alternativas en TBC en casos de intolerancia, toxicidad o resistencias.

El nuevo esquema resolvió el cuadro hepático y redujo el potencial de interacciones, pero aumentó el número de comprimidos y la duración del tratamiento, lo que complica la adherencia al mismo. Teniendo en cuenta los antecedentes del paciente, se hace muy conveniente la colaboración estrecha con el entorno social y profesional para planificar el tratamiento.

Al suspender la R, la dosis de EFV podría haberse reajustado a 600 mg/24 h. Una mayor accesibilidad al tratamiento completo del paciente hubiese facilitado la atención farmacéutica, evitándose una sobredosificación.

La OMS sugiere que los pacientes que presenten linfocitos CD_4 por encima de 350 cls/µl en el momento del diagnóstico de TBC podrán esperar a completar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar TAR. Si la cifra de linfocitos CD_4 está entre 200 y 350 cls/µl podrán comenzar TAR tras completar los 2 primeros meses con tuberculostáticos. En pacientes severamente inmunodeprimidos (CD_4 <200 cls/µl) el TAR se implantará lo antes posible, dejando pasar 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento antituberculoso para comprobar su tolerancia[4].

La severa inmunodepresión de nuestro paciente (CD4: 22 cls/µl) indica inicio precoz del TAR. Existe controversia sobre el inicio simultáneo de ambos tratamientos, ya que se dificulta el entendimiento de las diferentes pautas y aumenta la aparición de toxicidades, especialmente hepáticas, como así ocurrió. También puede desencadenarse un síndrome de reconstitución inmune, cuyas manifestaciones pueden ser sutiles (fiebre y adenomegalias), o graves (insuficiencia respiratoria, deterioro neurológico). Una mayor implicación del farmacéutico en la terapéutica podría haber servido para recomendar un retraso razonable en el inicio del TAR con objeto de evaluar la tolerancia y la adherencia al tratamiento antituberculoso. Ello habría permitido no solo atribuir con certeza la hepatotoxicidad a la R, sino diseñar un TAR sin los condicionantes de su presencia.

El esquema de TAR en pacientes con TBC se encuentra severamente restringido debido a la interacción de las rifamicinas con la mayoría de los antirretrovirales. Las recomendaciones incluyen dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un no análo-

go, de los cuales EFV tiene mayor experiencia en el uso combinado con R[3].

En nuestro caso el tratamiento consistió en: AZT+ 3TC + EFV, por lo que la opción inicial parece la más adecuada . La aparición de toxicidad hematológica, atribuible a AZT, obligó a nuevo ingreso y sustitución de AZT por estavudina.

En nuestro paciente encontramos varios problemas añadidos al VIH y a la TBC que complican el tratamiento:

Comorbolidades secundarias

Aunque la drogadicción activa contraindica el uso del TAR por ser motivo frecuente de falta de cumplimiento y fracaso, el tratamiento sustitutivo con metadona (como en nuestro caso) no es inconveniente. Sin embargo, hay que valorar la interacción entre metadona y fármacos como la R y el EFV (ambos presentes en nuestro caso), que inducen la actividad del citocromo P450, disminuyendo las concentraciones de metadona y pudiendo desencadenar un síndrome de abstinencia. Este efecto inductor también se ha descrito con los IP. En general las necesidades de metadona aumentan alrededor de un 20%, entre los días 8 y 12. Una recomendación práctica sería el control semanal del paciente y facilitarle indicaciones escritas para que los responsables del Programa de Mantenimiento con metadona le ajustasen la dosis en el periodo subsiguiente si fuera necesario[5]. Esta estrategia no se llevó a cabo por la carencia de comunicación con los responsables del programa. El paciente continuó con la pauta habitual del centro penitenciario, sin haber considerado la adherencia o la aparición de síndrome de abstinencia.

Trastornos y situación psicosocial

Los trastornos psicológicos son frecuentes entre la población VIH positiva. Diversos estados anímicos (pensamientos distorsionados, trastornos del estado del ánimo), guardan más relación con el procesamiento de la información, que con la situación inmunológica[5].

En este caso debería haberse prestado mayor importancia al estado psicológico del paciente, considerando sus antecedentes: paciente recluso (suelen infravalorar su estado de salud priorizando el concepto de libertad), decisión voluntaria de no tratarse, tratamiento psiquiátrico y experiencias negativas con los tratamientos instaurados. Todo esto puede generar desconfianza hacia el equipo y rechazo al tratamiento. El farmacéutico podría haber intentado reforzar los vínculos con el paciente mediante una aproximación más asertiva. En estos casos la capacidad y voluntad de coordinación de los equipos de sanidad penitenciaria, con los de atención especializada, juegan un papel sumamente importante, por ello el farmacéutico de hospital debería buscar vínculos con los responsables de este ámbito.

En el 4º ingreso fue diagnosticado de complejo Demencia-SIDA o encefalopatía por VIH (CSD), de mal pronóstico (50-75% mueren en el término de 6-12 meses) y frecuente en etapas tardías, severa inmunodepresión y presencia de otras infecciones oportunistas, como ocurre en nuestro paciente. Este cuadro puede mejorar tras la administración del TAR y se recomienda incluir al menos dos fármacos con buena penetración en LCR, como AZT o EFV (ya pautados en nuestro caso antes de diagnóstico CSD). Además, es aconsejable un abordaje del tratamiento sintomático que suele incluir neurolépticos con un efecto beneficioso, aunque leve[5].

Adherencia al tratamiento

En nuestro paciente se reúnen múltiples factores que complican la adherencia al tratamiento. Al notable impacto que supone el tratamiento de la coinfección, se suma el escaso nivel de conocimientos sobre la importancia de la terapia, la presencia de efectos adversos y el deterioro cognitivo. Si en situaciones normales es difícil reali-

zar tratamientos tan complejos, esto se complica en el caso de las prisiones, en las que aparecen otros elementos, como la coacción por otros internos, utilización de la medicación como dinero alternativo, otras preocupaciones más inmediatas que el tratamiento, sentimientos de ansiedad o desesperación, movilidad interpenitenciaria, etc.[10]

No obstante, un aspecto positivo que caracteriza la atención sanitaria en las prisiones es la accesibilidad. Así, para mejorar la adherencia en prisiones se dispone de distintas herramientas como la implementación de programas de tratamientos directamente observados (TDO)[5,10]. Esta opción está muy cuestionada en el TAR, pero en el caso de nuestro paciente podría tener una aportación positiva. Sus antecedentes reflejaban su negativa a iniciar el tratamiento antirretroviral, por lo que podía predecirse una mala adherencia al TAR y al tratamiento antituberculoso; con el TDO reduciríamos la probabilidad de ocultar abandonos y mejoraría el cumplimiento de las pautas. El tratamiento con metadona es un elemento a favor en la factibilidad de esta estrategia. La escasa coordinación entre niveles puede considerarse de nuevo una de las causas de no haber intentado esta estrategia. Con objeto de descubrir los motivos que se encontraban en su decisión inicial de rechazar la terapia se realizó una entrevista abierta, concluyéndose que se basaba en una falta de información, apoyo y motivación. Por ello se le explicó detallada y reiteradamente la información necesaria para restablecer la confianza en el tratamiento y en el sistema sanitario, haciendo énfasis en los principios en que está basado y los riesgos de un tratamiento irregular. Igualmente se le ofertó la posibilidad de consultar con el farmacéutico cuantas dudas le pudieran surgir sobre su tratamiento, insistiendo en la importancia de ponerse en contacto con nosotros antes de tomar cualquier decisión unilateral respecto a la terapia.

Malnutrición

El deterioro inmunológico y las enfermedades oportunistas pueden generar alteraciones metabólicas y comportamientos alimenticios que desencadenan malnutrición[1], situación asociada (probablemente por su papel en la regulación de la respuesta inmune) con menor supervivencia, mayor incidencia de enfermedades oportunistas y disminución de la calidad de vida. Aunque el uso generalizado de las terapias altamente efectivas mejoró la perspectiva en este sentido, la desnutrición continúa siendo un problema de gran trascendencia. A ella se suman las alteraciones metabólicas y gastrointestinales secundarias al TAR por lo que son obligadas las intervenciones nutricionales individualizadas, recomendaciones dietéticas y educación alimentaría desde la primera consulta.

La OMS recomienda un aumento de la ingesta de un 20-30% en presencia de infecciones asociadas a VIH durante la fase sintomática, para mantener el peso corporal. Nuestro paciente presenta elevado riesgo de alteración nutricional por su situación clínica e inmunológica, y tanto la medicación para la TBC como para VIH provocan alteraciones digestivas que complican el cuadro. En él, la intervención nutricional se realizó de manera tardía, varios meses después de un cuadro de anorexia y pérdida de peso. Se prescribió además acetato de megestrol, progestágeno sintético, estimulante del apetito que logra un aumento significativo de peso en pacientes con caquexia relacionada con cáncer o SIDA. No obstante sus reacciones adversas (disminución de la libido, hiperglucemia, tromboflebitis, alopecia, diarrea, etc.), limitan su uso a cortos periodos y estricto control médico. Desde el servicio de farmacia se le proporcionaron consejos sobre hábitos dietéticos para paliar la anorexia y la saciedad precoz que refería. Así, se le aconsejó comer a menudo y en pequeñas cantidades, escoger alimentos con alta densidad caló-

rica y de consumo inmediato, y evitar comidas hipocalóricas y voluminosas. Se insistió además en la trascendencia del cumplimiento de la dieta para corregir su mal estado nutricional, retrasar el deterioro físico, mejorar la función inmune, minimizar los trastornos gastrointestinales y los efectos adversos, así como mejorar su calidad de vida[1].

El abordaje integral del paciente es imprescindible si se pretende conseguir el éxito de la terapia (tabla 4). No sólo deben tenerse en cuenta los planteamientos farmacológicos, sino también los nutricionales y psico-sociales. En este escenario, es necesaria la presencia activa del farmacéutico, dentro del equipo multidisciplinar, facilitando, además de sus conocimientos técnicos específicos, la coordinación entre niveles asistenciales y la actitud responsable del paciente.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento antituberculoso	Valorar comorbilidades y situación psicosocial del paciente.	Aconsejar tratamiento empírico, con vigilancia de tolerancia y cumplimiento.
Selección del tratamiento antirretroviral	Analizar la adaptación del esquema a las peculiaridades del paciente. Evaluar la idoneidad en el momento de iniciar el tratamiento. Valorar comorbilidades y antecedentes de actitud ante la enfermedad.	Aconsejar demorar el inicio del tratamiento antirretroviral hasta valorar adherencia al tratamiento tuberculostático. Asesorar sobre el tratamiento y controlar la adherencia al alta.
Interacciones	Analizar las distintas interacciones que puedan presentarse cuando se administran conjuntamente fármacos antirretrovirales, tuberculostáticos y metadona (rifampicina inductor enzimático con EFV y metadona).	Informar al médico prescriptor sobre los ajustes de dosis necesarios para un óptimo tratamiento (EFV y metadona). Informar a los responsables del Programa de Mantenimiento con metadona de la situación atual para valorar un reajuste de dosis de la misma.
Reacciones adversas	Analizar toxicidad secundaria a tratamiento (R, AZT). Valorar la posible aparición de un síndrome de abstinencia a opiáceos.	Recomendar la retirada de fármacos causantes de toxicidad e informar sobre las diferentes alternativas. Registrar y notificar las RAM. Informar y prevenir ante la aparición del síndrome de abstinencia.
Trastornos y situación psicosocial	Evaluar los trastornos psicológicos más frecuentes en pacientes reclusos VIH positivos. Analizar el estado psicosocial de nuestro paciente considerando sus antecedentes.	Reforzar los vínculos con el paciente mediante una aproximación más asertiva. Establecer la comunicación entre equipos de sanidad penitenciaria y atención especializada. Abordar el tratamiento, valorando sus necesidades (penetración en líquido cefalorraquídeo y tratamiento neuroléptico).

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Adherencia al tratamiento	Valorar factores que complican la adherencia al tratamiento: • Coinfección • Deterioro cognitivo • Rechazo inicial de terapia • RAM • Paciente recluso	Realizar una entrevista abierta con el paciente con objetivo descubrir los motivos que le condujeron a rechazar la terapia en un primer momento. Explicar detalladamente la terapia, enfatizando en los principios en que está basada y los riesgos de un tratamiento irregular. Considerar implementación de TDO. Apoyar y motivar al paciente con el fin de establecer un mayor grado de confianza en el tratamiento. Colaborar con Medicina Interna en el control de cumplimiento terapéutico al alta.
Malnutrición	Analizar estado nutricional, comportamientos alimenticios y alteraciones metabólicas.	Valorar el grado de desnutrición de nuestro paciente y alteraciones metabólicas que repercutan en su estado general. Realizar recomendaciones dietéticas y educacionales individualizadas. Valorar tratamiento con estimulantes del apetito (acetato de megestrol).

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continuación)*.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Polo R, Gómez-Candela C, Miralles C, *et al*. Recomendaciones de SPNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA sobre nutrición en el paciente con infección VIH. Septiembre 2006. Disponible en: *http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_RecomendacionesNutricionVIHSep_2006.pdf* [consultado en marzo de 2007].

2. Aldeguer JL, Iribarren JA, Labarga P *et al*. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Disponible en: *http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_Recomendaciones_TAR_GESIDA-PNS_Webver1.pdf* [consultado: marzo de 2007].

3. Kindelán JM, Natera C. Tuberculosis en grupos de riesgo. Inf Ter Sist Nac Salud. 2006; 30:3-10.

4. Alasdair R, Scano F, Getahun H *et al*. Review: Towards universal access to HIV prevention, treatment, care, and support: the role of tuberculosis/HIV collaboration. Lancet Infect Dis. 2006; 6:483-95.

5. Kindelán JM *et al*. Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con problemática psico-social. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002; 20(2):19-28.

6. Berenguer J, Laguna F, Aldeguer JL *et al*. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH. Recomendaciones GESIDA/Plan Nacional sobre SIDA. Enfer Infecc Microbiol Clin. 2004; 22(3):160-176.

7. Podzamczer D, Arribas R, Mallolas J *et al*. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmudeficiencia humana, en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Enf Infecc Microb Clin. 2001; 19:376-92.

8. Polo R, Sanz J, Cánoves D *et al*. Recomendaciones del PNS sobre el manejo de los trastornos relacionados con la infección VIH. Mayo 2002. Disponible en: *http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/TrastornosVIH.pdf* [consultado: marzo de 2007].

9. Escobar I, Knobel H, Polo R,*et al*. Recomendaciones GESIDA/SEFH/SPNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral año 2004. Disponible en: *http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/RECOADH julio04Definitivo2.pdf* [consultado: marzo de 2007].

10. Bone A *et al*. Tuberculosis control in prisons. A manual for programme managers. Disponible en: *http://www.who.int/docstore/gtb/publications/prisonsNTP/index.html* [consultado: marzo de 2007].

Tratamiento antirretroviral en infarto agudo de miocardio

María Fernández-Pacheco García-Valdecasas y Beatriz Bermejo Lorero.
Coordinadora: Rosario Santolaya Perrín.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer 40 años con infección VIH, diagnosticada hace 17 años. Inició tratamiento antirretroviral (TAR) 4 años después. Fumadora 7 cigarrillos/día, no bebedora habitual, ADVP durante 9 años. Hiperlipidemia secundaria a TAR. Hepatitis crónica (fibrosis Grado 3). Infección por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 3 que fue tratada hace 3 años y se obtuvo respuesta viral sostenida.

1 años después acude a Urgencias por un cuadro de 16 horas de evolución, con dolor en tórax e irradiado a miembro superior izquierdo acompañado de síntomas vegetativos, inicialmente lo relaciona con efectos secundarios de su medicación habitual pero al final acude a urgencias a las 3 horas. En ECG se objetiva elevación segmento ST en cara inferior y descenso en cara anterior, troponina inicial de 4,38 ng/ml.

Se diagnostica síndrome coronario agudo (SCA) tipo infarto agudo de miocardio (IAM) no Q de localización inferior. Enfermedad de 2 vasos, coronaria derecha y circunfleja 100%. Función sistólica global conservada.

Los diagnósticos secundarios del paciente fueron los siguientes: dislipemia, infección por VIH, hepatitis crónica activa por VHC e infección respiratoria de vías respiratorias altas.

Durante este ingreso se realiza una coronariografía, en la que se evidenció la presencia de enfermedad oclusiva de coronaria derecha y circunfleja, con ecocardiograma de esfuerzo negativo. El tratamiento recibido fue: anticoagulantes, antiagregantes y ß-bloqueantes. Asimismo, se inició tratamiento con hipolipemiantes (gemfibrozilo y atorvastatina) y se mantuvo el tratamiento antirretroviral.

Presentó fiebre 39 °C, tos y expectoración verdosa, se sacaron 2 hemocultivos que fueron negativos, y en la radiografía de tórax no aparecían infiltrados. Se inició tratamiento empírico con amoxicilina–clavulánico (tabla 1).

Medicación prescrita al alta: TAR preingreso y AAS 150 mg/24 horas, atenolol 50 mg cada 24 h, pravastatina 40 mg/24 h, nitroglicerina si dolor precordial y amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8 h hasta completar 10 días de tratamiento.

Desde que inició tratamiento antirretroviral hace 15 años, la paciente ha recibido múltiples tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) que fueron modificados por toxicidades múltiples (hematológica con zidovudina y dermatológica con nevirapina) y mal control virológico. Hace 7 años se decidió realizar una interrupción programada de tratamiento (IPT) con el consiguiente descenso de CD4 y repunte virológico progresivo (aumento de la carga viral). 8 meses más tarde (CD4 =359 células/mm^3 y CV >500.000 copias) se reinicia TARGA con estavudina, abacavir y efavirenz, logrando por primera vez carga viral indetectable. El último escalón de TAR se inició 2 años después, fecha en la que se sustituye estavudina por tenofovir por el desarrollo progresivo de lipodistrofia. Por otro lado, la paciente presentaba antes de este último episodio hipertrigliceridemia (511mg/dl), probablemente secundaria al tratamiento antirretroviral, que se trató con gemfibrozilo durante 14 meses y se suspendió por toxicidad hepática. En ese momento los niveles de triglicéridos eran de 224 mg/dl. En la actualidad se mantiene con abacavir, tenofovir y efavirenz (tabla 2).

TRATAMIENTO	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8
Clexane 40 mg/24 h vía subcutánea (sc.)	X	X	X	X	X			
Tromalit 150 mg/24 h vía oral (vo.)	X	X	X	X	X	X	X	X
Metoprolol 50 mg/24 h vo.	X	X	X	X	X			
Ziagen 600 mg/12 h vo.	X	X	X	X	X	X	X	X
Sustiva 600 mg/noche vo.	X	X	X	X	X	X	X	X
Viread 300 mg/24 h vo.	X	X	X	X	X	X	X	X
Noctamid 1mg/noche vo.	X	X	X	X	X	X	X	X
Diazepam 5 mg/12 h vo.					X	X	X	X
Trialmin 600 mg/24 h vo.	X	X	X	X	X	X	X	X
Atorvastatina 20 mg/noche vo.					X	X		
Pravastatina 40 mg/noche vo.							X	X
Augmentine 1g/8 h vía intravenosa (iv.)					X	X	X	X
Paracetamol 500 mg/8 h vo.						X	X	X
Atenolol 25 mg/12 h vo.					X	X		
Atenolol 25 mg/24 h vo.							X	X

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica durante el ingreso 2005.

FECHA	5/2001	3/2002	9/2002	5/2003	1/2005
TARGA	Estavudina Abacavir Efavirenz		Tenofovir Abacavir Efavirenz		
CD4	359	1.036	1.350	1.550	1.178
CV	>500.000 copias	Indectable	Indetectable	Indetectable	Indetectable
HIPOLIPEMIANTES		Gemfibrozilo	Gemfibrozilo	Gemfibrozilo	
TRIGLICÉRIDOS	406	511	394	224	364
COLESTEROL	184	190	205	162	211
TRANSAMINASAS (GOT/GPT/GGT)	41/41/111	89//76/370	70/84/194	57/77/73	22/19/31

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica y evolución clínica.

2. DISCUSIÓN

En esta paciente, se reinicia tratamiento, tras una IPT, con efavirenz, abacavir y estavudina. Actualmente, las IPT no se recomiendan como forma de autoinmunización (Nivel B de evidencia), ni como estrategia de rescate (Nivel A de evidencia). Sólo podrían considerarse estas IPT en pacientes que no estuvieran dispuestos a tomarse la medicación de manera indefinida, en el caso que sus CD4 estuvieran por encima de 500 células/ml y cuyo nadir (valor más bajo tenido) de CD4 estuviera por encima de 200 células/ml; y además estuvieran dispuestos a poner barreras para evitar riesgos de transmisión[4]. En este caso, hay que tener en cuenta que la interrupción se realizó por múltiples toxicidades (hematológica con zidovudina y dermatológica con nevirapina), y falta de control virológico, y en un momento en que existía incertidumbre sobre el beneficio de esta estrategia y tras una discusión con la paciente en la que autoriza la suspensión.

Se decide reiniciar tratamiento con efavirenz, estavudina y abacavir. Los criterios para decidir el regimen antirretroviral en un paciente tratado tras varios fracasos virológicos deben basarse en un estudio de resistencias (Nivel de evidencia B), sin embargo en esta paciente no era posible realizarlo porque las pruebas de resistencia se deben hacer durante el tratamiento. Por tanto, la selección del tratamiento se guió por la historia farmacoterapéutica. No había recibido con anterioridad efavirenz y la posibilidad de resistencia cruzada con nevirapina que recibió anteriormente era poco probable puesto que se interrumpió el tratamiento por toxicidad dermatológica al mes de iniciarlo. Otra posibilidad hubiera sido prescribir una TARGA que incluyera un inhibidor de la proteasa (IP), pero la paciente había recibido tratamientos con varios IP con mala tolerancia y falta de control virológico. En cuanto a los análogos de nucleósidos, la paciente había recibido todos los disponibles en ese momento salvo abacavir que se incluye en el régimen. Otros aspectos a tener en cuenta en la selección del TAR son la hepatopatía que presenta y el riesgo cardiovascular.

La toxicidad hepática ha sido descrita con las tres familias de antirretrovirales (AR) aunque

su incidencia y mecanismo patogénico puede ser diferente según los fármacos. En el momento actual no existe evidencia para contraindicar ninguno de los AR en uso en pacientes coinfectados por VIH y VHC o VHB (Nivel B de evidencia). Sin embargo en estos pacientes se debe priorizar el uso de AR con menor potencial de hepatotoxicidad. Dentro de los nucleósidos zidovudina, didanosina y estavudina son los que más frecuentemente se asocian a toxicidad hepática. Nevirapina dentro de los no nucleósidos y ritonavir dentro de los IP, son los de mayor riesgo. En este caso la paciente recibe estavudina porque se prioriza la posibilidad de resistencias a lamivudina, frente al criterio de hepatotoxicidad.

La recomendación del tratamiento de las dislipemias en pacientes por el VIH, depende del nivel de triglicéridos. Si los triglicéridos son <500 mg/dl, la pauta de tratamiento la guiará el nivel de LDL-colesterol. Si los triglicéridos son mayores de 500 mg/dl, se debe tratar la hipertrigliceridemia, independientemente del nivel de LDL-colesterol. El tratamiento debe ir encaminado a prevenir la enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave. En primer lugar se deben intentar medidas generales: dieta, ejercicio físico, abstinencia de tabaco y valoración individualizada de la sustitución de IP (por atazanavir, no análogos de nucleósidos o abacavir) y/o de la estavudina por tenofovir o abacavir. En el caso de que estas medidas no sean eficaces, el tratamiento farmacológico consiste en fibratos si hay hipertrigliceridemia aislada o con elevación moderada de LDL-colesterol (si hipertrigliceridemia aislada y refractaria puede añadirse ácidos grasos omega-3). Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) se utilizan si hay elevación aislada de LDL-colesterol (si hipercolesterolemia intensa y refractaria se puede valorar la adición de ezetimibab). En este caso se inicia tratamiento con gemfibrozilo y posteriormente se cambia estavudina por tenofovir. Se consigue normalizar los triglicéridos y se suspende gemfibrozilo para evitar un factor de riesgo adicional de hepatotoxicidad. Al suspender gemfibrozilo las transaminasas disminuyen, si bien este hecho hay que interpretarlo teniendo en cuenta que la paciente fue tratada del virus de la hepatitis C y consiguió erradicación viral. Antes del ingreso por infarto, la paciente presentaba niveles de triglicéridos de 332 mg/dl y colesterol de 247 mg/dl. Durante el ingreso la paciente es tratada de su cuadro agudo y se inicia tratamiento con fibratos y atorvastatina. La coadministración de ambos fármacos tiene el riesgo incrementado de toxicidad cardiovascular. Antes del alta, y por intervención farmacéutica se sustituye atorvastatina por pravastatina que no interacciona con efavirenz[2,3,4].

Las intervenciones farmacoterapéuticas que pueden ser realizadas son: sobre el modo adecuado de cómo tomar la medicación, sobre cómo prevenir posibles reacciones adversas de los medicamentos (RAM) y sobre las posibles interacciones (tabla 3).

El farmacéutico explicará al paciente en la primera dispensación cómo debe tomar la medicación. En nuestro caso le explicamos cómo tomar el tratamiento (tenofovir, abacavir y efavirenz): el tenofovir se toma mejor acompañado de comidas, con el desayuno, el abacavir se toma un comprimido por la mañana y otro por la noche, no importa si se toma con o sin alimentos y por último explicarle que el efavirenz se toma un comprimido antes de ir a dormir, se le advierte al paciente que esta medida es por los efectos neurológicos del efavirenz que puede producir sensación de mareo, somnolencia o insomnio, alteración del humor o de ánimo, aparición de sueños que se hacen muy reales, alucinaciones y dificultad para pensar con claridad, le explicaremos al paciente que esta reacción se produce en los primeros días de tratamiento y es menor si este medicamento se toma antes de acostarse, aunque si se obser-

van efectos adversos a la mañana siguiente, es conveniente adelantar unas horas la dosis si se encuentra en casa sin tener que realizar nada que requiera especial atención. Respecto al abacavir tenemos que prevenir al paciente sobre la posible reacción alérgica, y que pueden presentarse los siguientes síntomas: fiebre, erupción cutánea (enrojecimiento y/o picores), náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, gran cansancio, dolores o malestar general. Esta reacción normalmente tiene lugar en las primeras seis semanas de tratamiento y empeora si el tratamiento se continúa, por lo cual hay que explicarle con claridad que si presenta síntomas acuda al hospital y en ningún caso interrumpa el tratamiento hasta que desaparezca la reacción y luego lo reinicie por su cuenta. Es importante no suponer que el paciente ha comprendido todo lo explicado. Se le entregará información escrita y se comprobará en la siguiente dispensación que no hay errores de administración.

Las intervenciones del farmacéutico en la prevención de RAM son, por un lado informar sobre las medidas a adoptar para la prevención de las principales RAM y, por otro, informar y aconsejar sobre las medidas a tomar una vez que hayan aparecido. Se entregará esta información por escrito. Es importante respetar el principio de autonomía del paciente y no informar de RAM que el paciente no quiera saber, salvo que una actuación incorrecta del paciente pueda conducir a una consecuencia grave, como es el caso de la reacción de hipersensibilidad a abacavir (principio de no maleficencia). También hay que adaptar a cada situación la cantidad de información suministrada. Por ejemplo, la aparición de lipodistrofia ocurrirá a medio plazo y no es necesario comentarla en la primera dispensación salvo que el paciente la demande. En todo caso, es esencial que el paciente sepa que puede demandar más información en el momento en que lo desee. Otro aspecto a considerar, es que la prevención de complicaciones puede implicar medidas no farmacológicas. En este caso la prevención del evento cardiovascular, no debe centrarse solo en medidas farmacológicas, sino en medidas no farmacológicas como el estilo de vida. Las intervenciones del farmacéutico en el estilo de vida pasan en incidir en hábitos modificables como son la dieta, hacer ejercicio físico aeróbico y dejar de fumar. Respecto a la dieta, en el caso de esta paciente, debido a su hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, la dieta es el primer escalón de prevención, aunque esté controlado farmacológicamente. Una dieta, cuando el problema predominante es la hipertrigliceridemia, debe ser restrictiva en hidratos de carbono de absorción rápida (azúcares sencillos) y alcohol. En el caso de la hipercolesterolemia la restricción estará en grasas de origen animal y en la incorporación de alimentos ricos en fibra. También se debe recomendar ejercicio aeróbico regular que ayuda a disminuir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos[5]. Por último, el factor más importante para disminuir el riesgo cardiovascular en esta paciente es la deshabituación tabáquica. Hay que resaltar que las intervenciones conductuales mínimas sobre deshabituación tabáquica, suministradas por profesionales sanitarios, se han demostrado eficaces y eficientes. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) recomienda que todo fumador que acuda a cualquier consulta de un profesional sanitario reciba siempre un consejo serio, sencillo, corto y personalizado de abandono del consumo de tabaco[8].

Las intervenciones del farmacéutico en la prevención de interacciones medicamentosas son llevadas a cabo tanto en el momento de la dispensación de la medicación antirretroviral al paciente externo como durante su ingreso hospitalario. El paciente, que toma el tratamiento en su casa, debe conocer las posibles interacciones medicamentosas. El farmacéutico le entregará información y explicará sobre las interacciones

con medicamentos OTC o medicamentos de prescripción fundamentalmente en Atención Primaria: hierba de San Juan, derivados ergóticos, benzodiazepinas, claritromicina y anticonceptivos orales. Por otro lado, las interacciones durante el ingreso hospitalario, son una diana de actuación interesante por parte del Servicio de Farmacia. En el caso de esta paciente, durante su ingreso en cardiología se le introdujo atorvastatina como profilaxis por haber sufrido un IAM, lo cual sí que está indicado, pero el médico especialista en cardiología no tuvo en consideración la interacción de esta estatina con el efavirenz, ya que éste disminuye su ABC entorno un 43%, con lo que la dosis de atorvastatina tendría que ser mayor para contrarrestar esta inducción del CYP3A4. Tras la intervención farmacéutica, se cambió a pravastatina cuya principal vía de eliminación es a través de la glucuronidación y no del CYP3A4[1,3].

INTERVENCIONES FARMACOTERAPÉUTICAS	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE/MÉDICO/DUE
Cómo tomar la medicación: explicar en primera dispensación y comprobar en las siguientes, reforzar la adherencia para un buen cumplimiento del tratamiento.	VIREAD (tenofovir): tome un comprimido con el desayuno. ZIAGEN (abacavir): tome un comprimido por la mañana y otro por la noche. No importa si lo toma antes o después de desayuno o cena. SUSTIVA (efavirenz): tome 1 comprimido la noche, antes de irse a dormir.
Cómo prevenir efectos adversos: monitorización y seguimiento durante las visitas a farmacia cuando el paciente viene a recoger la medicación. Informar y aconsejar sobre las posibles reacciones adversas que aparezcan. Entregar siempre la información por escrito para reforzar la información dada oralmente.	Sensación de mareo, somnolencia o insomnio, alteración del estado de ánimo o del humor, aparición de sueños que se hacen muy reales, alucinaciones, dificultad para pensar con claridad. Esta reacción se produce en los primeros días de tratamiento y es menor cuando SUSTIVA se toma antes de acostarse. No obstante, si observa que presenta efectos adversos a la mañana siguiente, puede ser conveniente adelantar unas horas la dosis si se encuentra en casa sin hacer nada que requiera mucha atención. Reacción alérgica a ZIAGEN. Pueden aparecer los siguientes síntomas: fiebre, erupción cutánea (enrojecimiento y/o picores), náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, gran cansancio, dolores o malestar general. Normalmente tienen lugar en las primeras seis semanas de tratamiento y empeoran al continuar el tratamiento. Ocurre en poco pacientes. ¿Qué es lo que nunca debe hacer? – Interrumpir el tratamiento hasta que desaparezca la reacción y luego reiniciarlo por su cuenta. – Interrumpir el tratamiento y acudir al médico si se salta alguna dosis. ¿Qué es lo que debe hacer? – Si presenta síntomas, acudir al hospital para que se diagnostique si los síntomas que tiene se deben o no a la medicación. El médico decidirá si hay o no que interrumpir el tratamiento. Si todo esto le ocurre cuando no esté en el hospital su médico, no dude en acudir a la urgencia y lleve consigo la caja con el prospecto y la medicación. – Con el fin de que estos síntomas que al principio pueden ser leves no le pasen desapercibidos, debe cumplir el tratamiento muy estrictamente y, en caso de sospecha, acudir al médico. Granos o manchas en la piel. Ocurre en un bajo porcentaje de pacientes y generalmente ni siquiera requieren tratamiento o se tratan con antihistamínicos o corticoides. Sin embargo, excepcionalmente puede ser una reacción grave por lo que debe consultarse con un médico. Recuerde que SUSTIVA no debe tomarse con algunos antihistamínicos. Trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea...). Suelen disminuir con el tiempo. Temblor, picores o quemazones en manos y pies. Cuénteselo a su médico el día de la consulta.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

INTERVENCIONES FARMACOTERAPÉUTICAS	INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE/MÉDICO/DUE
Posibles interacciones	No asociar atorvastatina junto con efavirenz (Sustiva) ya que disminuye un 43% ABC de atorvastatina. (Esta intervención se realizó durante el ingreso de la paciente). Algunos medicamentos, no puede tomarlos mientras esté recibiendo antirretrovirales. Otros, pueden tomarse, siempre y cuando se sigan una serie de precauciones como aumento o disminución de dosis, separación de las tomas. Es importante que usted conozca este riesgo y comunique siempre al profesional sanitario que le recomiende un medicamento, la medicación que está tomando. Los siguientes medicamentos no puede tomarlos mientras reciba tratamiento antirretroviral: HYPERICUM PERFORATUM o hierba de San Juan. Puede disminuir la eficacia de los antirretrovirales por lo que debe evitarse. TERFENADINA. Es uno de los fármacos llamados antihistamínicos H1 no sedantes que se utilizan para el tratamiento de las reacciones alérgicas y, a veces, para los resfriados. CISAPRIDE. Es un medicamento llamado procinético, que se utiliza para los ardores y las náuseas. ERGOTAMINA, DIHIDROERGOTAMINA, DIHIDROERGOCRISTINA. Son derivados ergóticos que se utilizan para el tratamiento de dolores de cabeza severos y para los mareos y vértigos. MIDAZOLAM y TRIAZOLAM. Son benzodiazepinas que se utilizan para la ansiedad y el insomnio. CLARITROMICINA. la utilización junto a efavirenz produce un aumento de los casos de rash. Puede ser necesario aumentar la dosis de METADONA. ANTICONCEPTIVOS ORALES Se recomienda emplear métodos de barrera adicionales, ya que no se dispone de información sobre el efecto que se produce.
Estilo de vida	Prevención de eventos cardiovasculares: Recomendaciones sobre una dieta adecuada, realizar ejercicio aeróbico regular y la abstinencia del tabaco.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (2007).

2. The DHHS panel on antiretrovial guidelines for adult and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. October, 2006. *http://www.AIDSinfo.nih.gov*.

3. Dube MP, Stein JH, Aberg JA *et al*. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis. 2003. 37(5):613-27 [consultado: el 12 de enero de 2007].

4. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2007) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25(1):32-53.

5. Polo R, Gómez-Candela C, Miralles C *et al*. Recomendaciones de SPNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA sobre nutrición en el paciente con infección por VIH. Septiembre 2006. *htpp://www. gesida.seimc.org*.

6. Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A *et al*. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol. 1999; 52: 919-56.

7. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K *et al*. Guía Europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Tercer Grupo de Trabajo de las Sociedades europeas y otras sociedades sobre prevención cardiovascular en la práctica clínica. Eur Heart J. 2003; 24:1601-10.

8. Jiménez-Ruiz CA, de Granda Orive JI, Solano Reina S *et al*. Normativa SEPAR. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. Arc Bronconeumol 2003; 39: 514-23.

Endocarditis infecciosa I

Sònia Luque Pardos y Nuria Berenguer Torrijo.
Coordinador: Santiago Grau Cerrato.

Hospital del Mar. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes del Paciente

Paciente de 69 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, ex-fumador de unos 20 cigarrillos/24 h desde hace 6 años.

Obesidad mórbida (peso: 120 kg, altura: 165 cm, IMC: 44,1 kg/m²), EPOC en tratamiento con broncodilatadores (salbutamol y bromuro de ipratropio) y corticoides inhalados (budesonida) desde hace 15 años, *Diabetes mellitus* tipo 2 diagnosticada en enero del 2004 y en tratamiento con glibencamida, polimialgia reumática en tratamiento con corticoides orales (prednisona) y prostatismo (en tratamiento con tamsulosina).

Presenta como diagnóstico previo fibrilación auricular crónica en tratamiento con digoxina. Ingresa en octubre del 2004 por taquiarritmias e insuficiencia cardiaca biventricular. Se diagnostica una estenosis mitral grave y una insuficiencia mitral leve y aórtica leve-moderada. El paciente es sometido a un cateterismo que muestra una enfermedad de tres vasos. En noviembre de 2004 se procede a un recambio valvular mediante una prótesis mitral mecánica.

El paciente acude nuevamente a Urgencias en diciembre de 2004 por presentar un cuadro de disnea progresiva de pequeños-medianos esfuerzos de dos semanas de evolución y edemas en extremidades inferiores.

La exploración física en sala muestra los siguientes datos: paciente consciente y orientado con palidez de piel y mucosas, edemas en extremidades inferiores, maculopápulas eritematosas en palmas (posibles manchas de Janeway); TA: 111/64, FC: 63 puls/min; fiebre de 38 °C, crepitantes bibasales, arrítmico, ruido protésico, soplo sistólico plurifocal.

Como exploraciones complementarias se le practica un electrocardiograma en el que se observa una arritmia cardiaca por fibrilación auricular a 66 pl/min y signos de sobrecarga. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y estasis bilateral intersticial. Se le practica un ecocardiograma transesofágico que muestra una endocarditis sobre la válvula protésica mitral con vegetaciones junto con una insuficiencia mitral secundaria moderada-grave.

En la analítica los hallazgos a destacar son anemia leve y coagulación alterada (en tratamiento con acenocumarol).

Se realizan cuatro extracciones para hemocultivos en horas diferentes y en ambos brazos. La tinción de Gram muestra la presencia de cocos Gram positivos y transcurridas 48 h los hemocultivos resultan ser positivos para *Staphylococcus epidermidis*. El antibiograma siguiente muestra los antibióticos a los que era sensible:

ANTIBIÓTICO	*Staphylococcus epidermidis* (CMI en µg/ml)
Fosfomicina	S ≤ 16
Gentamicina	S ≤ 2
Tetraciclina	S ≤ 4
Teicoplanina	S ≤ 4
Vancomicina	S ≤ 2

El paciente es diagnosticado de una posible endocarditis valvular de aparición precoz asociada a una insuficiencia cardiaca ventricular secundaria.

Al tratarse de una endocarditis sobre válvula protésica y con signos de insuficiencia cardiaca secundaria se trata de una de las posibles indicaciones de tratamiento quirúrgico. Tras valorar el caso se decide proceder al recambio de la válvula mitral implantándose una nueva prótesis mecánica. Durante el proceso no se observa ningún absceso y la cirugía cursa sin complicaciones.

Tras conocer el resultado del la tinción de Gram y del ecocardiograma se inicia tratamiento antibiótico empírico con vancomicina + gentamicina + rifampicina. La historia farmacoterapéutica del paciente se detalla en la tabla 1.Tras la confirmación microbiológica de *S. epidermidis* y el antibiograma se mantiene el tratamiento con vancomicina y gentamicina y se suspende la rifampicina debido a que el microorganismo aislado es resistente a ésta. Inicialmente se prescribe vancomicina en dosis de 1.000 mg/12 h asociada a gentamicina 80 mg/8 h.

Como tratamiento concomitante al paciente se le prescribe tratamiento diurético con furosemida y espironolactona, tratamiento antitérmico y pantoprazol.

Tras tres días de tratamiento con este régimen antibiótico se solicitan concentraciones plasmáticas de vancomicina y gentamicina al Servicio de Farmacia. Los concentraciones plasmáticas de gentamicina se encuentran ligeramente por debajo del margen terapéutico, posiblemente debido en parte al estado edematoso del paciente (concentración plasmática valle-C_{min}: 0,17 µg/ml)(margen terapéutico < 0,5-2 µg/ml); concentración plasmática pico - C_{max}: 2,89 µg/ml) (margen terapéutico: 3-5 µg/ml). Igualmente, las concentraciones de vancomicina resultan ser infraterapéuticas (Cmin: 12,57 µg/ml; margen terapéutico en endocarditis: 20-25 µg/ml); (Cmax: 23,51 µg/ml; margen terapéutico: 30-45 µg/ml). Tras realizar un ajuste farmacocinético mediante el programa PKS (*Pharmacokinetics System*) basado en datos poblacionales se propone como nuevo tratamiento antibiótico administrar gentamicina a dosis de 100 mg/8 h y vancomicina a dosis de 1.000 mg/8 h. El ajuste es aceptado por el cardiólogo. A los 5 días se solicitan unas nuevas determinaciones plasmáticas de gentamicina y vancomicina que se hallan dentro del margen terapéutico (niveles de vancomicina: Cmin: 21,22 µg/ml; Cmax: 30,40 µg/ml y niveles de gentamicina: Cmin: 0,22 µg/ml; Cmax: 5,10 µg/ml). En este momento, el paciente ya no presentaba edemas. El tratamiento con gentamicina se interrumpe tras 14 días de tratamiento.

A pesar del ajuste farmacocinético, transcurridos 15 días desde el inicio del tratamiento antibiótico el paciente continúa febril y el recuento de leucocitos es de $14{,}2 \times 10^3$ cél/µl con un 87% de neutrófilos. Se le practican nuevos hemocultivos en los que se aísla nuevamente la misma cepa de *S. epidermidis*. Dada la mala evolu-

ción clínica del paciente se decide interrumpir el tratamiento con vancomicina e iniciar linezolid por vía parenteral a dosis de 600 mg/12 h. Tras una semana de tratamiento se practica un hemograma en el que aparece una trombocitopenia moderada (plaquetas al inicio del tratamiento de 375.000 cél/µl y a la semana de tratamiento de 115.000 cél/µl) que se asocia a la administración de la oxazolidinona y que obliga a su interrupción. Ante la ausencia de alternativas terapéuticas se propone iniciar daptomicina a dosis de 6 mg/kg/24 h (720 mg/24 h) como tratamiento de rescate. Debido a que este fármaco no se encuentra aprobado para su uso en endocarditis en nuestro país, se informa al Servicio de Cardiología de la necesidad de solicitar un Uso Compasivo.

Finalmente, con la administración de daptomicina el paciente evoluciona favorablemente observándose una mejoría de los marcadores de infección a las 3 semanas de tratamiento (recuento de leucocitos 7,25 x 10^3 cél/µl, 63% neutrófilos) y la ausencia de fiebre. Tras 6 semanas de tratamiento con daptomicina se practican nuevos hemocultivos con resultado negativo. Se le practica un nuevo ecocardiograma transesofágico que muestra una prótesis mecánica mitral normofuncionante y sin vegetaciones, por lo que el paciente es dado de alta. Se programa un próximo control en cardiología y, al tratarse de un paciente de alto riesgo, se le entrega el protocolo sobre profilaxis de endocarditis bacteriana desarrollado en nuestro hospital.

FÁRMACO	DOSIS	FECHA INICIO	FECHA FIN	OBSERVACIONES
Vancomicina	1 g/12 h iv.	Día 1	Día 14	Retirada por mala evolución clínica
Gentamicina	80 mg/8 h iv.	Día 1	Día 14	Retirada por mala evolución clínica
Rifampicina	300 mg/8 h iv.	Día 1	Día 4	Retirada según sensibilidad de antibiograma
Linezolid	600 mg/12 h iv.	Día 15	Día 22	Retirado por toxicidad hematológica
Daptomicina	720 mg/24 h iv.	Día 23	Día 36	Tramitación de Uso Compasivo
Acenocumarol	Según INR vo.	Día 1	En tratamiento	Ajuste posológico según INR
Furosemida	40 mg/12 h vo.	Día 1	Alta	
Espironolactona	25 mg/24 h vo.	Día 1	Alta	
Pantoprazol	40 mg/24 h vo.	Día 1	Alta	
Paracetamol	1 g/8 h iv.	Día 1	En tratamiento	
Prednisona	10 mg/24 h vo.	Día 1	En tratamiento	
Tamsulosina	0,4 mg/24 h vo.	Día 1	En tratamiento	
Glibenclamida	5 mg/24 h vo.	Día 1	En tratamiento	
Salbutamol	2 inh./8 h	Día 1	En tratamiento	
Bromuro de ipratropio	2 inh./8 h	Día 1	En tratamiento	
Budesonida	2 inh./12 h	Día 1	En tratamiento	

iv.: vía intravenosa vo.: vía oral inh.: vía inhalatoria

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACOS A MONITORIZAR				
FÁRMACO	CONC. PLASM. µg/ml	HORA MUESTRA	CONC. TERAP. µg/ml	AJUSTE POSOLÓGICO
Vancomicina	Valle: 12,57	Antes dosis	Valle: 20-25	1 g/8 h
	Pico: 23,51	1h después del final de la perfusión	Pico: 30-45	
Gentamicina	Valle: 0,17	Antes dosis	Valle < 0,5-2	100 mg/8 h
	Pico: 2,89	30 min después de final de la perfusión	Pico: 3-5	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente (*continuación*).

2. DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa es una infección, generalmente bacteriana, del endocardio cuya lesión característica se manifiesta con la presencia de vegetaciones sépticas compuestas por una colección de plaquetas, fibrina, microorganismos y células inflamatorias[1]. En la actualidad se reconocen cuatro tipos de endocarditis infecciosa: la que afecta a las válvulas nativas, las endocarditis sobre las prótesis valvulares, la que se produce en los usuarios de drogas por vía parenteral y las endocarditis derechas en pacientes portadores de marcapasos y desfibriladores[2].

El aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados ha supuesto un aumento de las enfermedades degenerativas valvulares, así como de las implantaciones de prótesis valvulares y de las exposiciones a bacteriemias nosocomiales[1]. La incidencia aproximada de la endocarditis infecciosa es de 1,7-6,2 casos por cada 100.000 pacientes/año[3] y la tasa de mortalidad anual oscila entre el 20-25%[4].

La endocarditis sobre una válvula protésica se define como la infección microbiana de una prótesis valvular cardiaca y del tejido circundante que sucede al cabo de un tiempo de la realización de la cirugía reconstructiva valvular[2]. La incidencia de la endocarditis protésica se estima en aproximadamente el 3% durante los primeros 12 meses tras la cirugía valvular y en más del 4% transcurridos los dos primeros años[2].

La endocarditis protésica se clasifica en precoz y tardía en función del momento de aparición de la clínica tras la cirugía del recambio valvular[1]. Se considera como precoz en los casos que aparece en los dos primeros meses tras la cirugía y generalmente está causada por microorganismos nosocomiales adquiridos durante el acto quirúrgico o en el postoperatorio inmediato y, en la mayoría de casos, con resistencias a múltiples antibióticos. Los estafilococos coagulasa-negativos son responsables del 60-65% de los casos[2]. Se considera como endocarditis tardía si aparece transcurridos los 12 meses y normalmente es de adquisición extrahospitalaria. Su etiología es similar a la endocarditis sobre válvula nativa en la que estreptococos y estafilococos son responsables del 80% de los casos, aunque con una mayor frecuencia de estafilococos en la protésica[2]. Los casos que ocurren entre los dos y los 12 meses son una mezcla entre los episodios adquiridos intra y extrahospitalariamente[1]. La supervivencia de los pacientes con una endocarditis protésica complicada con un tratamiento antibiótico óptimo y una intervención quirúrgica apropiada es superior al 70%, pero entorno al 20% de los pacientes acaban requiriendo nuevas intervenciones quirúrgicas sobre las válvulas intervenidas[2]. En la tabla 2 se detallan los microorganismos implicados con mayor frecuencia en las endocarditis protésicas:

MICROORGANISMOS CAUSANTES DE ENDOCARDITIS PROTÉSICA		
	Precoz (%)	Tardía (%)
Staphylococcus coagulasa-negativos	60-65	10-12
Staphylococcus aureus	30-39	15-20
Streptococcus spp.	1-10	30-33
Enterococcus spp.	5-15	8-12
Bacilos Gram negativos	10-15	4-7
HACEK[b]	3-7	3-8
Hongos	5-15	3-8
Corynebacterium spp.	5-7	2-3

a Endocarditis diagnosticadas en los primeros 60 días después del recambio valvular.
b *Haemophilus spp. (H.parainfluenzae, H.aphrophilus, H.paraphrophilus), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens y Kingella kingae.*

Tabla 2. Etiología de la endocarditis protésica

El curso clínico de la endocarditis infecciosa puede ser agudo o subagudo y manifestarse a través de una amplia variedad de signos y síntomas que, con frecuencia, pueden ser extracardiacos. La sintomatología clínica depende básicamente de la bacteriemia persistente, del tipo de microorganismo, de las complicaciones cardiacas secundarias, de la aparición de embolias y de la presencia de inmunocomplejos circulantes[2]. La fiebre es el signo y síntoma más frecuente aunque puede no estar presente o ser de poca intensidad en determinados pacientes. Otros síntomas comunes son la anorexia, pérdida de peso, malestar y sudoración nocturna. La mayoría de los pacientes presentan un soplo cardiaco, ya preexistente en la mayoría de casos, y a su vez pueden aparecer petequias en la piel (manchas de Janeway), en la conjuntiva (manchas de Roth), o en la mucosa oral, así como esplenomegalia u otras manifestaciones periféricas[1]. La endocarditis protésica precoz es de curso agudo y fulminante con síntomas relacionados con la bacteriemia y disfunción valvular. En cambio, la de origen tardío presenta un cuadro de días o semanas de evolución y son más frecuentes las manifestaciones embólicas[2].

El tratamiento de la endocarditis se basa en la administración de un tratamiento antibiótico adecuado en dosis adecuadas y durante un tiempo suficiente como para erradicar el microorganismo responsable de las vegetaciones endocárdicas. Es esencial conocer el agente causal de la endocarditis protésica. En los pacientes con síntomas de días o semanas de evolución y hemodinámicamente estables, el inicio del tratamiento antibiótico puede retrasarse entre 2-3 días hasta que se conozca el resultado de los hemocultivos. Por el contrario, en enfermos con cuadros fulminantes o hemodinámicamente inestables que pueden requerir cirugía de recambio valvular urgente es necesario iniciar un tratamiento antibacteriano empírico tras la toma de los hemocultivos[2]. El tratamiento recomendado por la *American Hearth Association* (AHA) en la endocarditis sobre válvula protésica causada por estafilococos resistentes a meticilina se basa en la administración de vancomicina asociada a gentamicina (sólo durante las primeras dos se-

manas) y rifampicina[5]. La administración de gentamicina u otros aminoglucósidos se efectúa por presentar un efecto sinérgico con vancomicina. La asociación del aminoglucósido a dosis bajas modifica el efecto bacteriostático de vancomicina en las válvulas cardiacas cuando se administra en monoterapia, a efecto bactericida cuando se administra en biterapia. Sin embargo, es difícil conocer el comportamiento bacteriostático o bactericida de un antibiótico o combinaciones de antibióticos ya que habitualmente se efectúan extrapolaciones de experimentos efectuados *in vitro*. Rifampicina es un antibiótico con una elevada actividad frente a múltiples cepas de estafilococos. En endocarditis, cuando se administra asociada a vancomicina (y a daptomicina), presenta un efecto sinérgico elevado frente a estos microorganismos. Debe evitarse su administración en monoterapia ya que, en este caso, se produce una rápida selección de cepas resistentes a rifampicina.

La dosificación de vancomicina debe iniciarse a dosis de 30 mg/kg/24 h administrada en dos dosis y la de gentamicina a dosis de 3 mg/kg/24 h administrado en 2-3 dosis cada 24 h en pacientes con una función renal correcta[5]. Al paciente descrito en este caso clínico se le prescribió, inicialmente, una dosis infraterapéutica de vancomicina (1 g/12 h), que fue aumentada a 1 g/8 h tras el ajuste farmacocinético realizado por el Servicio de Farmacia.

A pesar de que en el estudio farmacocinético de gentamicina se observaron niveles plasmáticos ligeramente por debajo del margen terapéutico no se decidió recomendar un aumento de dosis ya que la importancia, en este caso, de un incremento en las dosis es relativa. Se ha demostrado que el efecto sinérgico de este aminoglucósido se consigue con dosis muy bajas cuando se administra asociado a vancomicina y son suficientes unos niveles de C_{max} >3 µg/ml (3-5 µg/ml)[6]. El conocimiento de las características de cada paciente es básico para la correcta monitorización del tratamiento farmacológico por parte del farmacéutico. En caso de tratarse de pacientes obesos, como en nuestro caso, se pueden ver alterados determinados parámetros farmacocinéticos de ambos antibióticos. Para vancomicina, el volumen aparente de distribución y el aclaramiento total están aumentados y presentan una mayor correlación con el peso total que con el peso ideal por lo que su dosificación debe calcularse en base al peso total.

Los aminoglucósidos también presentan un volumen de distribución elevado en la obesidad. Para su dosificación se utiliza un peso ajustado [peso ajustado: peso ideal + 0,4 (peso total - peso ideal)][7]. Sin embargo y tal como se ha comentado anteriormente, el beneficio terapéutico del control de niveles plasmáticos de gentamicina tendría como objetivo evitar la posible toxicidad de este antibiótico más que garantizar unos niveles plasmáticos en el margen teórico.

El perfil farmacocinético y farmacodinámico de aminoglucósidos y glucopéptidos hace necesario una validación estricta de las dosis prescritas por parte del farmacéutico para asegurar que se ajusten a las características del paciente (peso, función renal, edad…) y de la infección (localización, microorganismo..). Asimismo, es recomendable el control de su eficacia y seguridad mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas. En nuestro caso la monitorización de ambos antibióticos permitió el ajuste de dosis de vancomicina para lograr niveles terapéuticos y asegurar que no se estaban acumulando concentraciones tóxicas ni de vancomicina ni de gentamicina.

El seguimiento del tratamiento por parte del farmacéutico ha de complementarse con un control exhaustivo de la función renal con el objetivo de evitar el posible efecto nefrotóxico y su posible acumulación en caso que ésta sufra un deterioro, especialmente cuando se administran varios antibióticos con toxicidad renal.

En nuestro paciente se realizó un seguimiento analítico (urea y creatinina séricas), clínico (diuresis y balance de fluidos) y se calculó la filtra-

ción glomerular mediante la fórmula de Salazar-Corcorán. La función renal se mantuvo correcta durante todo el ingreso.

En el caso de linezolid, no requiere un ajuste de dosis en función del peso por lo que en pacientes obesos con infecciones graves debe administrarse la dosis estándar de 600 mg/12 h[8]. Contrariamente, daptomicina debe dosificarse según peso total del paciente (6 mg/kg/24 h)[10] y reducirse en caso de ClCr <30 ml/min.

A pesar de que los antibióticos con actividad bactericida se han considerado el estándar de oro en el tratamiento de la endocarditis, el uso de un antibiótico bacteriostático como linezolid puede ser necesario en el caso de aislamiento de bacterias resistentes a otros antibióticos[9]. En la actualidad se dispone de pocos datos sobre la eficacia de esta oxazolidinona en el tratamiento de la endocarditis infecciosa y hasta la actualidad no se han realizado ensayos comparativos[8]. Los miembros de la AHA recomiendan el uso de linezolid para pacientes que no toleran la vancomicina o como tratamiento de rescate tras el fracaso con otros antibióticos[5]. Una reciente revisión recogió un total de 33 casos publicados tratados. El 25% de ellos eran pacientes con endocarditis de válvulas protésicas y en el 15,2% de los casos se aislaron estafilococos coagulasa-negativos como microorganismos causales[9]. Aunque la mayoría de estos pacientes (63,6%) presentó una evolución clínica favorable, no debe olvidarse los posibles sesgos de la publicación de casos con tratamiento exitoso[9]. Además, hasta la actualidad no se ha llevado a cabo ningún estudio farmacocinético evaluando la penetración de linezolid en las válvulas cardiacas humanas, aunque si se ha estudiado su eficacia en animales de experimentación[9]. Otro aspecto a considerar es la posible aparición de efectos adversos durante la administración de linezolid. En la revisión de Falagas *et al.* el 30,8% de los pacientes desarrolló trombocitopenia, aunque otros estudios sugieren que las alteraciones hematológicas son menos frecuentes en tratamientos más cortos[9].

La experiencia con daptomicina procede de un ensayo clínico en el que se incluyeron pacientes con bacteriemia y endocarditis. La tasa de curación con este lipopéptido fue similar a la obtenida con el grupo comparador (ß-lactámicos y vancomicina)[10].

Hay que considerar el hecho que la resistencia a los antibióticos así como sus efectos adversos pueden limitar las opciones de tratamiento y comprometer la evolución de la infección. Por este motivo, el farmacéutico debe controlar los resultados de los cultivos microbiológicos que se vayan cursando para poder recomendar o alertar al cardiólogo de la aparición de microorganismos resistentes al tratamiento actual, así como tener suficientes conocimientos para poder realizar una lectura interpretada del antibiograma.

Paralelamente, debido a que el tratamiento debe ser prolongado (de 4 a 6 semanas, contando desde el día en que se practica la intervención quirúrgica) para evitar las recidivas y erradicar los posibles focos metastásicos, deben controlarse la toxicidad de los antibióticos y debe recomendarse monitorizar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que puedan ser monitorizados. En el caso de vancomicina, entre sus posible efectos adversos hay que destacar los efectos relacionados con la infusión (fiebre, escalofríos, erupciones (síndrome del hombre rojo)) y excepcionalmente shock anafiláctico que pueden prevenirse recomendando a enfermería su administración lenta durante 60 minutos. Otros efectos adversos son la nefrotoxicidad (frecuentemente sobreestimada), la ototoxicidad, más frecuente si se asocia a un aminoglucósido, y la trombocitopenia (a dosis altas). Los aminoglicósidos pueden producir nefrotoxicidad (manifestada con una insuficiencia renal no oligúrica y aumento de la creatinina sérica), ototoxicidad y bloqueo neuromuscular tras una rápida administración, como efectos adversos más destacables. Para evitarlos, debe recomendarse a enfermería su administración en unos 30 minutos y un control de la función renal y auditiva.

Tanto la nefrotoxicidad como la ototoxicidad de vancomicina y aminoglicósidos están relacionadas con las concentraciones plasmáticas por lo que es de gran importancia monitorizar las concentraciones plasmáticas, especialmente cuando se administran asociados como en el caso de la endocarditis.

Linezolid es un antibiótico bien tolerado y que ha producido poco efectos adversos en los ensayos clínicos de fase III[8]. Los efectos adversos más comunes son alteraciones gastrointestinales, dolor de cabeza y rash. La reacción adversa más grave es la trombocitopenia, de carácter reversible, que suele aparecer en los tratamientos superiores a las dos semanas. Asimismo, se han descrito casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia)[8].

Por este motivo, el farmacéutico debe recomendar la realización de un control analítico hematológico semanal para detectar la posible aparición de la toxicidad mieloide.

En el caso del antibiótico de más reciente aparición, daptomicina, los efectos adversos más frecuentes son la diarrea, vómitos, neuropatía periférica, reacciones de hipersensibilidad, dermatitis, mialgias y elevaciones de la creatinfosfokinasa (CPK). Desde el Servicio de Farmacia durante el tratamiento se debería recomendar la monitorización semanal de las concentraciones de CPK, y estudiar las posibles interacciones farmacológicas con otros fármacos concomitantes que puedan producir miopatías (principalmente los inhibidores del enzima HMG-CoA reductasa). Si el paciente está en tratamiento con estatinas debe recomendarse interrumpir su administración. El hecho que daptomicina no tenga aprobada la indicación de tratamiento de endocarditis hace imprescindible la solicitud de un Uso Compasivo antes de su administración. Desde el Servicio de Farmacia se debe informar y facilitar al médico responsable la documentación necesaria para su tramitación.

En determinados casos de endocarditis protésicas con determinadas indicaciones (presencia de insuficiencia cardiaca moderada o grave por disfunción protésica, infección perivalvular destructiva o invasiva, persistencia de fiebre o bacteriemia tras los primeros días del tratamiento antibiótico correcto, entre otras) debe evaluarse el tratamiento quirúrgico de recambio valvular[2]. El tratamiento combinado médico-quirúrgico parece aumentar la supervivencia, reducir las recidivas y disminuir la mortalidad de las endocarditis protésicas complicadas[2]. Sin embargo, aunque existe la opinión generalizada que la cirugía precoz en determinados pacientes con endocarditis infecciosa reduce la mortalidad, este hecho no ha sido validado en ensayos clínicos controlados o en estudios prospectivos de cohortes de larga duración. A pesar de ello, ninguna de las indicaciones de tratamiento quirúrgico es absoluta y, en consecuencia, los riesgos y beneficios deben evaluarse de manera individual en cada caso[2].

Los pacientes con endocarditis protésica mitral asociada a una insuficiencia cardiaca descompensada con signos de sobrecarga requieren de un tratamiento farmacológico para su estabilización hemodinámica concomitante al tratamiento antibiótico. Es frecuente que estos pacientes requieran de la prescripción de diuréticos, ß-bloqueantes, entre otros fármacos, e incluso digoxina en los casos con taquicardia auricular, como nuestro paciente.

Una función esencial del farmacéutico es validar la farmacoterapia del paciente para detectar posibles interacciones farmacológicas, contraindicaciones o posibles potenciaciones de los efectos adversos. En el caso de los diuréticos debe recomendarse un control del balance hidroelectrolítico para evitar la hipocalemia (frecuente en el caso de diuréticos del asa como furosemida) y recomendar la prescripción de suplementos de potasio, o como la hipercalemia (en el caso de diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona).

En los pacientes en tratamiento con digoxina, debe controlarse estrechamente la función renal para evitar su acumulación y recomendar la solicitud de concentraciones plasmáticas.

En cuanto a posibles interacciones, al iniciar el tratamiento antibiótico con rifampicina, un potente inductor metabólico, deben estudiarse con detenimiento las múltiples interacciones farmacológicas y recomendar los ajustes de dosis necesarios.

Este fármaco puede aumentar el metabolismo y reducir los efectos farmacológicos de acenocumarol, digoxina, ß-bloqueantes, antidiabéticos orales y corticoides, entre muchos otros. Además, debe recomendarse un control de los parámetros de función hepática debido al riesgo de toxicidad hepática de rifampicina.

Las intervenciones farmacéuticas se hallan resumidas en el plan de atención farmacéutica en la tabla 3.

Tras la resolución de la infección y, aunque en la actualidad todavía se cuestiona el papel de la profilaxis antibiótica en la prevención de la endocarditis, los pacientes con cardiopatía subyacente y portadores de prótesis valvular deben ser educados y concienciados de la importancia de realizar profilaxis antibiótica cuando se sometan a manipulaciones de la piel y mucosas que originen una bacteriemia. El protocolo de profilaxis de la endocarditis infecciosa de nuestro hospital contempla la necesidad de realizar profilaxis antibiótica en los pacientes de cardiopatía conocida y que deban ser sometidos a procedimientos dentales y/o de la cavidad bucal y a procedimientos quirúrgicos del sistema genitourinario y gastrointestinal.

Para la prevención de las infecciones relacionadas con los recambios valvulares se considera de elección la administración de una cefalosporina de primera o segunda generación durante 24 h[2].

En el momento del alta hospitalaria de un paciente obeso con antecedentes de patología cardiovascular como es nuestro paciente, es esencial llevar a cabo una educación nutricional para lograr la adquisición de unos hábitos dietéticos que le permitan obtener y mantener un peso adecuado. Antes de recomendar una dieta determinada es necesario tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Debe evaluarse el estado nutricional del paciente mediante su IMC, su peso actual e ideal y los parámetros nutricionales analíticos (albúmina, prealbúmina, proteínas totales, colesterol y linfocitos).

Diseñar una dieta hipocalórica con tabla de equivalencias ajustada a sus necesidades individuales y a su grado de obesidad. Las necesidades calóricas se estimarán a partir de la tasa metabólica en reposo multiplicada por un determinado coeficiente que variará en función de la actividad física del paciente.

Pactar un peso a conseguir con el mismo paciente que sea realista y razonable, especialmente en obesos mayores de 50 años.

Realizar una aproximación al historial dietético del paciente para conocer sus preferencias y hábitos.

Proponer varias dietas alternativas en las que es muy importante introducir bastantes variaciones de alimentos de un mismo grupo. Estas dietas han de permitir una actividad física y laboral normal.

Es muy importante introducir muchos alimentos ricos en fibra, restringir el consumo de alcohol, reducir el consumo de grasas, en especial de origen animal, y aceites.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento antibiótico	Revisar el tratamiento de la endocarditis de válvula protésica precoz (inicialmente empírico) y tras la aparición del antibiograma.	El tratamiento empírico es vancomicina+gentamicina+rifampicina. Revisar la pauta cuando se disponga del cultivo y comprobar sensibilidades.
Indicaciones	Revisar las indicaciones de los fármacos de rescate en el tratamiento de la endocarditis.	La daptomicina no está aprobada para el tratamiento de la endocarditis. Informar de la necesidad de solicitar un Uso Compasivo.
Dosis	Revisar la dosificación de los antibióticos en un paciente obeso.	
Ajuste posológico	Ajustar las dosis de antibióticos según niveles plasmáticos para endocarditis: – Vancomicina: C_{min} 20-25 µg/ml C_{max} 30-45 µg/ml – Gentamicina: C_{min} <0,5-2 µg/ml C_{max} 3-5 µg/ml	Realizar el informe farmacocinético mediante el PKS. Informar al prescriptor y proponer aumento de dosis debido a niveles infraterapéuticos. Recomendar monitorización cada 2-3 días.
Efectividad del tratamiento antibiótico	Control de la evolución de los marcadores de infección: leucocitos, % neutrófilos, fiebre, proteína C reactiva…	Recomendar la monitorización de los antibióticos y revisar los nuevos cultivos y los antibiogramas.
Duración del tratamiento	Revisar la suspensión de gentamicina como sinérgico tras dos semanas de tratamiento. Comprobar que se realiza tratamiento durante el tiempo suficiente para erradicar las vegetaciones endocárdicas.	Control de la duración del tratamiento mediante la ficha farmacoterapéutica.
Función renal	Control estricto de la función renal, cálculo del filtrado glomerular mediante la ecuación de Salazar-Corcorán (para obesos). Vigilar fármacos que requieran de ajuste de dosis.	Informar al prescriptor del ajuste de dosis según función renal.
Interacciones farmacológicas	Control de las potenciales interacciones farmacológicas: – Digoxina y diuréticos – Rifampicina (potente inductor enzimático) y otros fármacos (digoxina, acenocumarol, antidiabéticos orales, corticoides).	Informar sobre las interacciones con relevancia clínica y los ajustes posológicos necesarios.
Control de las reacciones adversas	Controlar la posible nefrotoxicidad (creatinina sérica, urea sérica, filtrado glomerular, diuresis) y ototoxicidad (ambas por la asociación de gentamicina y vancomicina), control hematológico semanal (para linezolid) y neuropatía periférica y elevaciones de CPK (para daptomicina).	Revisión de la historia clínica para detectar efectos adversos e informar al prescriptor. Comunicar la RAM.
Administración	Informar a enfermería de la correcta administración de los fármacos: -Vancomicina: adminstración lenta en 1 h. -Gentamicina: administración en ½ h. -Inhaladores, diuréticos.	Informar a enfermería y al paciente en el momento del alta.
Adherencia al tratamiento y educación nutricional	Informar al paciente de la importancia de una buena adherencia al tratamiento, así como de la necesidad de cambios en el estilo de vida (reducción de peso con dieta, ejercicio, etc).	Informar al paciente en el momento del alta.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med. 2001; 345:1318-30.

2. Ausina V, Moreno S. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1ª ed. Madrid: Médica Panamericana. 2005; 1217-28.

3. Beynon RP, Bahl VK, Prendergast BD. Infective endocarditis. BMJ. 2006; 333:334-9.

4. Hill EE, Herijgers P, Herregods MC *et al*. Evolving trends in infective endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2006; 12:5-12.

5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS *et al*. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation. 2005; 111:3167-84.

6. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT *et al*. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci and staphylococci. JAMA. 1989; 261: 1471-7.

7. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients. Applying Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2000; 38:415-26.

8. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. Ann Intern Med. 2003; 138:135-42.

9. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F *et al*. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. J Antimicrob Chemother. 2006; 58:273-80.

10. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR *et al*. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Sthaphylococcus aureus. New Engl J Med. 2006; 355:653-66.

Endocarditis infecciosa II

Begoña Arce Abaitua.
Coordinadora: Susana Hernández Tapias.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

1. DESCRIPCIÓN

Antecedentes.
Historia médica relevante

Valvulopatía mitral reumática con estenosis moderada se le implantó una prótesis mitral biológica y tuvo que ser reintervenido 10 años después por degeneración de la prótesis implantándosele una prótesis mitral metálica. Factores de riesgo cardiovascular: HTA, dislipemia, exfumador. Hipertensión pulmonar severa. Hiperlipidemia. Crisis parciales complejas. Síndrome depresivo. Alfa talasemia homozigota.

Motivo de ingreso

Fiebre de origen desconocido a estudio (FOD).

El paciente indica que desde hace aproximadamente 3 meses presenta disnea, astenia, pérdida de peso (aproximadante 8 kg) fiebre intermitente que trata con paracetamol. Debido a estos episodios febriles acude a su médico de Atención Primaria (MAP), el cual, le prescribe un antibiótico (no recuerda cual); transcurridos 3 días del inicio del tratamiento antibiótico, acude a las urgencias, por presentar un pico febril (40 ºC).

Diagnóstico

Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica que produce degeneración de la válvula mitral y que requiere reemplazo de la misma.

Historia farmacoterapéutica

Tratamiento habitual

- Digoxina 0,25 mg: 0-1-0
- Paroxetina 20 mg: ½-0-0
- Simvastatina 10 mg: 0-0-1
- Amiodarona 200 mg: 1 comp/24 h (excepto V,S y D)
- Acenocumarol (según control)
- Telmisartán 80 mg/hidroclorotiazida: 12,5 mg.

Se detalla en la tabla 1.

	DÍA 1 TRAS INTERVENCIÓN	DÍA 3	DÍA 7	DÍA 13	DÍA 16	DÍA 23	DÍA 38
Gentamicina	160 mg/24 h iv.	240 mg/24 h iv.	160 mg/24 h iv.	Suspenden gentamicina			
Vancomicina	1 g/24 h iv.	1 g/12 h iv.	1.000 mg/24 h iv.			Suspenden vancomicina	
Rifampicina	600 mg/24 h iv.	900 mg/24 h vo.					
Metronidazol			500 mg/6 h vo.		Suspenden metronidazol		
Linezolid							600 mg/12 h vo.

6 semanas de tratamiento →

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica. iv.: vía intravenosa vo.: vía oral

Evolución clínica

Tras la intervención quirúrgica de recambio de válvula mitral, el paciente comienza tratamiento antibiótico para endocarditis protésica siguiendo los protocolos instaurados en el hospital.

Durante el tratamiento antibiótico los valores de creatinina sérica se ven aumentados, observándose un empeoramiento de la función renal, posiblemente relacionado con la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y glucopéptidos.

Aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento antibiótico, se instaura un cuadro de diarrea aguda compatible con colitis pseudomembranosa y confirmada con los resultados positivos del cultivo para *Clostridium difficile*, por lo que se inicia tratamiento con metronidazol y agentes probióticos (*Lactobacillus*) con el fin de restablecer la flora bacteriana normal del intestino. También se recomienda asegurar una ingesta hídrica abundante. Las abundantes diarreas, agravan el estado nutricional del paciente, que sigue perdiendo peso durante el ingreso. Tras analizar la analítica se observan unos valores bajos de albúmina (2,9 g/dl. Valor normal: 3,5-5 g/dl) que nos hacen pensar en una progresión de la desnutrición, por lo que se inicia tratamiento con suplementos proteicos añadidos a la dieta turmix coronaria que recibe el paciente desde la intervención quirúrgica.

Posteriormente el paciente desarrolla un rash cutáneo con exantema maculopapuloso, acompañado de prurito y eosinofilia presumiblemente relacionado con la administración de vancomicina. Para disminuir este efecto, se propone administrar la vancomicina aumentando el tiempo de infusión (velocidad de administración más lenta) y administrar conjuntamente dexclorfeniramina, para intentar calmar el picor que le causa el exantema. Como la reacción cutánea persiste y el paciente refiere una gran molestia, se decide retirar la vancomicina y sustituirla por linezolid la última semana de tratamiento (hasta completar las 6 semanas establecidas en el protocolo).

Resolución del caso

Una vez que el paciente recupera la función renal normal, desaparece la toxicodermia y se cumplen las 6 semanas de tratamiento antibiótico establecidas en el protocolo, el paciente es dado de alta, y citado en las consultas externas de cardiología para revisar la evolución de la nueva válvula mitral.

2. DISCUSIÓN

Se define **endocarditis protésica** a aquella que se produce sobre cualquier sustituto mecánico o biológico, autólogo o heterólogo de las válvulas nativas.

La endocarditis infecciosa sobre válvula protésica (EVP) es una entidad que complica el curso evolutivo de pacientes sometidos a reemplazo valvular.

Los gérmenes involucrados en las endocarditis protésicas suelen ser patógenos intrahospitalarios de gran afinidad por el material protésico y con gran capacidad de formación de biofilms (gérmenes como *Staphylococcus* coagulasa negativos o positivos y algunos bacilos Gram negativos con capacidad de secreción de una sustancia glicoproteica denominada "smile", que actúa como capa protectora bajo la cual los gérmenes proliferan y se diseminan a través del material de sutura al anillo perivalvular y al miocardio subyacente).

Tratamiento antibiótico

El tratamiento empírico inicial de toda EVP incluye comenzar con vancomicina+gentamicina hasta conocer el resultado de los hemocultivos, momento en el cual el tratamiento será modificado o continuado de acuerdo con el resultado obtenido.

Cuando los resultados de los hemocultivos son positivos existen distintas opciones de tratamiento. Si los hemocultivos permanecen negativos, como el caso del paciente que nos ocupa, que presentó durante todo su ingreso resultados persistentemente negativos, también existe un protocolo terapéutico (tabla 2).

Una vez instaurada la terapia antibiótica debe evaluarse la respuesta al tratamiento basándose en:

- Resolución de la fiebre.
- Desarrollo de complicaciones intra-cardiacas: disfunción valvular, insuficiencia cardiaca, aparición de fístulas o abscesos.
- Complicaciones embólicas.
- Infecciones metastásicas.
- Eventos adversos relacionados con el tratamiento.

El plan de atención farmacéutica que se siguió puede verse en la tabla 4.

	ANTIBIÓTICO	PAUTA	DURACIÓN DE TRATAMIENTO
INFECCIÓN DE VÁLVULA PROTÉSICA PRECOZ (<2meses)	Vancomicina	2 g/24 h iv.	6 semanas
	Gentamicina	3 mg/kg/24 h iv. en una dosis diaria	2 semanas
	Rifampicina	10-20 mg/kg/24 h iv. – vo. en 2-3 dosis	6 semanas
INFECCIÓN DE VÁLVULA PROTÉSICA TARDÍA	Vancomicina	2 g/24 h iv.	6 semanas
	Gentamicina	3 mg/kg/24 h iv. en una dosis diaria	2 semanas
	Ceftriaxona	2 g/24 h iv.	6 semanas

Tabla 2. Endocarditis de válvula protésica con hemocultivos negativos.

Los **aminoglucósidos (gentamicina)** son antibióticos de estrecho margen terapéutico. Su toxicidad se relaciona con las concentraciones plasmáticas por lo que la monitorización de estos niveles para realizar ajuste de dosis es el principal factor para evitar su aparición y garantizar su efectividad.

La **toxicidad renal** de los aminoglucósidos es un cuadro reversible que aparece varios días después de comenzar el tratamiento y cuya gravedad evoluciona con rapidez. La dosis, la duración de tratamiento y la cantidad total de antibiótico recibida influyen en la toxicidad.

El efecto nefrotóxico aparece en el 5-20% de los pacientes tratados. Las lesiones se producen a nivel de las células del túbulo proximal y en el glomérulo, y consisten en una reducción del filtrado glomerular secundario a un descenso del coeficiente de ultrafiltración y del flujo sanguíneo renal. La acumulación de los aminoglucósidos en la corteza renal puede alcanzar concentraciones hasta siete veces mayor que la concentración sanguínea, siendo esta acumulación tisular la causante de la toxicidad tubular.

Los **glucopéptidos (vancomicina)** también se consideran antibióticos de toxicidad elevada. La incidencia de **nefrotoxicidad** es variable. Se considera un efecto adverso poco frecuente y reversible al suspender el tratamiento.

En ocasiones, aparecen **erupciones cutáneas**, exantema maculopapular, que puede tener como base una reacción de hipersensibilidad. Este tipo de reacciones se producen con una incidencia del 4-5% y pueden resolverse al suspender el tratamiento o con la administración de corticoides o antihistamínicos.

Durante el ingreso de nuestro paciente, se realizaron controles periódicos de los niveles séricos de vancomicina (tabla 3), para asegurar que se encontraban dentro del rango terapéutico.

DÍAS DE TRATAMIENTO CON VANCOMICINA	Cl CREATININA (ml/min)*	DOSIS ACTUAL	PICO (1 h POST DOSIS): 20-40 µg/ml	VALLE (PRE DOSIS): 5-10 µg/ml	DOSIS RECOMENDADA
29 días	43,66	1.000 mg/72 h	35,18	9,84	1.000 mg/72 h
31 días		1.000 mg/72 h	33,93	3,36	1.000 mg/48 h
33 días		1.000 mg/72 h	34,25	4,12	1.000 mg/48 h
37 días	38,64	1.000 mg/48 h	24,47	3,88	1.400 mg/48 h
38 días	Suspenden tratamiento con vancomicina				

* Calculado a partir de los datos de creatinina sérica mediante la –Fórmula de Crockroft- (Indican una insuficiencia renal moderada).

Tabla 3. Controles periódicos de los niveles séricos de vancomicina.

El paciente inicia el tratamiento con una dosis de 1.000 mg/24 h. Dado el paulatino deterioro de la función renal (11 días después del inicio de tratamiento con vancomicina, el valor de creatinina sérica es de 2,70 mg/dl y el aclaramiento renal= 21,18 ml/min: Insuficiencia renal grave) y para evitar que las concentraciones plasmáticas excedan los máximos y se produzcan reacciones adversas, se decide espaciar las dosis y administrarlas cada 72 h.

Los efectos óptimos de la vancomicina se obtienen si las concentraciones séricas se mantienen al menos 2-4 veces por encima de la CMI para el organismo causante. Los valores valle deben ser, como mínimo, 10-15 µg/ml.

Debido a los niveles valle que se obtienen (31 días después del inicio del tratamiento: 3,36 µg/ml) y a la vista de una mejoría en la función renal con respecto a los valores de analíticas anteriores, se sugiere la modificación de la pauta

de vancomicina, recomendándose la administración de 1.000 mg cada 48 h en lugar de cada 72 h (se disminuye el intervalo de administración para intentar aumentar las concentraciones plasmáticas). Como esta medida no consigue alcanzar los niveles óptimos y las concentraciones en el valle siguen estando por debajo de 5 µg/ml se recomienda 6 días después aumentar la dosis y administrar 1.400 mg/48 h. Los efectos de esta intervención no se pudieron observar debido a la aparición de una reacción adversa (toxicodermia) relacionada con vancomicina, lo que llevó a suspender el tratamiento antes de completarse las 6 semanas establecidas en el protocolo y administrar en su lugar linezolid.

Para evitar consecuencias clínicas desfavorables por interacciones farmacológicas de la rifampicina con el resto del tratamiento del paciente, se analizan las posibles interacciones y se valora la importancia de las mismas:

Rifampicina + digoxina

Hay evidencias que demuestran que la rifampicina disminuye las concentraciones séricas de digoxina. La interacción se debe a un incremento del flujo a través de las células intestinales mediado por la glucoproteína P.

Se realiza un seguimiento de la concentración plasmática de digoxina y aumento de la dosis si fuera necesario. Es posible que la alteración de la función renal potencie la interacción y dado que el paciente presenta a lo largo del seguimiento un deterioro de la misma, se sugiere hacer controles periódicos de la concentración plasmática de digoxina mientras el paciente esté en tratamiento con rifampicina. Durante este periodo no se observan modificaciones en las concentraciones séricas y por tanto la dosis no se modifica.

Rifampicina + metronidazol

Está descrito que la rifampicina aumenta el aclaramiento del metronidazol (aumenta el metabolismo hepático). Cabe esperar que la efectividad del metronidazol se vea reducida, pero parece que no se ha comprobado su verdadera importancia clínica.

Durante la administración de rifampicina se recomienda controlar la función hepática en especial de la alanino aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST) séricas, que deberán determinarse antes del tratamiento y, posteriormente, cada 2-4 semanas durante el mismo. A los pacientes tratados con rifampicina deben realizárseles mediciones basales de los enzimas hepáticos, bilirrubina, creatinina sérica, recuento sanguíneo completo y recuento plaquetario antes de comenzar el tratamiento y al menos una vez al mes a lo largo del mismo.

Durante el tiempo que el paciente estuvo en tratamiento con rifampicina, se hicieron análisis periódicos para controlar los parámetros anteriormente citados.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar el tratamiento empírico inicial y el protocolo terapéutico a seguir en EVP instaurado en el hospital.	
Profilaxis infecciones	Revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento profiláctico tras la intervención quirúrgica de recambio de válvula mitral (tratamiento empírico: vancomicina+gentamicina hasta conocer el resultado de los hemocultivos, momento en el cual el tratamiento será modificado o continuado de acuerdo con el resultado obtenido).	Comprobar que una vez conocidos los resultados de los hemocultivos, el tratamiento se ajusta al resultado obtenido siguiendo los protocolos establecidos en el hospital.
Efectividad terapia	Controlar la evolución de la intervención de recambio de válvula mitral. Monitorización farmacológica: vancomicina.	Recomendar al prescriptor la monitorización de vancomicina.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento antibiótico siguiendo el protocolo terapéutico en EVP.	
Dosis	Ajustar la dosis de vancomicina en función de los niveles plasmáticos (reducir la dosis o espaciar las dosis).	Informar al prescriptor, proponiendo un ajuste de dosis, cuando los niveles plasmáticos se encuentren fuera de los rangos establecidos [Pico (1h post dosis)= 20-40 µg/ml; Valle (pre dosis)= 5-10 µg/ml].
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina sérica. Comprobación de la función renal.	Informar al prescriptor, proponiendo un ajuste de dosis.
Interacciones farmacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas. Especial cuidado con la rifampicina, debido a que acelera el metabolismo de otros fármacos por inducción enzimática del citocromo P-450. Posibles interacciones rifampicina+digoxina y rifampicina+ metronidazol (disminución de las concentraciones plasmáticas de digoxina y metronidazol).	Informar al prescriptor de aquellas intervenciones de relevancia clínica.
Reacciones adversas	Vigilar signos de nefrotoxicidad (Cr >1,1 mg/dl), alergia (rash cutáneo, exantema maculopapuloso), efectos secundarios (cuadro de diarrea aguda compatible con colitis pseudomembranosa).	Informar al prescriptor. Comunicación de las RAM.
Administración	Informar sobre la correcta administración: -Vancomicina: diluir la dosis de 500 mg al menos en 100 ml de glucosa 5% o ClNa 0,9%, o la dosis de 1 g al menos en 200 ml de glucosa 5% o ClNa 0,9%. No se recomiendan diluciones a concentraciones mayores de 5 mg/ml. Administrar en 1 h, no exceder en el ritmo de infusión los 10 mg/min. - Gentamicina: diluir la dosis en 100-200 ml de glucosa 5% o ClNa 0,9%. Administrar en 30 min-2 h. - Rifampicina: diluir en la proporción de 600 mg en 500 ml de solución glucosa 5%. También es compatible con ClNa 0,9%. Administrar en 3h. - Metronidazol: administrar en perfusión iv., a razón de 5 ml/min. - Linezolid: administrar la perfusión iv. durante 30-120 min.	Información al personal de enfermería.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Infective endocarditis. Guidelines for diagnosis and treatment. Recenti Prog Med. 2004; 95(12):591-603.

2. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2004; 54(6):971-81.

3. Guía de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. Guias de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2004; 57:952-62.

4. Endocarditis. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2000; 53: 1384-96.

5. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation. 2005; 111(23):394-434.

Gastroenteritis aguda

Isabel Moya Carmona y José Miguel Guzmán de Damas.
Coordinador: José Manuel Fernández Ovies.

Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 36 años que acude al Servicio de Urgencias del Hospital refiriendo presentar dolor abdominal difuso, con vómitos alimenticios y deposiciones diarreicas de hasta 20 en un día, de 48 h de evolución. Persiste diarrea, vómitos y dolor abdominal a pesar de automedicación con loperamida, butilescopolamina y solución de rehidratación oral. Astenia intensa. No refiere síndrome febril ni productos patológicos en diarrea. Sospecha de una intoxicación alimentaria ya que dos días antes comió en un restaurante asiático, poco antes del inicio de los síntomas.

Hipertensión arterial en tratamiento con olmesartan. Resto sin interés.

Analíticamente destaca: glucemia 128, Na^+ 133, urea 106, creatinina 2,8, K^+ 3,8. Se extraen hemocultivo y coprocultivo.

Consciente, orientado, deshidratado, eupneico en reposo. Abdomen blando, depresible, con molestias inespecíficas a la palpación difusa. Temperatura: 38 ºC.

Se diagnostica como gastroenteritis aguda con afectación renal secundaria con sospecha de intoxicación alimentaria infecciosa. Coprocultivo positivo para *Salmonella* serogrupo D. Hemocultivo negativo.

A su ingreso en observación se inicia tratamiento con fluidoterapia intravenosa (iv.) (cloruro sódico 0,9% 1.500 ml con 2 ampollas de ClK), mejorando la sintomatología ligeramente; persisten las deposiciones aunque en menor cantidad. Se inicia antibioterapia empírica con ciprofloxacino iv. 400 mg/12 h. A pesar de la ligera mejoría, persiste la insuficiencia renal, tolerancia a líquidos dudosa, y molestias abdominales, por lo que se decide su ingreso para continuar hidratación (tabla 1).

Una vez ingresado en el Servicio de Digestivo, se le pauta paracetamol 1 g si dolor o fiebre, butilescopolamina 20 mg/8 h, pantoprazol 40 mg/24 h, metoclopramida 10 mg si náuseas o vómitos y un régimen de fluidoterapia consistente en glucosa 5% 2.000 ml/24 h, cloruro sódico 0,9% 2.000 ml/24 h. Se continúa con el tratamiento antibiótico iniciado en Urgencias, ciprofloxacino iv. 400 mg/12 h. La butilescopolamina y la metoclopramida sólo son necesarias el primer día del ingreso. Se

recomienda dieta oral astringente y elevada ingesta de líquidos.

A los cinco días, debido a la buena evolución del paciente, se le retira la vía periférica y se pasa la medicación a vía oral (vo.). Un nuevo control analítico presenta normalización de las cifras de urea y creatinina que presentaba alteradas a su ingreso. Los vómitos y las deposiciones diarreicas disminuyen hasta su desaparición. A los seis días se le da el alta médica, encontrándose bien, apirético y con buena tolerancia gástrica.

FÁRMACOS	TTO. PREVIO AL INGRESO	TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO					TTO. AL ALTA
	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
	Diarrea, vómitos, dolor abdominal	Afectación renal Diarrea, vómitos, dolor abdominal, 38 ºC	Persiste IR	Disminución vómitos y diarrea	Disminución vómitos y diarrea	Normalización función renal. Desaparición síntomas GI	Normalización función renal. Desaparición síntomas GI
Loperamida 2 mg vo.	x						
Butilescopolamina 10 mg vo.	x						
Solución de rehidratación oral	x						
ClNa 0,9% 1.500 ml + 20 mEq ClK		x					
Ciprofloxacino 400 mg/12 h iv.		x	x	x	x		
Glucosa 5% 2.000 ml/24 h		x	x	x	x		
ClNa 0,9% 2.000 ml/24 h		x	x	x	x		
Dieta oral astringente			x	x	x	x	x
Paracetamol 1 g iv. si dolor o fiebre		x	x				
Pantoprazol iv. 40 mg/24 h		x	x	x	x		
Butilescopolamina 20 mg iv./8 h		x					
Metoclopramida 10 mg iv. si náuseas o vómitos		x					
Omeprazol 20 mg vo./24 h						x	
Ciprofloxacino 500 mg vo./12 h						x	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente.

2. DISCUSIÓN

Salmonella spp es la responsable de más del 50% de las infecciones bacterianas alimentarias. Su periodo de incubación oscila entre 8 y 48 h. Se caracteriza por diarrea y dolor abdominal de tipo cólico. En ocasiones se añade tenesmo y en las heces aparecen productos patológicos (sangre y pus)[1].

La gastroenteritis por *Salmonella* no tifoídica se diagnostica por el cultivo de *Salmonella* en las heces. En los casos en que se sospeche la existencia de bacteriemia (en decir, aquellos con fiebre prolongada o recurrente) está indicado realizar hemocultivos. Una vez demostrada la bacteriemia conviene determinar si es de alto grado (>50% de tres o más cultivos positivos); en caso afirmativo, es posible que haya una infección endovascular y por tanto hay que seguir investigando para identificar la fuente. Asimismo, se deben cultivar otros líquidos corporales, como el líquido articular o el cefaloraquídeo, en función de los síntomas clínicos y si se sospecha una enfermedad metastásica.

La gastroenteritis secundaria a *Salmonella* no tifoídica suele curar espontáneamente. La diarrea se resuelve en 3 a 7 días y la fiebre desaparece en 72 h. Por lo general no es necesario el ingreso hospitalario.

Sin embargo, se debe valorar individualmente el ingreso hospitalario en caso de: deshidratación grave, repercusión sistémica importante, asociación de factores de riesgo y hemorragia[2]. El ingreso del paciente, en este caso, estaría justificado debido al cuadro de insuficiencia renal secundaria a la deshidratación intensa por la gastroenteritis que padecía.

Los recién nacidos, los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos (infectados por VIH) que sufren una gastroenteritis por *Salmonella* son especialmente vulnerables a la deshidratación y a la diseminación y pueden necesitar tratamiento en régimen de ingreso hospitalario[1].

Hasta el 5% de los pacientes con gastroenteritis por *Salmonella* presenta hemocultivos positivos, y entre el 5 y el 10% de estos contrae infecciones localizadas. La bacteriemia es particularmente frecuente entre los lactantes, los ancianos y los pacientes con infecciones subyacentes graves o inmunodepresión. La *Salmonella* tiene propensión a infectar las zonas vasculares; se debe sospechar una infección endovascular si más del 50% de tres o más hemocultivos son positivos.

Los principales componentes del tratamiento son: reposición de líquidos y electrolitos, modificaciones dietéticas y uso de fármacos[2,3].

La reposición de líquidos puede pautarse por vía oral o intravenosa de acuerdo con el grado de deshidratación y la tolerancia oral. Se recomienda la vo. siempre, excepto en los casos en los que no sea posible la misma.

La rehidratación oral puede estar contraindicada en las siguientes situaciones, en las que se recurriría a la rehidratación parenteral:

- Deshidratación grave con afectación hemodinámica y/o disminución del nivel de conciencia.
- Existencia de vómitos incoercibles o grandes pérdidas fecales.
- Cuadro clínico potencialmente quirúrgico.
- Fracaso previo de la rehidratación oral.

La rehidratación se basa en la restitución de la cantidad de agua, glucosa y electrolitos que se pierden a causa de las deposiciones líquidas y frecuentes y es la primera medida a poner en marcha una vez diagnosticada.

La OMS y la UNICEF recomiendan la fórmula estándar de rehidratación por vía oral, que contiene 1.000 cc de agua, 20 g de glucosa, 3,5 g de cloruro sódico, 2,5 g de bicarbonato sódico y 1,5 g de cloruro potásico. Los preparados comerciales presentan la ventaja, frente a los preparados caseros, de eliminar errores en su preparación (el exceso de glucosa favorece la diarrea). La reposición debe reali-

zarse en pequeños sorbos, lo que facilita la tolerancia (2-3 l/24 h).

La fluidoterapia intravenosa, en caso de ser necesaria, tendrá que cubrir los requerimientos diarios y las pérdidas estimadas que se producen como consecuencia de la gastroenteritis aguda. Existen dos fórmulas aceptadas:

- 2.000 – 3.000 cc suero glucosalino + 40 mEq ClK + pérdidas ó

- 1.500 cc suero fisiológico 0,9% + 1.500 cc suero glucosado 5% + 20 mEq ClK + pérdidas.

El paciente recibió en el momento del ingreso en Urgencias rehidratación por vía intravenosa, ya que la tolerancia oral no era buena y se trataba de una deshidratación severa con valores elevados de urea y creatinina, siguiendo los protocolos existentes.

En cuanto a modificaciones dietéticas, es importante hacer notar que la restricción más allá de 24 h en la ingesta de alimentos, no está recomendada. Se aconseja en diarreas por gastroenteritis aguda la dieta astringente, que es el ejemplo típico de dieta progresiva, ya que la introducción de los alimentos se realiza paulatinamente. Se recomienda un periodo de ayuno absoluto entre 6 y 24 h, utilizando solamente rehidratación por vía oral. Con ello se consigue que el tracto digestivo se encuentre en reposo al principio y se vaya acostumbrando poco a poco a volver a realizar sus funciones habituales, perdidas durante la enfermedad. En el caso que nos ocupa, al momento del ingreso se le pauta al paciente una dieta astringente por vía oral que tolera poco a poco y sin ningún problema. Sin embargo, la hidratación se realiza por vía intravenosa debido a la intensa deshidratación que padecía el paciente, aunque por los datos de los que disponemos, hubiera sido posible retirar la vía iv. con anterioridad al día 5, y continuar la hidratación por vía oral, ya que los valores de creatinina y de urea se normalizaron al tercer día del ingreso (tabla 2).

La OMS considera que el tratamiento con fármacos antidiarreicos es poco eficaz en la diarrea infecciosa aguda, no reduce la pérdida hidroelectrolítica, retrasa la expulsión de los microorganismos causales y nunca deben utilizarse en niños. Sin embargo, pueden utilizarse ocasionalmente ciclos breves de antidiarreicos si los síntomas producen un gran malestar.

En cuanto a los agentes antisecretores, se encuentra el subsalicilato de bismuto. Este compuesto está contraindicado en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), dada la posibilidad de encefalopatía por bismuto. También se puede utilizar el racecadotrilo, un inhibidor de encefalinasas, que disminuye la secreción intestinal.

Los anticolinérgicos y los opiáceos son agentes antiperistálticos. En general, deben ser evitados en aquellos pacientes de apariencia tóxica, febriles o disentéricos. La loperamida aumenta la absorción de agua y electrolitos, y disminuye la motilidad y la secreción, pero su uso es bastante controvertido debido a que al alterar la motilidad intestinal aumenta el tiempo de eliminación bacteriana, prolonga la infección y aumenta el riesgo de bacteriemia. En el caso clínico, el paciente se automedicó con loperamida antes de acudir a Urgencias, lo que no estaría indicado debido a que se trataba de una infección por organismo bacteriano. Durante el ingreso hospitalario no recibió tratamiento con antidiarreicos.

Dado que la mayor parte de pacientes que acuden con gastroenteritis aguda presenta episodios leves, breves y autolimitantes, las indicaciones de tratamiento empírico con antimicrobianos son escasas: sospecha de infección bacteriana invasiva.

En general, el tratamiento antibiótico no está recomendado para la gastroenteritis por *Salmonella*[4]. Los síntomas suelen ceder espontáneamente y no se ha demostrado que un ciclo corto de antibióticos (ciprofloxacino 500 mg/12 h 3-7 días) los modifique. En las revisiones sistemá-

ticas y metaanálisis consultados, el tratamiento antibiótico se ha asociado a tasas elevadas de recaída y a estados prolongados de portador, ya que puede prolongar la eliminación de *Salmonella* por las heces. Los intentos de erradicar el estado portador con tratamiento antibacteriano (fluorquinolonas) parecen haber sido infructuosos hasta ahora y no se recomienda su utilización rutinaria.

Sin embargo, se debe considerar el tratamiento antibiótico preventivo en pacientes expuestos a un riesgo elevado de bacteriemia y/o infección local metastásica: recién nacidos (riesgo de meningitis), ancianos (riesgo de colonización de placas arterioscleróticas o de aneurismas), sospecha o presencia de enfermedad cardiovascular, presencia de prótesis o cuerpos extraños, enfermedades linfoproliferativas, pacientes transplantados, SIDA, anemia falciforme u otro tipo de anemia crónica. El antibiótico elegido debe ser eficaz frente a *Salmonella* y absorbible con el fin de prevenir la bacteriemia y preservar la flora anaerobia del colon para no prolongar el estado de portador fecal. Las fluoroquinolonas constituyen una terapia adecuada en todas las formas de salmonelosis en pacientes con criterios de riesgo, por varias razones: pueden administrarse vo., son eficaces frente a cepas multirresitentes y poseen un elevado nivel de penetración tisular. También se puede utilizar en estos casos una cefalosporina de tercera generación. El tratamiento en estos grupos de riesgo consistirá en un ciclo por vía oral o intravenosa durante 2 ó 3 días o hasta que desaparezca la fiebre. No se recomienda alargar más los ciclos terapéuticos ya que parece ser que de este modo aumentan las tasas de portador crónico y de recaídas.

Las infecciones focales y la bacteriemia potencialmente mortal por *Salmonella* no tifoídica se deben tratar con antibióticos. Dada la creciente prevalencia de resistencia a antibióticos, el tratamiento empírico debe incluir una cefalosporina de tercera generación, una quinolona o ambas. Si la bacteriemia es de bajo grado (<50% de hemocultivos positivos), el tratamiento debe durar entre 7 y 14 días. Los pacientes con SIDA y bacteriemia por *Salmonella* deben recibir un régimen de antibióticos iv. durante 1 ó 2 semanas seguido de la administración de una quinolona vo. durante 4 semanas. Las recaídas ulteriores obligan a instaurar un tratamiento supresor prolongado con una quinolona o TMP-SMZ según el antibiograma.

La antibioterapia empírica que se realizó al paciente con ciprofloxacino no estaría justificada debido a que no se trataba de una bacteriemia ni de un paciente con criterios de riesgo.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad de la terapia	Control hemodinámico del paciente. Control de la infección mediante signos, síntomas y cultivos.	
Selección del tratamiento	Evaluar la evidencia disponible del tratamiento antibiótico en pacientes con gastroenteritis por *Salmonella spp.*: no justificada en pacientes sin criterios de riesgo.	Informar al prescriptor.
Selección del tratamiento	Evaluar la evidencia disponible del tratamiento con antidiarreicos y espasmolíticos en pacientes con gastroenteritis por *Salmonella spp.*: no recomendados.	Informar al prescriptor.
Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina.	

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

En cuanto al resto de los síntomas, sólo en el caso de vómitos incoercibles o deshidratación intensa se recomienda el uso de metoclopramida. Como analgésicos o antitérmicos se recomienda paracetamol o metamizol. En general, para los dolores abdominales, se deben evitar los espasmolíticos, ya que pueden retrasar la eliminación del microorganismo.

Las gastroenteritis agudas constituyen un problema importante en salud pública, especialmente durante los meses de verano. Un 50% de las gastroenteritis agudas del adulto obedecen a causa bacteriana. Entre las bacterias responsables con mayor frecuencia de las gastroenteritis en el adulto destaca *Salmonella enteritidis* (50-60%), mientras que la fiebre tifoidea va siendo erradicada de los países desarrollados, la gastroenteritis aguda por *Salmonella* va adquiriendo mayor protagonismo en ellos, en relación con los hábitos alimentarios propios de la misma. Huevos y derivados desempeñan un papel muy importante en este contexto. La centralización de la producción alimentaria desempeña un papel fundamental en el aumento de la incidencia, ya que un descuido puede ocasionar que alimentos contaminados se distribuyan de forma rápida y amplia. Así pues es importante vigilar cada uno de los pasos de la cadena de producción alimentaria, desde la manipulación de las materias primas hasta la preparación de los alimentos terminados. Debido a la creciente prevalencia de *Salmonella enteriditis* en las gallinas ponedoras, se recomienda como estrategia sustituir los huevos a granel por huevos pasteurizados en las residencias de ancianos, los hospitales y los establecimientos de restauración.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Cherry K. Functional gastrointestinal disorders following *Salmonella* gastroenteritis outbreak. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.2005; 2(9):3805.

2. Janssen K, Pierard D, Spapen H. Acute Renal Dysfunction in *Salmonella* Gastroenteritis. J Clin Gastroenterol. 2006; 40(10):910-2.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR. 2003; 52(No.RR-16):1-16.

4. Thielman NM, Guerrant RL. Acute Infectious Diarrhea. N Eng J Med. 2004; 350(1):38-47

5. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS *et al.* Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. IDSA Guidelines. Clin Infect Dis. 2001; 32:331-50.

6. Parry BA, Christopher M. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica*. Curren Opin Infect Dis. 2003; 16(5):46772.

Complicaciones infecciosas tras cirugía colorrectal

Ana Aranda García y Montserrat Llopis Fernández.
Coordinadora: María Dolores Nájera Pérez.

Hospital General Universitario José María Morales Meseguer. Murcia.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 56 años, sin hábitos tóxicos. Alérgica a penicilina. No hipertensión arterial. No *Diabetes mellitus*. No dislipemia. Diagnosticada previamente de reflujo gastroesofágico y apendicetomizada. Situación basal adecuada. Tratamiento crónico con omeprazol.

Ingresa por dolor abdominal en fosa iliaca derecha y estreñimiento de 3 meses de evolución. En las tres últimas semanas presenta una pérdida de peso de entre 3 y 5 kg.

La exploración física al ingreso destaca que la paciente está consciente, orientada, afebril, tensión arterial: 90/60; auscultación cardiaca rítmica y sin soplos. Con abdomen distendido, sensación de ocupación del hipogastrio y fosa iliaca dolorosa a palpación.

Pruebas radiológicas con hallazgo de patología compatible con neoplasia intestinal, presentando además una hiponatremia de 129 mmol/l y leucocitosis.

La paciente se diagnostica de neoplasia estenosante de recto y sigma con metástasis a distancia y pelvis congelada y es operada a los 10 días del ingreso realizándose una resección ileocecal segmentaria con anastomosis término-terminal y colostomía de descarga ante la irresecabilidad del tumor.

Tras 48 h de la intervención quirúrgica ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI,) con dolor abdominal y salida de material fecaloideo por drenaje. Se decide cirugía urgente, encontrándose peritonitis pélvica secundaria a perforación del tumor.

Tres días más tarde presenta empeoramiento clínico y hemodinámico, objetivándose salida de contenido intestinal por drenaje parietocólico derecho. Se decide reintervención quirúrgica, objetivándose fuga de anastomosis ileocólica y peritonitis fecaloidea. Se procede a lavado abdominal profuso, sutura de anastomosis e ileostomía de protección en cañón de escopeta.

Tras la intervención la paciente está en situación de shock profundo, precisando aminas vasoactivas a dosis altas, abundante volumen y perfusión de diuréticos. Tras unos días de evolución, la paciente mejora permitiéndose suspender la sedación y es extubada.

Debido a la leucocitosis persistente a pesar de tratamiento antibiótico, se sospecha de un foco infeccioso, observándose por cirugía un gran absceso a nivel del extremo inferior de la herida quirúrgica que es drenado y curado localmente.

La evolución durante los siguientes días es favorable, manteniéndose la paciente afebril, con leucocitosis en descenso, asintomática, normotensa ya sin aminas vasoactivas y con diuresis adecuadas, trasladándose finalmente a planta.

A lo largo del ingreso la paciente presenta otras complicaciones como el desarrollo de trombosis de vena yugular derecha, vena subclavia y tronco braquiocefálico derecho, así como la aparición de un infiltrado en lóbulo superior derecho pulmonar en vías de resolución al alta de la paciente.

DÍA INGRESO	ENOXAPARINA	OMEPRAZOL	SUPLEMENTO HIPERPROTEICO	NUTRICIÓN PARENTERAL	ERTAPENEM
1er día	40 mg/24 h	40 mg/24 h			
2° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h			
3er día	40 mg/24 h	40 mg/24 h	cada 8 h		
4° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h	cada 8 h		
5° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h		1.800/120 kcal no proteica	1 g/24 h
6° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h		1.800/120 kcal no proteica	1 g/24 h
7° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h		1.800/120 kcal no proteica	1 g/24 h
8° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h		1.686/116 kcal no proteica	1 g/24 h
9° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h		1.686/116 kcal no proteica	1 g/24 h
10° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h		1.686/116 kcal no proteica	1 g/24 h
11° día	40 mg/24 h	40 mg/24 h			1 g/24 h

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica al ingreso.

DÍA INGRESO UCI	METRONIDAZOL	AMIKACINA	FLUCONAZOL	TEICOPLANINA	CIPROFLOXACINO
1er día	1.500 mg/24 h				
2° día	1.500 mg/24 h				
3er día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	400 mg/12 h		
4° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	400 mg/12 h		
5° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	400 mg/12 h		
6° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	400 mg/12 h	200 mg/12 h	
7° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	400 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/8 h
8° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	400 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/8 h
9° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	400 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/12 h
10° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	400 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/8 h
11° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	200 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/8 h
12° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	200 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/12 h
13° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	200 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/12 h
14° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	200 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/12 h
16° día	1.500 mg/24 h	1 g/24 h	200 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/12 h
17° día		1 g/24 h	200 mg/12 h	200 mg/12 h	400 mg/12 h
18° día			200 mg/12 h		400 mg/12 h

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica del tratamiento antibiótico en UCI.

2. DISCUSION

El cáncer colorrectal es el segundo tipo de tumor en incidencia en nuestro país y la tercera causa de muerte por cáncer. En España la incidencia de cáncer colorrectal parece ir en aumento en los últimos años, aunque la tasa de mortalidad esté descendiendo, debido al diagnóstico precoz y a tratamientos más efectivos.

La sintomatología clínica del cáncer colorrectal se conoce con cierta precisión. Así las lesiones del colon derecho se presentan característicamente con anemia, diarrea leve, dolor abdominal y, en ocasiones, masa palpable a la exploración física. En el colon izquierdo se presentan como alteración del ritmo defecatorio, dolor abdominal, rectorragias y aumento de la mucosidad en las heces. A nivel rectal predomina la existencia de rectorragias y tenesmo rectal[1].

Las complicaciones más frecuentes del cáncer colorrectal son la perforación que se produce tras una obstrucción aguda o a la propia tumoración produciendo peritonitis aguda fecal o circunscrita dependiendo de la localización del tumor.

Las complicaciones inmediatas más frecuentes de la cirugía colorrectal son la dehiscencia o fuga de la anastomosis, sepsis abdominal, hemorragia, oclusión intestinal, lesión de uréteres, lesión de vejiga urinaria, lesión uretral y complicaciones de la herida perianal de la resección abdominoperineal. Las complicaciones tardías incluyen estenosis de la anastomosis, obstrucción intestinal, retraso de la cicatrización de herida perianal en resección abdominoperineal, recurrencia tumoral, trastornos sexuales, trastornos de la micción, fístula colocutánea o enterocutánea[2].

La técnica laparoscópica se presenta como una alternativa para el manejo de la sepsis y de patologías de origen abdominal. Su objetivo principal es el de prevenir la formación de focos sépticos múltiples y evitar el daño de la pared por cierres sucesivos de ella. La posibilidad de diseminación de células neoplásicas, y su implantación en peritoneo y en las puertas de entrada, es el principal obstáculo para la aplicación generalizada de la vía laparoscópica en el arsenal terapéutico del cáncer colorrectal[3].

En el caso de nuestra paciente, se trata al ingreso con analgesia, protección digestiva y tromboembólica, realizándose las primeras pruebas y, debido a la situación basal de la paciente, se comienza con tratamiento antibiótico y suplementos nutricionales (tabla 1).

El antibiótico elegido es ertapenem, administrado durante 7 días previo a la cirugía. Este fármaco está indicado en el tratamiento de infecciones intraabdominales. Como intervención farmacéutica se recordó que podría dar lugar a reacciones de hipersensibilidad en pacientes alérgicos a penicilina. No obstante, se mantiene el tratamiento y la paciente no muestra sensibilidad cruzada.

Tras la cirugía programada, empeora la situación de la paciente presentando síntomas de peritonitis por lo que se inició tratamiento empírico con metronidazol y amikacina (tabla 2), no usándose ß-lactámicos debido a la posible alergia de la paciente.

Está ampliamente documentado el uso de antianaerobios y aminoglucósidos para el tratamiento de la peritonitis en la bibliografía[4]. La peritonitis secundaria suele estar causada por flora polimicrobiana mixta aerobia y anaerobia, con predominio de enterobacterias, *Bacteroides fragilis* y streptococos anaerobios. Así metronidazol está indicado en el tratamiento de infecciones debidas a bacterias anaerobias, especialmente las especies descritas con anterioridad. Se recomienda no sobrepasar los 7 días de duración de tratamiento, pero en caso de que sea necesario deben realizarse frecuentes recuentos leucocitarios, así como recordar el riesgo de efectos adversos neurológicos.

Amikacina está indicada en infecciones intra-abdominales e infecciones postquirúrgicas, en asociación junto con otros antibióticos, como es este caso, fundamentalmente cuando se sospecha o aísla *P. aeruginosa* o *Enterobacter spp.* La duración del tratamiento debe ser de 7 a 10 días. Tratamientos superiores pueden comprometer la función renal, auditiva y vestibular.

Se administró una dosis única diaria de amikacina (1 g/24 h), según la pauta recomendada (15 mg/kg/24 h). La creatinina de la paciente no se alteró, por lo que la dosis del antibiótico no requirió ajuste. No se consideró necesario la administración de una dosis de carga previa, recomendada en situaciones graves.

Se ha comprobado en diversos estudios[5], que la dosis única diaria de aminoglucósidos, es al menos tan eficaz como la pauta de dosis múltiple diaria, y presenta menos problemas de nefrotoxicidad. Esta forma de administración es, a su vez, más económica, ya que reduce los costes de administración y monitorización y los dependientes de la posible nefrotoxicidad.

La variabilidad de las concentraciones plasmáticas de los aminoglucósidos es importante y se debe especialmente a variaciones en el volumen de distribución, a alteraciones de la función renal, a la edad y a la gravedad de la enfermedad. Por la disparidad de los valores plasmáticos entre los pacientes se recomienda la monitorización de las concentraciones para asegurar un valor terapéutico (en relación con el pico del antibiótico) y prevenir la toxicidad (en relación con el valor valle del antibiótico). Las concentraciones de aminoglucósidos se deben medir en las situaciones en que se va a administrar el antibiótico de manera prolongada, en pacientes con alteración de la función renal o diálisis, en sujetos con infecciones que puedan comprometer su vida (ingresados en UCI o sepsis) y en aquellos con alteración del volumen de distribución (quemados, traumatizados, etc). En pacientes jóvenes sin enfermedad basal no es realmente necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas.

En nuestra paciente hubiera estado indicada la monitorización de las concentraciones plasmáticas de amikacina, dado que se encontraba en una situación grave ingresada en UCI, pero en nuestro hospital no se determinan las concentraciones plasmáticas de aminoglúcósidos. Aún así, la paciente no presentó síntomas de toxicidad asociada a la amikacina, tras 14 días de tratamiento en UCI.

Se inicia también tratamiento profiláctico con fluconazol para candidiasis sistémicas, indicado, entre otros, en tratamiento y profilaxis de infecciones localizadas en el peritoneo, en pacientes con neoplasias y en pacientes de cuidados intensivos. Se administra una dosis de fluconazol de 400 mg/12 h. Dado que la paciente no presentaba insuficiencia renal no es necesario modificar la dosis. Como vemos la dosis inicial empleada ha sido elevada. Sin embargo, los estudios de búsqueda de dosis indicaron que dosis diarias de 800 a 1.000 mg de fluconazol son eficaces y bien toleradas

Posteriormente, y ante la falta de respuesta, se amplia el tratamiento antibiótico con teicoplanina durante 11 días. Este antibiótico está indicado en infecciones producidas por gérmenes Gram positivos. En casos en infecciones graves se puede iniciar con una dosis de ataque de 400 mg/12 h, no obstante en nuestra paciente la dosis que se mantuvo fue de 200 mg/12 h durante todo el tratamiento de 11 días. vancomicina es una alternativa a los antibióticos ß-lactámicos en el tratamiento de infecciones graves producidas por Gram positivos en pacientes alérgicos a éstos. La eficacia y toxicidad del fármaco están relacionadas con las concentraciones plasmáticas del mismo, no obstante para evitar la posible aparición de efectos adversos en combinación con aminoglucósidos, dado que se puede potenciar la nefrotoxicidad, no se utilizó dicho fármaco. Además, en nuestro hospital no es posible la determinación de las concentra-

ciones plasmáticas de vancomicina. En el estudio a de Portolés y col[6], se evaluaron los costes sanitarios relacionados con el tratamiento con teicoplanina frente a vancomicina en las infecciones por Gram positivos, llegando a la conclusión, que los costes globales fueron similares para ambos fármacos, la tolerabilidad fue significativamente mejor en el grupo tratado con teicoplanina, sin que existiesen diferencias en cuanto a la eficacia.

El linezolid también podría valorarse para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes Gram positivos, en este caso se necesitarían resultados de pruebas microbiológicas o conocimiento de resistencias en el medio. El linezolid es un medicamento de uso controlado en nuestro hospital, por lo que su utilización debe restringirse a las condiciones de uso aprobadas por la Comisión de Infecciones. En este caso no se contempló esta posibilidad.

Se añade al tratamiento ciprofloxacino, antibiótico también indicado en peritonitis iniciándose a dosis de 400 mg/8 h por vía parenteral, para posteriormente disminuir la posología a 400 mg/12 h, con una duración del tratamiento de 11 días. La dosis usual de ciprorfloxacino por vía intravenosa varía de 200-400 mg/8-12 h, en casos de infecciones producidas por gérmenes con CIM >0,5 mg/l es conveniente reducir los intervalos de administración a 8 h y/o aumentar la dosis a 400 mg intravenoso (iv.), para evitar la selección de cepas resistentes. En nuestra paciente, dada la gravedad de su situación clínica se han utilizado las dosis máximas. Este fármaco puede estar relacionado también con efectos adversos neurológicos para disminuirlos el paciente debe estar bien hidratado.

Neumonías y posibles infecciones urinarias son complicaciones habituales de este tipo de intervenciones. Tras la resolución de la peritonitis y 22 días tras el ingreso la paciente recibe tratamiento empírico con levofloxacino para una neumonía por derrame bilateral a dosis de 500 mg/24 h por vía oral (vo.) durante 12 días, cubriendo con este tratamiento las bacterias atípicas, y evitando el uso de antibióticos del grupo de los ß-lactámicos. La biodisponibilidad vo. del levofloxacino es cercana al 100%, por lo que se ha preferido la utilización de esta vía, dado que la paciente presentaba tolerancia oral, así como una mayor estabilidad hemodinámica.

Durante todos los días de ingreso de la paciente, se monitoriza su función renal para prever posibles ajustes de dosis de antibióticos en relación con el aclaramiento de creatinina, y así evitar posibles efectos adversos. No obstante, no fue necesario ningún ajuste debido a que la función renal no se vio alterada.

Igualmente se realiza el seguimiento de la pauta antibiótica indicándose posible duración excesiva del tratamiento y solapamiento de espectro antimicrobiano, especialmente en el caso de Gram negativos, aunque también hay que tener en cuenta las resistencias de la zona. Sin embargo, ante la gravedad de la situación de la paciente, se continúa con tratamiento antibiótico empírico, indicado en estos casos, hasta la estabilización de la paciente y su salida a planta de hospitalización.

La situación de la paciente representa un riesgo muy elevado de enfermedad tromboembolica venosa profunda (ETEV) por haber sido sometida a cirugía mayor, edad superior a 40 años, presentar una neoplasia estenosante de recto y sigma diseminada, además de sufrir un encamamiento de más de 4 días[7].

En la profilaxis de ETEV están indicadas las medidas generales como movilización precoz y medias elásticas asociadas a heparinas de bajo peso molecular, manteniéndose estas últimas a dosis profilácticas (enoxaparina 40 mg/24 h) desde su ingreso. Aún así la paciente desarrolla trombosis de vena yugular derecha, vena subclavia y tronco braquiocefálico derecho, iniciándose tratamiento antitrómbótico a dosis adecuadas al peso de la paciente

y modificándose al alta la pauta de administración de enoxaparina 1 mg/kg/12 h a 1,5 mg/kg/24 h en su domicilio.

Se realizó, en este caso, una intervención farmacoterapéutica ya que el hematólogo prescribió como tratamiento antitrombótico una heparina de bajo peso molecular no incluida en la guía del hospital (nadroparina), sustituyéndose por medio de los estudios de equivalencia que recoge la bibliografía (tabla 3).

En situaciones de estrés como infecciones, cirugía, traumatismos, estancia en UCI se altera la integridad del eje hipotalámico-hipofisario, dando lugar a una supresión de los esteroides, que conlleva a un descenso importante en los niveles de cortisol sanguíneo. La insuficiencia suprarrenal puede estar presente en el paciente en estado crítico, por lo que el tratamiento con esteroides sería beneficioso[8].

En nuestro hospital está protocolizada la administración de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 8 h durante 5 días cuando el paciente permanece 3 o más días en la UCI, intentando prevenir los descenso de cortisol, puesto que es difícil diagnosticar con exactitud la insuficiencia corticoesteroidea y así se le administró a nuestra paciente.

Al ingreso presentaba una desnutrición leve, teniendo en cuenta los valores de albúmina (33 g/l), y se inició una nutrición enteral hiperproteica con el fin de mejorar el pronóstico en una posible intervención quirúrgica. 4 días tras el ingreso se pauta una nutrición parenteral por vía central (1.686 kcal y 116 kcal no prot/gN), preparando a la paciente para la cirugía programada.

Según las recomendaciones nutricionales de la Asociación americana de nutrición enteral y parenteral (ASPEN) cuando el paciente presenta cierto grado de desnutrición grave o moderada en el preoperatorio la administración durante 7 a 10 días de nutrición parenteral disminuye la infección y reduce en un 10% el riesgo de complicaciones post-operatorias[9].

En situaciones en las que el paciente presenta una desnutrición leve, como en nuestro caso, no se ha demostrado que la nutrición parenteral pre-cirugía reduzca las complicaciones post operatorias, pero su aporte, ayuda a mejorar el estado nutricional de candidatos a cirugía con algún grado de desnutrición.

En este caso, se decide pautar nutrición parenteral por el alto grado de estrés al que está sometida la paciente tanto por la agresión tan elevada de la cirugía, como de la neoplasia.

Tras la segunda reintervención se reinicia la nutrición parenteral por vía central puesto que el valor de albúmina mostraba valores de 17 g/l lo que indicaría una desnutrición grave. Se recurre a nutrición parenteral por el valor tan bajo de albúmina y porque la paciente se prevé que sea incapaz de alcanzar los requerimientos nutricionales por vía oral antes de 7 días. Se pauta ahora una nutrición para casos de estrés (2.110 kcal y 114 kcal no prot/gN) y para el grado catabólico de la paciente. Además la paciente recibe suplementos enterales junto con la nutrición parenteral para estimular el tracto gastrointestinal. Se utiliza para ello una dieta enteral enriquecida con arginina, RNA y ácidos w3, hiperproteica y especialmente indicada para pacientes con alto grado de estrés metabólico.

Según las recomendaciones de las distintas sociedades nutricionales el uso de suplementos en el post operatorio mejora significativamente la ingesta voluntaria, tanto proteica como energética, aunque no se logren los requerimientos nutricionales, mejora la salud física, la salud mental y la calidad de vida del paciente. Finalmente el aporte de suplementos reduce la estancia hospitalaria, las complicaciones y la mortalidad.

Tras la evolución favorable de la paciente, unos días antes de la suspensión de la nutrición parenteral, se inicia tolerancia con nutrición enteral comercial, quedando, finalmente, con una dieta oral de catering adaptada a su situación.

Al alta la paciente presenta herida limpia pero exudativa con el proceso quirúrgico resuelto satisfactoriamente. Es valorada por el Servicio de Oncología y se seguirá por este servicio para posible tratamiento adyuvante.

Tras la revisión del tratamiento al alta se indica continuar con levofloxacino 500 mg vo. cada 24 h durante 5 días más. Enoxaparina a dosis de tratamiento tromboembólico 80 mg cada 24 h (1,5 mg/kg/24 h), indicándosele la forma de administración más adecuada, así como furosemida 40 mg cada 24 h. Durante 6 semanas precisará hierro oral y polivitamínico B, de los cuales se indica como debe de administrarse en relación a las comidas. Como protector gástrico se pautó esomeprazol, fármaco fuera de nuestra guía hospitalaria y de la guía de área, pero que tras intervención de farmacia se modificó a omeprazol en dosis única diaria.

Hay pocos estudios que evalúen el impacto económico de la farmacoterapia en este tipo de patología, no obstante el uso inadecuado de la profilaxis antibiótica y antitrombótica puede suponer un alto coste para los sistemas sanitarios de salud[10].

Intervenciones farmacéuticas

El resumen del plan de atención farmacéutica puede verse en la tabla 4.

– Indicación de que ertapenem puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad cruzada en pacientes alérgicos a penicilina. No obstante, se mantiene el tratamiento y la paciente no muestra sensibilidad cruzada.

– Seguimiento de la función renal de la paciente para posibles ajustes de dosis de antibióticos en relación al aclaración de creatinina para evitar posibles efectos adversos. No obstante la paciente no necesitó ningún ajuste debido a que la función renal no se vio alterada.

– Seguimiento de la pauta antibiótica indicándose posible solapamiento de espectro antimicrobiano y duración excesiva del tratamiento. Sin embargo, ante la gravedad de la situación de la paciente, se continúa con tratamiento antibiótico empírico, indicado en estos casos, hasta la estabilización de la paciente y su salida a planta de hospitalización.

– Prescripción del hematólogo, como tratamiento antitrombótico, de una heparina de bajo peso molecular no incluida en la guía del hospital (nadroparina) siendo necesario la sustitución por medio de los estudios de equivalencia que recoge la bibliografía.

– Información al alta sobre levofloxacino 500 mg cada 24 h durante 5 días. Enoxaparina a dosis de tratamiento tromboembólico 80 mg cada 24 h, indicándosele la forma de administración más adecuada, así como furosemida 40 mg cada 24 h. Hierro oral y polivitamínico B, de los cuales se indica como debe de administrarse en relación a las comidas y omeprazol en dosis única diaria, preferentemente antes de desayuno.

TRATAMIENTO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	
Nadroparina 85 UI/kg/12 h	Enoxaparina 1 mg/kg/12 h ó 1,5 mg/kg/24 h
Dalteparina 100 UI/kg/12 h ó 200 UI/kg/24 h	
Tinzaparina 175 UI/kg/24 h	

Tabla 3. Equivalencias de heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de trombosis venosa profunda.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Posible reacción cruzada en paciente alérgica a betalactámicos.	Comprobar que se utilizan antibióticos de bajo riesgo de producir reacciones cruzadas en pacientes alérgicos a betalactámicos.	Recomendar el cambio de antibiótico en la prescripción de ertapenem (carbapenem), aunque en nuestro caso no se sustituyó.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento con los distintos antibióticos y antifúngicos.	En caso de sobrepasar la duración de tratamiento recomendada, comprobar que se realiza la monitorización adecuada para evitar posibles efectos adversos.
Disponibilidad del tratamiento	Valorar la disponibilidad de la heparina de bajo peso molecular en el hospital, por no encontrarse en la guía del hospital una heparina prescrita por el hematólogo.	Recomendar la sustitución por el equivalente terapéutico disponible en el hospital.
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina. Si Cr > 1,1 mg/dl revisar aquellos fármacos que requieran un ajuste de dosis: - Amikacina: dosis de 12 mg/kg/24 h (ClCr 60 ml/min), 7,5 mg/kg/24 h (ClCr 50 ml/min), 4 mg/kg/24 h (ClCr 30 ml/min). - Ciprofloxacino: 50-75% dosis (ClCr 10-50 ml/min), 50% dosis (ClCr <10 ml/min). - Ertapenem: dosis de 0,5 g/24 h (ClCr <30 ml/min). - Fluconazol: 50% dosis (ClCr <50 ml/min). - Levofloxacino: 250 mg cada 24-48 h (ClCr 10-50 ml/min), 250 mg cada 48 h (ClCr <10 ml/min). - Metronidazol: 50% dosis (ClCr <10 ml/min). - Teicoplanina: misma dosis cada 48 h (ClCr 10-50 ml/min), misma dosis cada 72h (ClCr <10 ml/min).	Informar al prescriptor proponiendo un ajuste de dosis, en caso necesario.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Interacciones Fármacológicas	Posible aumento de la nefro y ototoxicidad en el uso concomitante de amikacina y furosemida.	Monitorización de la paciente.
Nutrición enteral/parenteral	Vigilar que la paciente recibe un aporte nutricional adecuado, tanto en dosis como por la vía de administración, a cada situación de su ingreso.	Informar al prescriptor del aporte más adecuado en cada momento.
Administración domiciliaria del tratamiento.	Informar a la paciente sobre la forma más apropiada de administración de su tratamiento. Administrar omeprazol, hierro y furosemida, preferentemente en ayunas y por la mañana, cloruro potásico con alimentos e incorporada para evitar esofagitis.	Información al alta del paciente.

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez V, Almenar DJ, Serrano A. Cáncer de colon y recto. En Oncología Farmacéutica. Jiménez Torres Ed. Universidad de Valencia 2006. 63-85.

2. Charúa L, Avendaño Espinosa, O. Complicaciones de la cirugía colorrectal. Revista Médica del Hospital General de México. 2004; 67:163-169.

3. Romero Simó M, Coordinador. Guía de práctica clínica en el cáncer colorrectal. Generalitat Valenciana ed. 2002.

4. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S *et al.* Regímenes antibióticos para la peritonitis secundaria de causa gastrointestinal en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com*. (Traducida de The Cochrane Library. 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

5. Mensa J, Gatell JM, Azanza JR *et al.* Guía de Terapeútica Antimicrobiana. Barcelona. Elsevier-Masson ed. 20.

6. Portolés A, Palau E, Puerro M *et al.* Health economics assessment study of teicoplanin versus vancomycin in Gram-positive infections Rev Esp Quimioterap. 2006; 19(1):65-75

7. Qaseem A, Snow V, Barry P *et al.* Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Clinical. Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. 2007. Annals of Family Medicine. 2007; 5:57-62.

8. Schelling G, Roozendaal B, Krauseneck T *et al.* Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. Ann NY Acad Sci. 2006; 1071:46-53.

9. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. Gastroenterology. 2001; 121:970-1001.

10. Wasey N, Baughan J, de Gara CJ. Prophylaxis in elective colorectal surgery: the cost of ignoring the evidence. 2003 Can J Surg. 2003; 46:279-84.

Infección urinaria de origen nosocomial

Rebeca Aldaz Francés y Vanessa Castro Granell.
Coordinadoras: Ana Valladolid Walsh.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 74 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, con hipertensión arterial, *Diabetes mellitus* tipo 2, dislipemia y cardiopatía isquémica. En tratamiento crónico con enalapril, glibenclamida, pravastatina, ácido acetilsalicílico, dinitrato de isosorbida y mirtazapina.

La paciente acude a Urgencias por presentar dolor abdominal difuso en epigastrio e hipocondrio derecho y vómitos oscuros de 24 h de evolución.

En la exploración física presentó abdomen blando doloroso a la palpación.

Las constantes vitales al ingreso eran normales exceptuando fiebre de 39 °C.

A continuación se muestran las determinaciones analíticas que se encontraban alteradas en el momento del ingreso:

Bioquímica: glucosa 283 mg/dl (74-106), creatinina 1,9 mg/dl (0,5-0,9), bilirrubina total 5,8 mg/dl (0,2-1,1), GOT 214 U/l (5-31), GPT 162 U/l (5-31), GGT 334 U/l (9-35), LDH 800 U/l (240-480), amilasa 1421 U/l (28-100), lipasa 3031 U/l (13-60), PCR 254,1 mg/l (0-5).

Hemograma: leucocitos 27.150/µl (4.500-11.000).

Se le realizaron un electrocardiograma y una radiografía de tórax, ambos sin alteraciones significativas. El TAC abdominal mostró colecistitis, coledocolitiasis múltiple y pancreatitis edematosa con zonas de necrosis en cola pancreática. La paciente fue diagnosticada de pancreatitis aguda grave de origen biliar (criterio 6 de RANSON) y de shock séptico secundario a colecistitis y coledolitiasis.

Tras ser valorada por el Servicio de Cirugía, el mismo día del ingreso se le practicó colecistectomía, coledocotomía y limpieza de la cavidad abdominal. Tras la cirugía, la paciente pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para su seguimiento. La tabla 1 recoge el tratamiento farmacológico y dietético administrado durante su ingreso en dicha unidad.

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGÍA	DURACIÓN TRATAMIENTO	INDICACIÓN
Ranitidina	50 mg/8 h iv.	Días 1-74	Profilaxis úlcera estrés
Omeprazol	40 mg/24 h iv.	Días 75-77	Profilaxis gástrica
Nadroparina	3.800 UI/24 h	Días 1-77	Profilaxis tromboembólica
Pasta antibiótica orofaríngea	5 ml/6 h vo.	Días 1-77	Profilaxis neumonía asociada ventilación mecánica
Fitomenadiona	10 mg/8-12 h iv.	Días 1-16	Riesgo hemorragia por hipoprotrombinemia
Metoclopramida	10 mg/6-8 h iv.	Días 4-24 y 40-73	Gastroparesia
Eritromicina	250 mg/6 h iv.	Días 6-24	Procinético
Salbutamol	4 nebulizaciones/4 h	Días 1-77	Broncodilatador
Ipratropio	4 nebulizaciones/4 h	Días 1-77	Broncodilatador
Hidrocortisona	50 mg/6 h iv.	Días 7-15 y 31-38	Shock séptico
Metilprednisolona	40 mg/8 h iv. 20 mg/8 h iv. 10 mg/8 h iv. 5 mg/8 h iv.	Días 15-22 Días 23-29 Días 30-43 Días 44-45	Distrés respiratorio agudo
Furosemida	20 mg/12-24 h iv.	Días 1-17 y 31-43	Ascitis
Haloperidol	5 mg/6h im.	Días 24-29	Agitación
Insulina rápida	Según glucemias	Días 1-77	Hiperglucemia
Midazolam	Según protocolo	Dosis aisladas	Sedación
Cisatracurio	Según protocolo	Dosis aisladas	Sedación
Fentanilo	Según protocolo	Dosis aisladas	Analgesia
Nutrición parenteral total	1.700 kcal/2.000 ml	Días 2-11 y 27-35	
Nutrición enteral diabéticos	65 ml/h	Días 12-26	
Dieta completa hiperproteica		Días 36-77	
iv.: intravenoso; im.: intramuscular; vo.: oral			

Tabla 1. Tratamiento farmacológico y dietético administrado a la paciente durante su ingreso en la UCI (excepto antimicrobianos).

Durante todo el ingreso se le administraron fluidos intravenosos con aportes electrolíticos (gluconato cálcico, cloruro sódico 20%, cloruro potásico) según valores analíticos de dichos electrolitos y drogas vasoactivas (noradrenalina) en función de la tensión arterial.

La tabla 2 recoge todos los antimicrobianos administrados durante el ingreso hospitalario y el resultado de los cultivos microbiológicos positivos.

FECHA INICIO	ANTIBIÓTICO	POSOLOGÍA	MUESTRA	MICROORGANISMO AISLADO	ATB	SENSIBILIDAD
Día 1	Imipenem/cilastatina	500 mg/6 h				
Día 5	Ciprofloxacino	400 mg/12 h				
Día 16	Voriconazol	400 mg/12 h (D*)+240 mg/12 h	Aspirado	*Aspergillus spp.*	NO	
Día 24	Vancomicina	1 g/24 h	Orina sonda	*E. faecium* (>100.000 ufc/ml)	SÍ	SÍ
Día 31	Ciprofloxacino	400 mg/8 h				
Día 31	Metronidazol	500 mg/6 h				
Día 33	Piperacilina/tazobactam	4/0,5 g/6 h	Orina sonda	*E. coli* (>100.000 ufc/ml)	SÍ	No testado
Día 47	Ciprofloxacino Meropenem	400 mg/12 h	Exudado úlcera	*P. aeruginosa* *E. coli*	SÍ	SÍ
Día 47		1 g/8 h			SÍ	No testado
Día 52	Ampicilina	2 g/6 h		*E. faecalis*	SÍ	SÍ
Día 73	Vancomicina	1 g/24 h	Exudado úlcera	*E. faecium*	SÍ	SÍ
Día 73	Piperacilina/tazobactam	2/0,25 g/6 h	Punta catéter	*Staph.* coagulasanegativo	SÍ	No testado
ATB: antibiograma; D*: dosis de carga						

Tabla 2. Antimicrobianos administrados y resultado de los cultivos microbiológicos positivos a lo largo del ingreso hospitalario.

La figura 1 recoge la secuencia temporal de la administración de los antimicrobianos durante el ingreso.

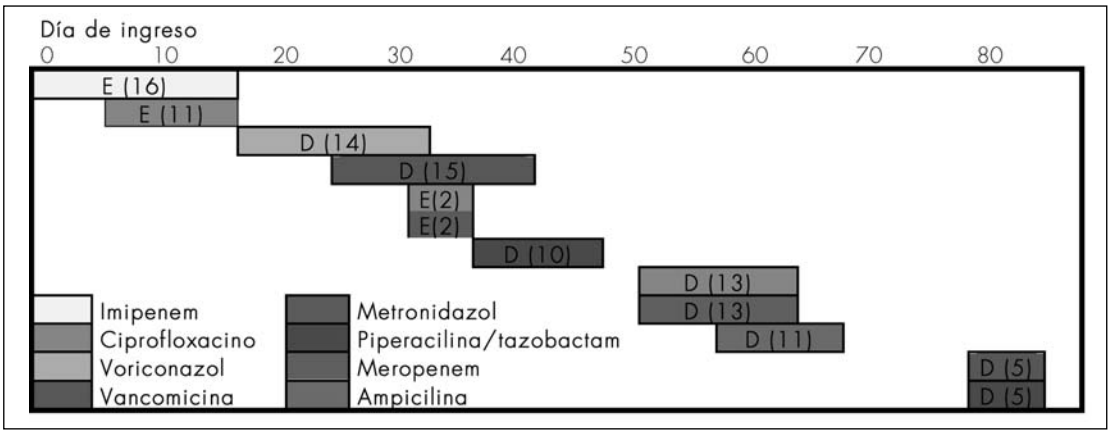


Figura 1. Secuencia temporal de la administración de los antimicrobianos a lo largo del ingreso hospitalario (E: empírico, D: dirigido, entre paréntesis días de tratamiento).

Hemodinámicamente la paciente se mantuvo inestable durante la primera semana, con episodios de hipotensión en relación con picos febriles, que fueron tratados con perfusión de noradrenalina. A los 48 días la paciente permaneció estable sin aminas, presentando nuevamente inestabilidad hemodinámica a partir del día 73.

Al ingreso presentó insuficiencia respiratoria severa, por lo que fue conectada a ventilación mecánica. Durante su estancia en la UCI desarrolló síndrome de distrés respiratorio agudo, tratado con metilprednisolona según protocolo

La paciente presentó disfunción renal al inicio de su estancia en la unidad, con recuperación posterior. Al ingreso se le colocó sonda vesical para control de la diuresis.

Desde el punto de vista digestivo, la paciente presentó colecciones a nivel pancreático, valoradas por los cirujanos que descartaron tratamiento quirúrgico, y que no experimentaron mejoría clínica.

El proceso infeccioso de la paciente fue tratado con varias pautas de antibióticos, bien de forma profiláctica, empírica o dirigida por antibiogramas. Durante el ingreso se produjeron complicaciones adicionales al cuadro séptico de origen pancreático. El día 16 sufrió aspergilosis pulmonar, resuelta tras tratamiento antifúngico con voriconazol. Así mismo, presentó dos cuadros infecciosos a nivel urinario asociados a sonda vesical entre los días 23 y 40 que se resolvieron favorablemente con tratamiento antibiótico dirigido. El día 45 se inició tratamiento de una úlcera de decúbito sacra con buena evolución clínica.

Las figuras 2, 3 y 4 muestran la evolución de la temperatura corporal, de la proteína C reactiva (PCR) y del número de leucocitos a lo largo del ingreso, diferenciando en color morado el período comprendido entre los días 23 y 40, en los que la paciente presentó dos ITU asociadas a sondaje vesical.

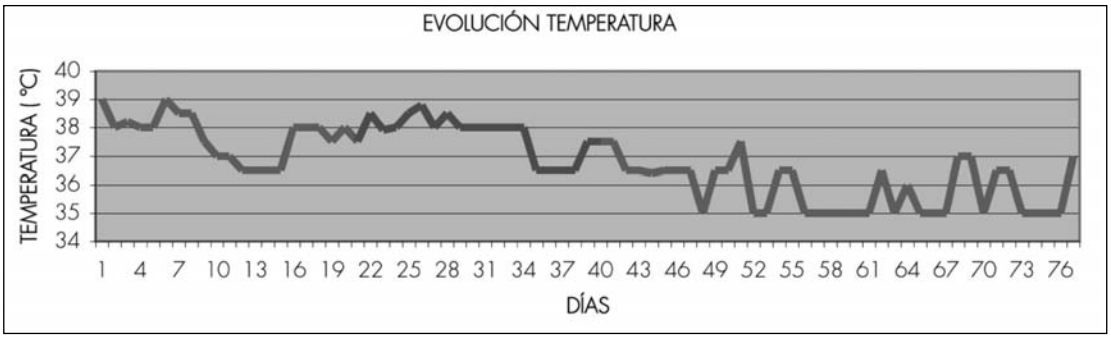


Figura 2. Evolución de la temperatura a lo largo del ingreso hospitalario.

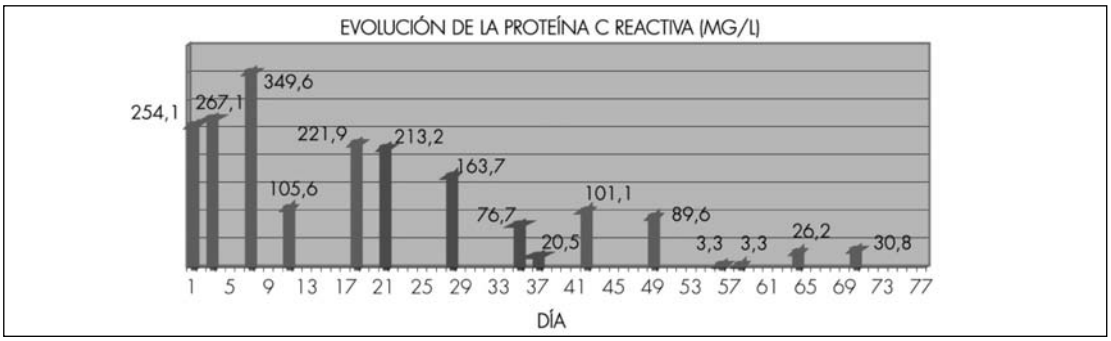


Figura 3. Evolución de la proteína C reactiva a lo largo del ingreso hospitalario.

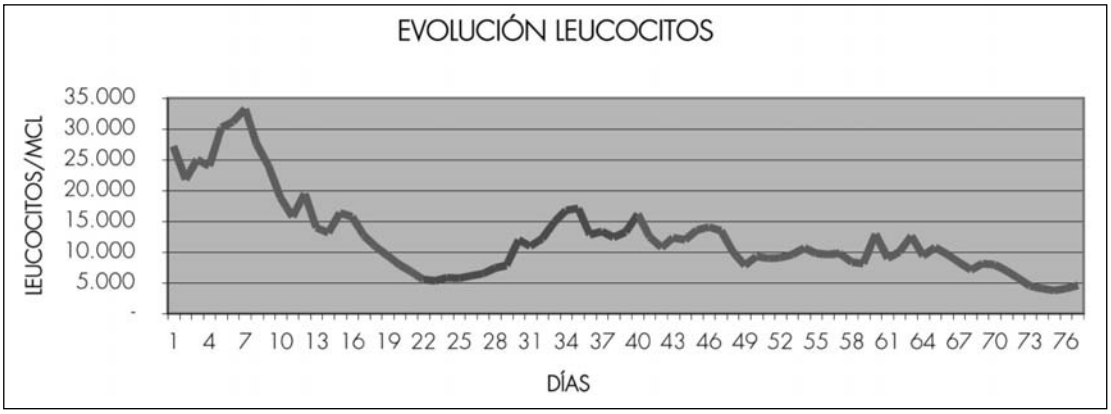


Figura 4. Evolución del número de leucocitos a lo largo del ingreso hospitalario.

A partir del día 73 la función respiratoria se deterioró de forma progresiva y la paciente presentó inestabilidad hemodinámica, falleciendo el día 77 de ingreso.

2. DISCUSIÓN

Las infecciones de las vías urinarias en pacientes portadores de sonda vesical son las infecciones nosocomiales más frecuentes, representando alrededor del 40% de todas las infecciones hospitalarias[1].

Alrededor de un 30% de los pacientes, son sometidos a cateterismo urinario durante su estancia hospitalaria, siendo la incidencia de bacteriuria asintomática de un 26%, y aumentando un 5% por cada día de sondaje. De estos pacientes con bacteriuria, un 24% presentarán síntomas de infección del tracto urinario (ITU), y un 3,6% bacteriemia[2].

El catéter transuretral rompe las barreras defensivas, distiende la uretra e impide el vaciado completo de la vejiga, permitiendo la proliferación de microorganismos en la orina residual[1]. El término bacteriuria, es utilizado cuando hay evidencia clínica, histológica o inmunológica de infección. La mayor parte de investigadores consideran la cifra de 100.000 UFC/ml para establecer el diagnóstico[1], aunque otros autores consideran que en pacientes portadores de sonda vesical se produce bacteriuria con recuentos de 100 UFC/ml[3].

Una de las indicaciones del sondaje vesical es su utilización en pacientes clínicamente inestables con necesidad de control estricto de la diuresis, razón por la que se sondó a la paciente durante toda su estancia en la UCI. Otras indicaciones son: obstrucción del tracto urinario inferior, retención urinaria, preoperatoriamente en pacientes que van a requerir cirugía y como medida paliativa en pacientes terminales[4].

El principal factor de riesgo de las infecciones urinarias en pacientes portadores de sonda es la duración de la cateterización. En algunos estudios se ha establecido que al cabo de dos semanas de sondaje, alrededor del 50% de los pacientes presentarán bacteriuria intensa, siendo ésta prácticamente universal después de los 30 días (división que se utiliza para diferenciar el cateterismo transitorio del cateterismo a largo plazo)[1]. Otros factores de riesgo son: sexo femenino, *diabetes mellitus,* ausencia de tratamiento antibiótico, colonización microbiana de la

bolsa de drenaje e incorrecciones en el cuidado del catéter[1,4-6].

La paciente presentaba al menos tres factores de riesgo, y a los 23 días de su ingreso en la UCI desarrolló ITU asociada a sonda vesical. Probablemente, la infección urinaria se produjo de forma tardía, por el hecho de recibir desde el primer día de ingreso antibióticos de amplio espectro (imipenem/cilastatina) para el tratamiento de la sepsis pancreática.

Esta afirmación se corrobora con los resultados de numerosos estudios, en los cuales la administración de antibióticos sistémicos se ha asociado con una disminución de la incidencia de bacteriuria, aunque el efecto protector sólo es apreciable durante los primeros 14 días de cateterización y es especialmente significativo en los primeros 5 días[7].

Existen algunos aspectos distintivos notables en la microbiología de las ITU en el paciente con sonda. Con frecuencia son infecciones polimicrobianas, especialmente en los casos de cateterismo prolongado, donde *E.coli* abandona el protagonismo casi absoluto que tiene en las ITU del paciente sin catéter, siendo frecuente el aislamiento de bacilos Gram negativos como *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, cocos Gram positivos como *E. faecalis* y levaduras (*Candida spp*), mostrando además elevadas tasas de resistencia a los antibióticos[1].

En este caso la paciente estuvo sondada durante 73 días y tuvo dos infecciones de orina producidas por dos microorganismos diferentes (*E. faecium y E. coli*), lo que concuerda con lo descrito en la literatura para el sondaje de larga duración.

En cuanto al tratamiento, la mayor parte de bacteriurias en el paciente con cateterismo urinario de **corta duración** cursan de forma **asintomática**, por lo que, en general, no deben ser tratadas mientras el paciente permanece cateterizado, debido a que en muchos casos, la bacteriuria desaparece con la retirada del catéter.

Existen algunas excepciones, en las que la bacteriuria asintomática debe ser tratada, como es el caso de mujeres embarazadas, enfermos que van a ser sometidos a cirugía y/o instrumentación urológica, pacientes con valvulopatías y en el caso de aislamiento de *Serratia marcescens*, dada su alta incidencia de sepsis[1,3,6,7].

La opción más adecuada para estos pacientes es el tratamiento por vía oral con amoxilicina/clavulánico, cefalosporinas de tercera generación, nitrofurantoína o una dosis de 3 gramos de fosfomicina-trometamol. En nuestro medio se desaconseja la utilización empírica de fluorquinolonas por las elevadas tasas de resistencia de las enterobacterias a estos antibióticos, especialmente en el paciente sondado (50% de los casos) o si los ha recibido recientemente[8].

De forma general, se acepta que no está indicado el uso de antimicrobianos profilácticamente para prevenir o retrasar la aparición de bacteriuria, ya que esta medida sólo genera la aparición de cepas resistentes[4].

Respecto a la **bacteriuria sintomática**, el tratamiento empírico inicial debe basarse en el patrón de resistencias y la sensibilidad de los microorganismos más prevalentes de cada unidad, ofrecer una cobertura amplia y razonable en aquellos pacientes con cateterización prolongada y modificarse por otro de espectro más limitado en cuanto se conozca la sensibilidad del microorganismo causal[1,9].

Las opciones terapéuticas empíricas son diversas pero es preciso tener en cuenta la posibilidad de infección por *P. aeruginosa* y por Enterococos. Una aproximación antibiótica inicial podría ser una cefalosporina de 3ª generación como la ceftazidima o el aztreonam, ambos con buena actividad antipseudomónica en combinación con la ampicilina. Otras pautas igualmente adecuadas pueden ser piperacilina/tazobactam o imipenem/cilastatina, especialmente en el caso de pacientes hospitalizados en unidades con elevada incidencia de infecciones por *Enterobacter spp* o por *K. pneumoniae* productora de ß-lactamasas de espectro ampliado.

La duración del tratamiento en caso de afectación del tracto urinario superior (pielonefritis) y/o bacteriemia debe prolongarse 14 días, mientras que si solo existe ITU inferior son suficientes de 7 a 10 días[6,7].

Otra medida que debe adoptarse una vez iniciado el tratamiento antibiótico es el recambio del catéter urinario por la presencia de bacterias adheridas a la superficie del mismo[1,6,7,9].

El tratamiento antibiótico parenteral administrado empíricamente a la paciente para la ITU nosocomial fue el correcto según las recomendaciones de las guías de práctica clínica, al tratarse de una paciente ingresada en una UCI que presentaba síntomas de bacteriuria (fiebre, dolor, tenesmo vesical).

La primera infección, causada por *E.faecium,* fue tratada empíricamente con vancomicina 1 g/12 h. El intensivista inició la terapia con este antibiótico porque el microorganismo aislado es uno de los más prevalentes relacionados con este tipo de infecciones en la UCI de nuestro hospital. Aunque posteriormente el antibiograma mostró sensibilidad del germen a la vancomicina, no se tuvo en cuenta la posibilidad de que la infección estuviera causada por Gram negativos, por lo que se debería haber asociado a la vancomicina un antimicrobiano que cubriera dicho espectro, como una cefalosporina de 3ª generación o piperacilina-tazobactam.

El farmacéutico recomendó la realización de niveles farmacocinéticos de vancomicina, obteniéndose una concentración mínima de 23,6 µg/ml (rango 5-10 µg/ml). Ante el resultado obtenido se propuso disminuir la dosis a 1 gramo/24 h.

El día 34 de ingreso desarrolló la segunda ITU causada por *E. coli*, que fue tratada con piperacilina-tazobactam, antibiótico de amplio espectro recomendado para el tratamiento empírico de este tipo de infecciones en los manuales de medicina intensiva. Al conocerse la información del antibiograma se sugirió el cambio a cefuroxima o gentamicina, al ser el microorganismo sensible a estos antibióticos y no haberse testado la piperacilina-tazobactam, pero la propuesta fue rechazada por sospecha del intensivista de sepsis pancreática adicional a la ITU.

Candida spp es uno de los microorganismos más prevalentes en las UCI de los hospitales españoles relacionada con las ITU asociadas a sonda vesical. Cuando se produce una infección por este microorganismo, los pacientes suelen permanecer asintomáticos, representando la candiduria una situación de colonización, y con muy escasas probabilidades de desarrollar candidemia. Ante esta circunstancia, la retirada del catéter, en los casos que fuera posible, se acompaña de un 40% de erradicaciones, mientras que el recambio de la sonda ha mostrado ser una medida poco eficaz. En los casos en los que se decida tratamiento antifúngico, éste se puede realizar con fluconazol y debe mantenerse durante al menos una semana[4,6].

En nuestro caso, por la gravedad de la paciente y debido a que la UCI de nuestro hospital tiene una prevalencia de ITU por *Candida spp* del 37%, se debería haber tenido en cuenta la posibilidad de desarrollar una infección fúngica. Aunque en la primera ITU estaba cubierta con voriconazol, por la aspergilosis pulmonar, en la segunda ITU se debería haber añadido un antifúngico al tratamiento empírico, dado que la retirada del catéter era inviable.

La duración del tratamiento, entre 10 y 15 días en ambas infecciones, fue la correcta, al tratarse de ITU asociadas a sondaje vesical sintomáticas en una paciente con signos de bacteriemia.

La eficacia de la terapia antimicrobiana utilizada se corrobora con la evolución de la temperatura corporal, que fue disminuyendo a lo largo del tratamiento antibiótico, y con la evolución de la PCR, cuyo valor al inicio de la terapia era de 213 mg/l y de 20,5 mg/l al final de la misma (figuras 2 y 3). Por el contrario, la evolución de los leucocitos no siguió el patrón esperado, probablemente por la patología de base

de la paciente (figura 4).

Algunos autores estiman que el sondaje es, en promedio, al menos un tercio más prolongado de lo considerado como necesario y que, hasta un 40% de las ITU podrían evitarse con la retirada temprana de la sonda[10]. Para su prevención se han evaluado diferentes medidas, como la realización de lavados vesicales con antisépticos, o la utilización de catéteres recubiertos por antibióticos para reducir la adherencia bacteriana, no mostrando, sin embargo, efectividad ninguna de estas opciones[5].

Así, se ha establecido que las mejores medidas preventivas para evitar una ITU son hacer uso de la sonda urinaria sólo si está indicado, utilizar una técnica de sondaje adecuada y, una vez colocada, prestarle los cuidados necesarios y retirarla lo antes posible[6].

A la paciente no se le retiró la sonda urinaria durante todo su ingreso en la unidad debido a que su situación de extrema gravedad requería un control estricto de la diuresis.

Otras intervenciones realizadas por el farmacéutico

– Se revisaron las dosis utilizadas de todos los antimicrobianos administrados a la paciente, que fueron correctas, ya que en el paciente agudo grave se recomienda el empleo de las dosis más altas recomendadas para el tratamiento de cada infección.

– La terapia empírica para el tratamiento de la úlcera de decúbito no se modificó una vez obtenido el antibiograma. Se propuso cambiar el meropenem y la ampicilina por amoxicilina-clavulánico para tratar *E. coli y E. faecalis*, ya que los dos microorganismos eran sensibles a éste antibiótico. Sin embargo, el intensivista consideró oportuno continuar la terapia con estos antibióticos, dada la gravedad de la paciente.

– Debido al largo tiempo de encamación de la paciente y a la consiguiente pérdida de masa muscular, los valores de creatinina séricos fueron muy bajos a lo largo de todo el ingreso, por lo que no permitían valorar de forma adecuada la función renal de la paciente. Por este motivo se recomendó la recogida de orina de 24 h semanalmente para el cálculo del aclaramiento renal.

– Periódicamente se revisaban todos los fármacos susceptibles de ajuste en caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática. Se propuso disminuir la dosis de piperacilina-tazobactam a 2 g/6 h porque la paciente presentó un aclaramiento de creatinina de 26,7 ml/h, intervención que fue aceptada.

– Los primeros 15 días de ingreso se administró fitomenadiona 10 mg/8-12 h, por su indicación en la hemorragia o peligro de hemorragia por hipoprotrombinemia. Debido a las alteraciones intestinales y pancreáticas de la paciente y a los niveles alterados del INR que presentó los dos primeros días, su uso estaría indicado, pero a dosis inferiores a las utilizadas. El tercer día se propuso suspender la administración del fármaco por normalización del INR, propuesta que fue desestimada por el intensivista, continuándose el tratamiento hasta el día 16.

– La paciente presentó los últimos días de ingreso leucopenia progresiva y aumento de transaminasas, por lo que se recomendó el cambio de ranitidina a omeprazol, dados los posibles efectos adversos de la ranitidina a este nivel.

– Durante gran parte del ingreso a la paciente se le administró NPT de 1.700 kcal. Se comprobaron los requerimientos energéticos según la ecuación de Harris-Benedict aplicando el factor de corrección para pacientes críticos. El aporte calórico fue el correcto (25-35 kcal/kg/24 h), al igual que la distribución de los macronutrientes (50% hidratos de carbono y 50% lípidos). Aunque en principio en las pan-

creatitis se recomienda disminuir el aporte de lípidos y aumentar los hidratos de carbono, en este caso no se consideró oportuno al tratarse de una paciente diabética.

La dietas enterales utilizadas se adecuaron a los requerimientos de la paciente, al principio se administró una dieta especial para diabéticos y posteriormente dieta completa hiperproteica enriquecida con glutamina, indicada en pacientes metabólicamente estresados y/o con función gastrointestinal alterada.

La tabla 3 resume las intervenciones farmacoterapéuticas realizadas durante el ingreso hospitalario dentro del Plan de Atención Farmacéutica.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Comprobar que las indicaciones de los fármacos utilizados se adecuaban a la ficha técnica. Excepción: eritromicina como agente procinético.	Tramitación solicitud Uso Compasivo al Ministerio de Sanidad y Consumo.
	Analizar tratamiento úlcera decúbito: meropenem, ampicilina, ciprofloxacino.	Informar prescriptor del antibiograma y proponer cambio de meropenem y ampicilina por amoxicilina-clavulánico.
	Analizar tratamiento empírico ITU: piperacilina-tazobactam.	Informar prescriptor del antibiograma y proponer cambio de piperacilina-tazobactam por cefuroxima o gentamicina.
Efectividad de la terapia	Control ITU asociada sonda: Tº: 38,8º C(día 23) – 37º C (día 40). PCR: 213,2 mg/l (día 23) – 20,5 mg/l (día 40). Leucocitos: 5360/µl (día 23) – 16180/µl(día 40). Cultivo orina sonda: >100.000 UFC/ml (día 23) – <100 UFC/ml (día 40).	Monitorización de las constantes vitales y de los parámetros bioquímicos relacionados con la infección.
Duración del tratamiento	Controlar duración tratamiento. 1º ITU: 10 días 2º ITU: 15 días	Seguimiento.
Posología	Revisar dosis de los tratamientos administrados Fitomenadiona 10 mg/8-12 h: INR:1,2 Niveles vancomicina: Cmin: 23,6 µg/ml (rango 5-10 µg/ml).	Recomendar suspensión fármaco. Proponer cambio vancomicina 1 g/12 h a 1 g/24 h.
Insuficiencia orgánica	Recogida semanal orina 24 h para cálculo aclaramiento creatinina (ClCr). ClCr: 26,7 ml/h.	Proponer reducción de la dosis de piperacilina–tazobactam de 4 g/6 h a 2 g/6 h.
Interacciones	Analizar las interacciones significativas fármaco-fármaco y fármaco-alimento.	Seguimiento
Reacciones adversas reales o potenciales	Estudiar las posibles reacciones adversas al tratamiento. Leucopenia progresiva y aumento de transaminasas.	Recomendar cambio de ranitidina a omeprazol.
Dieta	NPT: 1.700 kcal (50% H de C, 50% lípidos) Dieta enteral: especial diabéticos completa hiperproteica con glutamina.	Cálculo requerimientos energéticos según ecuación Harris-Benedict, aplicando factor corrección pacientes críticos.
Administración	Paciente conectado a ventilación mecánica, con riesgo de desarrollar neumonía asociada ventilación mecánica.	Elaboración en Servicio de Farmacia de pasta de descontaminación orofaríngea como fórmula magistral.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Mensa J, Pigrau C, Horcajada JC *et al*. Infección urinaria en el paciente sondado. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editores. Protocolos Clínicos Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: *http://www.seimc.es* [consultado: el 2 febrero 2007].

2. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. Am J Infect Control. 2000; 28:68-75.

3. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R *et al*. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. CID. 2005; 40: 643-54.

4. Verdejo C. Infección urinaria asociada al catéter vesical. En: Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Infecciones urinarias. 1ª ed. Madrid: Laboratorios Zambón. 2005. pp. 49-62.

5. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis. Int J Antimicrob Agents. 2004; 24S: S44-S48.

6. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE *et al*. The management of urinary and male genital tract infections. Guidelines European Association of Urology, 2006. Disponible en: *http://www.uroweb.org* [consultado el 2 febrero 2007].

7. Martinez JA, Mensa J. Infección urinaria asociada a catéteres urinarios en la comunidad. Enferm Infecc Microbiol Cli. 2005; 23(Supl 4):57-66.

8. Hans MD, Grant MD. Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patients. Am J Med. 2005; 118:14S-20S.

9. González S, Sirvent JM. Infección del tracto urinario asociada con sondaje vesical. En: Manual de Medicina Intensiva. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2001. pp.364-7.

10. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2001; 17:299-303.

Uretritis no gonocócica recurrente

Vanessa Jorge Vidal y Cristina González Pérez-Crespo.
Coordinadora: Susana Rabell Íñigo.

Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

1. DESCRIPCIÓN

Varón, 35 años, no alergias medicamentosas, no hipertensión, no *diabetes mellitus*, anemia crónica sin tratamiento actual, adicto a drogas por vía parenteral e inhalatoria (inh.) (cocaína y heroína), consumidor habitual de hachís y alcohol.

El paciente acude a Urgencias del hospital, refiriendo síndrome miccional autolimitado en 2-3 días, acompañado de exudado uretral purulento.

A la exploración física, el paciente presenta lesiones regionales en el glande, inicialmente vesiculosas, no pruriginosas ni dolorosas que evolucionan hacia úlceras superficiales confluentes con bordes levemente blanquecinos, con exudado uretral mucopurulento.

Juicio clínico:

- Posible VIH y VHC.
- Posible uretritis gonocócica (UG) o uretritis no gonocócica (UNG), a determinar. Posible sífilis.

Tras el ingreso del paciente, se tomaron muestras de sangre y orina, así como muestras del exudado uretral, para realizar un hemograma, serología (VHC, VIH, LUES, *Herpes virus, Rickettsia, Chlamydia*), bioquímica completa y cultivo de orina. Para la determinación del agente etiológico de la uretritis, se realizó un exámen en fresco del exudado, tinción de Gram y cultivo.

Bioquímica y hemograma al ingreso: GOT 47 UI/l; GGT 70 UI/l; sodio 133 mmol/l; potasio 4,4 mmol/l; calcio 8,2 mg/dl; creatinina 0,54 mg/dl; hemoglobina 10,2; hematocrito 33%; leucocitos $6x10^9$/l.

Debido a las características del paciente, y hasta la obtención del resultado de la tinción de Gram, se decide comenzar con tratamiento empírico con ceftriaxona 250 mg vía intramuscular (im.) dosis única y doxiciclina 100 mg/12 h, para cubrir *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Para controlar la agitación del paciente y el síndrome de abstinencia, se le prescribieron varios fármacos, entre ellos: flurazepam, quetiapina y clonazepam vía oral (vo.); de forma puntual cuando aumentaba la agitación se le administraba haloperidol y tiaprida im. (tabla 1).

La evolución del paciente fue buena, pero 2 días después del ingreso e inicio del tratamiento,

el paciente presenta picos febriles de 40 °C, por lo que se toma un hemocultivo, por sospecha de bacteriemia, iniciándose tratamiento con ceftriaxona 2 g vía intravenosa (iv.)/24 h y paracetamol iv. Posteriormente se confirmó en el hemocultivo la presencia de *Staphylococcus aureus*, por lo que se continúa con ceftriaxona iv. un total de 14 días (tabla 1).

La serología fue negativa para LUES, Ricketsia, herpes y Chlamydia; VHC positivo y anticuerpos VIH positivos, por lo que se habla con el paciente para que su compañera sexual se realice también pruebas de serología completa.

El examen microbiológico en fresco del exudado uretral, mostró escasos polimorfonucleares y ausencia de levaduras y tricomonas; con la tinción de Gram no se observaron diplococos gramnegativos. El cultivo fue positivo para *Proteus mirabillis*. Por lo que se confirma el diagnóstico: UNG; siendo el tratamiento empírico que se estableció el adecuado.

La evolución del paciente fue buena, dándole el alta a los 20 días del ingreso. La bioquímica y hemograma al alta fue: GOT 20 Ul/l; GGT 66 Ul/l; potasio 4 mmol/l; calcio 8,2 mg/dl; creatinina 0,44 mg/dl; hemoglobina 9,9 g/dl; hematocrito 30%; leucocitos 4,6x10^9/l.

Tras 3 meses, el paciente acude a Consultas Externas de Medicina Interna (Sección de Infecciosas), para la confirmación del diagnóstico del VIH y VHC, y decidir iniciar tratamiento. Durante la exploración el paciente refiere el mismo cuadro que cuando ingresó por UNG (exudado uretral mucopurulento); tras confirmar que su pareja no fue tratada en el episodio anterior, se sospecha UNG recurrente por el mismo patógeno, por lo que es tratado con doxiciclina 100 mg/12 h (tabla 1), indicándole que su pareja sexual debe seguir el mismo tratamiento durante 7 días.

	INGRESO		RECURRENCIA (3 MESES)	
FÁRMACO	FECHA INICIO	FECHA FIN	FECHA INICIO	FECHA FIN
CEFTRIAXONA (250 mg im. dosis única)	Día 1	Día 1		
DOXICICLINA (100 mg/12 h vo.)	Día 1	Día 20 (alta hospitalaria)	Día 1 (Se trata al paciente y a su pareja)	Día 7
FLURAZEPAM (30 mg/24 h)	Día 1	Día 20 (alta hospitalaria)		
QUETIAPINA (100 mg/8 h)	Día 1	Día 20 (alta hospitalaria)		
CLONAZEPAM (2 mg/8 h)	Día 1	Día 20 (alta hospitalaria)		
HALOPERIDOL im. si precisa				
TIAPRIDA im. si precisa				
CEFTRIAXONA (2 g/24 h iv.)	Día 1	Día 17		
PARACETAMOL (1 g/8 h iv.)	Día 1	Día 16		

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica del paciente.

2. DISCUSIÓN

La uretritis es el síndrome más común dentro de las enfermedades de transmisión sexual (ETS), aunque muestra un claro descenso en las últimas décadas en relación con otras ETS, tanto en España como en otros países desarrollados[1].

La uretritis, inflamación de la uretra, es un síndrome caracterizado por la aparición de un exudado uretral mucopurulento, disuria y/o prurito en el meato urinario. Atendiendo a su etiología se clasifican en UG y UNG, según se aísle o no *Neisseria gonorrhoeae*. La frecuencia de la UNG ha aumentado en los últimos años en la mayoría de los países, siendo muy superior a la UG.

La escasez de sintomatología subjetiva y objetiva hace que el diagnóstico diferencial clínico de la UG con la UNG sea difícil, siendo necesaria la confirmación del diagnóstico mediante la realización de un examen en fresco y tinción de Gram del exudado uretral, previo al cultivo. La presencia de más de 5 leucocitos polimorfonucleares por campo de 1.000 aumentos y la ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares con la tinción de Gram confirma el diagnóstico de presunción de la UNG[1, 2]. En el examen en fresco se descarta la presencia de levaduras y tricomonas realizándose después el cultivo de la secreción, para confirmar la UNG e identificar el agente patógeno.

En nuestro caso, en el cultivo se observó crecimiento de *Proteus mirabillis*, no creciendo *Neisseria gonorrhoeae*. La UNG causada por enterobacterias es poco frecuente, y se podría pensar en la contaminación de la muestra por *Proteus*[3], pero la presencia en la tinción de Gram de polimorfonucionales descartaron la sospecha de contaminación.

Debido a las características del paciente, al ingreso se decide comenzar con tratamiento empírico combinado: ceftriaxona im. dosis única y doxiciclina vo., para cubrir los patógenos más frecuentes responsables de la uretritis. Hasta un 40-50% de los casos, tienen una etiología mixta *Chlamydia-Gonococo,* por lo que se recomienda iniciar lo antes posible el tratamiento empírico que cubra ambos patógenos, tras el diagnóstico de sospecha y después de la recogida de la muestra adecuada[4]. Una de las opciones recomendadas por las Guías de Práctica Clínica (tabla 3), es la ceftriaxona 250 mg im. dosis única y doxiciclina 100 mg/12 h (7 días)[1,2]. En este caso la elección del tratamiento empírico fue adecuada. Revisando el tratamiento farmacológico que recibe el paciente durante el ingreso llama la atención que el tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 h se prolonga durante toda la estancia del paciente en el hospital, un total de 20 días, por lo que la duración del tratamiento sobrepasa los días recomendados, no siendo necesario tratamientos superiores a 7 días.

Aunque se hubiera podido optar por el tratamiento con azitromicina 1g dosis única para el tratamiento de la UNG, para asegurar el cumplimiento, la doxiciclina es más costo-efectiva, ya que el tratamiento con azitromicina 1 g supone 8,026 € (PVP), mientras que con doxiciclina 2,95 € (PVP).

Por otro lado, aunque la dosis única de azitromicina, mejora la adherencia al tratamiento, no ha sido demostrado en estudios clínicos, que ésta sea más efectiva que la doxiciclina. En casos en los que se sospeche que pueda haber falta de adherencia al tratamiento, azitromicina dosis única es el tratamiento de elección (Grado de recomendación B) [2].

En mujeres embarazadas, el tratamiento recomendado es eritromicina vo. 500 mg 4 veces cada 24 h durante 7 días o amoxicilina 500 mg 3 veces cada 24 h durante 7 días. El tratamiento con azitromicina 1 g dosis única, es también seguro y efectivo durante el embarazo[1,2].

A los tres meses el paciente acude a la consulta con la misma sintomatología por lo que se sospecha UNG recurrente, probablemente de-

bida a que su pareja sexual no fue examinada ni tratada, lo cual se hubiera tenido que hacer en el momento en que se confirmó la UNG.

En la uretritis recurrente o persistente, debe volver a tratarse con el régimen inicial, si no se realizó correctamente el primer tratamiento o si los pacientes se expusieron al contacto con el compañero sexual no tratado. En este caso, las Guías de Práctica Clínica recomiendan volver a utilizar el régimen inicial; en nuestro caso fueron tratados ambos con doxiciclina 100 mg/12 h, 7 días, aunque debido a las características sociales de nuestros pacientes hubiera sido mejor optar por el tratamiento con azitromicina 1 g dosis única, para evitar el incumplimiento del tratamiento.

El mayor problema del tratamiento de la UNG es el alto grado de infecciones recurrentes. Aproximadamente el 15-30% de los pacientes experimentan uretritis recuerrente en las 6 semanas después de completar el tratamiento con tetraciclina, siendo el rango de recurrencias mayor en pacientes con uretriris idiopática (infecciones producidas por patógenos distintos a *C. trichomatis* o *U. urealyticum*); más del 50% de los pacientes con uretriris causada por patógenos distintos a *Chlamydia* sufren recaída después de dos meses.

No existe un consenso para el diagnóstico o manejo de la UNG recurrente. La etiología es probablemente multifactorial y ocurre en el 20-60% de los hombres tratados. En caso de procesos recurrentes, deberemos indagar sobre si se ha incumplido el tratamiento, si se ha tratado a la pareja sexual, reexposición con una pareja sexual no tratada o con una nueva. En pacientes con síntomas persistentes, sospecharemos infección por otros patógenos, o una causa no infecciosa (alérgica, autoinmune). Si el paciente ha seguido el tratamiento prescrito inicialmente, y se puede descartar una reexposición, sospecharemos causas infrecuentes de uretritis. En recurrencias no bien explicadas está indicado, la realización del examen en fresco y el cultivo del exudado uretral para descartar *T. vaginalis* [1].

En el caso de haberse completado el tratamiento inicial y que la pareja sexual también hubiera sido tratada, se debe sospechar infección por *T. vaginalis*. Tras la toma de muestra se debe iniciar el tratamiento con eritromicina 500 mg 4 veces cada 24 h durante 2 semanas, más metronidazol 400 mg dos veces cada 24 h durante 5 días (grado de recomendación C).

Según los Protocolos Clínicos de la SEIMC, en caso de UNG, debe hacerse una revisión entre los 7-14 días de acabar el tratamiento para realizar cultivo y comprobar la curación clínica y microbiológica. En el caso de UNG persistente o recurrente el enfermo debe volver entre los 5-7 días para volver a examinar y prescribir nuevo ciclo de tratamiento.

Para evitar recurrencias lo más importante es tratar a las parejas sexuales, informar al paciente que es recomendable que no mantenga relaciones sexuales durante 4 semanas, en pacientes asintomáticos y hasta 6 meses en pacientes sintomáticos. Además, debido a la situación de este paciente, VIH y VHC positivo, se les debe informar que eviten el coito sin preservativo.

La educación sexual y la participación en el autocuidado de la salud sexual son procedimientos considerados como altamente efectivos. La abstinencia sexual durante la presencia de lesiones activas o durante los lapsos de tratamiento, tanto para el paciente como para la pareja sexual, es un procedimiento que propicia la curación y evita la transmisión. El uso correcto de preservativos es una alternativa igualmente confiable para evitar la transmisión de estas infecciones.

Por otro lado, es importante el seguimiento de los pacientes con uretritis para evitar complicaciones; entre las complicaciones de la UNG, las más frecuentes son la prostatitis y la epidimitis en hombres mayores de 35 años, debido al riesgo de infección crónica o reducción de la fertilidad, el tratamiento debe administrarse de forma precoz. Entre las complicaciones menos

frecuentes se encuentra el Síndrome de Reiter (1%), que consiste en la triada uretritis, artritis reactiva y conjuntivitis o uveitis, con o sin lesiones cutáneo-mucosas.

En la tabla 2 se expone el plan de atención farmacéutica aplicado a este caso.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar el tratamiento inicial de la UNG e indagar las causas de la posible recurrencia (incumplimiento del tratamiento, tratamiento de la pareja sexual...).	Reiniciar tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 h y tratar a la pareja sexual.
Efectividad terapia	Realizar revisión a los 4-5 días del comienzo del tratamiento.	Recomendar al prescriptor la realización de esta revisión.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento antibiótico con doxiciclina: 7 días.	Informar al prescriptor.
Dosis	Comprobar la correcta dosificación del paciente.	
Insuficiencia orgánica	– Insuficiencia renal: no necesita ajuste de dosis. – Insuficiencia hepática: administrar con precaución en pacientes con función hepática alterada. En estos casos ajustar dosis para evitar la acumulación orgánica del antibiótico.	Vigilar la función hepática del paciente.
Interacciones	– Antiácidos (fosfato de aluminio, salicilato de bismuto): disminuye la absorción de la doxiciclina, espaciar la administración. – El alcohol puede disminuir las concentraciones plasmáticas de doxiciclina en pacientes con alcoholismo crónico.	Información al paciente.
Reacciones adversas	Vigilar la aparición de reacciones adversas: gastrointestinales, dermatológicas, musculoesqueléticas y de hipersensibilidad.	Información al paciente. Informar al prescriptor. Comunicar las RAMs. Suspender el tratamiento en caso de decoloración permanente de los dientes y en casos graves de calambres abdominales, oscurecimiento o decoloración de la lengua, fotodermatitis, prurito genitourinario, estomatitis náuseas y vómitos.
Precauciones	Evitar la exposición prolongada a la luz solar y a las radiaciones ultravioleta.	Información al paciente.
Administración	Administrar durante el transcurso de una comida y con 200 ml de agua y dejando transcurrir al menos una hora antes de acostarse o tumbarse, para evitar la aparición de esofaguitis y úlcera esofágica.	Informar a enfermería durante la hospitalización. Información al paciente.
Adherencia al tratamiento	Valorar la adherencia del paciente y su pareja sexual al tratamiento con doxiciclina.	Informar al paciente sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento. Recomendar al prescriptor la utilización de azitromicina en dosis única en caso de una mala adherencia al tratamiento con doxiciclina.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

URETRITIS GONOCÓCICA	URETRITIS NO GONOCÓCICA
Cefixima: 400 mg vo., dosis única Ceftriaxona: 125-250 mg im., dosis única (A) Azitromicina 1 g vo. dosis única Ciprofloxacino: 500 mg vo., dosis única (A) Ofloxacino: 400 mg vo., dosis única (A) Levofloxacino: 250 mg vo. Doxiciclina: 100 mg/12 h/7 días Tratamiento alternativos: • Norfloxacino: 800 mg vo. dosis única • Cefotaxima 500 mg im., dosis única	Azitromicina: 1 g vo., dosis única (A-Ib) Doxiciclina: 100 mg/12 h/7 días (A-Ib) Tratamientos alternativos: • Eritromicina base: 500 mg oral/6 h/7 días (A) ó 500 mg/12 h/14 días (A-Ib) ó 250 mg/6 h/14 días. • Eritromicina etilsuccinato: 800 mg vo./6 h/7 días. • Minociclina: 100 mg/24 h/9 días (A). • Ofloxacino: 200 mg/12 h/7 días ó 400 mg/24 h/7 días (A-Ib). • Levofloxacino: 500 mg/24 h/7días.
A.Grado de recomendación A-Ib. Nivel de evidencia.	

Tabla 3. Tratamiento de la uretritis gonocócica y de la uretritis no gonocócica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolos Clínicos. Enfermedades de transmisión sexual: uretritis. *www.seimc.com* [consultado en enero de 2007].

2. 2002 National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *www.guideline.gov* [consultado en enero de 2007].

3. Workowski KA, Levine WC, Wassesheit JN. U.S. Centres for Disease Control and Prevention Guidelines for the Treatment of Sexually Transmitted Diseases: An Oportunity to Unify Clinical and Public Health Practice. Ann Int Med. 2002, 137(4):56-62.

4. 2002 National Guideline for the management of Chlamydia trachomatis genital tract infection. National Guideline Clearinghouse. *www.guideline.gov* [consultado en enero de 2007].

5. Nusbaum M, Wallace RR, Salt LM *et al*. Sexually Transmitted Infections and Incresed Risk of Co-infection with Human Immunodeficiency Virus. JAOA 2004, 104(12):527-35 [consultado en enero de 2007].

Complicación infecciosa tras cirugía de cataratas

Juan José Corte García y Celia Abajo del Álamo.
Coordinador: Jesús Prada Lobato.

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

1. DESCRIPCIÓN

La endoftalmitis es una complicación poco frecuente pero grave de la cirugía intraocular que puede conducir a una pérdida importante de visión. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló un cuadro de endoftalmitis bacteriana tras cirugía de cataratas.

Mujer de 86 años sin alergias medicamentosas conocidas con antecedentes de hipertensión arterial, ulcera duodenal y fractura subcapital de cadera derecha operada, en tratamiento con nitrendipino, enalaprilo, indapamida, lormetazepam, omeprazol y gabapentina. Hace 2 años la paciente fue intervenida quirúrgicamente de catarata en el ojo derecho, mediante facoemulsificación mas implante de lente con anestesia local. Durante la intervención se irrigó el campo con vancomicina 0,025% y gentamicina 0,004% en ringer lactato. Tras la intervención la paciente fue dada de alta con tobramicina + dexametasona por vía tópica. En una revisión a los cinco días de la intervención la paciente refirió aumento del dolor ocular, fotofobia y visión borrosa constatándose disminución de la agudeza visual. Ante la sospecha de una endoftalmitis aguda posquirúrgica se decidió el ingreso para iniciar tratamiento antibiótico y realización de una vitrectomia. Se pautó atropina y dexametasona tópicas y tratamiento antibacteriano empírico con vancomicina 1 g/12 h y ceftazidima 1 g/8 h intravenoso (iv.) y colirios de vancomicina 50 mg/ml y ceftazidima 100 mg/ml cada hora. Durante el tratamiento antibiótico sistémico el Servicio de Farmacia realizó la monitorización de concentraciones plasmáticas de vancomicina y ajustó su posología. A los dos días del ingreso se realizó vitrectomía posterior y se obtiene muestra analítica para cultivo microbiológico. Durante el procedimiento se administró 1 mg de vancomicina y 2,25 mg de ceftazidima por vía intravítrea. En el cultivo de humor vitreo se apreció crecimiento de *Streptococus imitis* y de acuerdo al antibiograma se sustituyeron los antibióticos previos por ciprofloxacino 500 mg/12 h vo. (ajustado a función renal) durante 14 días. Durante el ingreso la agudeza visual y la inflamación del ojo afectado fueron mejorando progresivamente.

A los 15 días del ingreso la paciente experimentó empeoramiento súbito con disnea, ortopnea, tos sin expectoración y dolor en costado izquierdo de características mecánicas. Se realiza ECG en el que se observan signos de insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a FA rápida de comienzo desconocido por lo que se pauta digoxina y diuréticos, con buena respuesta.

Al alta la paciente no presentaba alteraciones en la repolarización y su frecuencia cardiaca era de 80 latidos/min. Se pautó tratamiento anticoagulante domiciliario, además de atropina y prednisona oftálmicas, considerándose resuelta la infección ocular, con recuperación casi completa de la visión en el ojo afectado. Se recoge en la tabla 1 la historia farmacoterapéutica de la paciente.

FÁRMACOS	TRATAMIENTO AL INGRESO	MODIFICACIONES					
		Día 0	Comentarios	Día +2	Comentarios	Día +4	Comentarios
	Nitrendipino 10 mg/24 h vo.	Suspendido	Sustituido por equivalente terapéutico.				
	Enalaprilo 10 mg/24 h vo.						
	Indapamida 2,5 mg día vo.						
	Lormetazepam 1 mg/24 h vo.						
	Omeprazol 20 mg/24 h vo						
	Gabapentina 1.200 mg/24 h vo.						
	Ceftazidima 1 g/8 h iv.						
	Vancomicina 1 g/12 h iv.						
	Col. Ceftazidima 100 mg/ml 1 gota/h					Col. Ceftazidima 100 mg/ml 1 gota/4 h	Mejoría clínica
	Col. Vancomicina 50 mg/ml 1 gota/h					Col. Vancomicina 50 mg/ml 1 gota/4 h	Mejoría clínica
	Col. Atropina 1% 1 gota/8 h						
	Col. Dexametasona 0,1% 1 gota/8 h						
		Amlodipino 5 mg/24 h	Equivalente terapéutico de Nitrendipino 10 mg				
				Vancomicina intravítrea 1mg			
				Ceftazdima intravítrea 2,25 mg			

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continúa en la página siguiente).*

	TRATAMIENTO AL INGRESO	MODIFICACIONES				
		Día +8	Comentarios	Día +15	Comentarios	Día +18 – Alta
FÁRMACOS	Nitrendipino 10 mg/24 h vo.					
	Enalaprilo 10 mg/24 h vo.					
	Indapamida 2,5 mg día vo.			Suspendido		
	Lormetazepam 1 mg/24 h vo.					
	Omeprazol 20 mg/24 h vo.					
	Gabapentina 1.200 mg/24 h vo.					
	Ceftazidima 1 g/8 h iv.	Suspendido	Recepción antibiograma			
	Vancomicina 1 g/12 h iv.	Suspendido	Recepción antibiograma			
	Col. Ceftazidima 100 mg/ml 1 gota/h					Suspendido
	Col. Vancomicina 50 mg/ml 1 gota/h					Suspendido
	Col. Atropina 1% 1 gota/8 h					
	Col. Dexametasona 0,1% 1 gota/8 h					
				Suspendido		
		Ciprofloxacino 500 mg/12 h vo.	Recepción antibiograma			
				Digoxina 0,125 mg/24 h	Tras carga iv.	
				Furosemida 40 mg/24 h	Se recomendó hacer niveles	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

La endoftalmitis bacteriana es la infección del humor vítreo o acuoso del ojo. El humor vítreo es más susceptible a la infección, pues a diferencia del humor acuoso, es incapaz de eliminar bacterias. En estas condiciones, un pequeño número de microorganismos puede causar una grave infección. La cirugía de cataratas realizada a través de la cámara anterior puede favorecer la traslocación bacteriana hacia la cámara posterior y la contaminación del humor vítreo. La endoftalmitis producida por inoculación directa de microorganismos se denomina exógena, mientras que en la endógena la llegada de microorganismos se produce por diseminación hematógena. La mayoría de las endoftalmitis son de tipo exógeno y se producen mayoritariamente de forma aguda tras cirugía de cataratas, siendo su incidencia estimada del 0,1-0,2%[1], si bien otras series consideran porcentajes inferiores. El 75% de los casos se presentan en la primera semana tras la intervención, los pacientes refieren dolor y pérdida de visión en el ojo afectado. La confirmación definitiva del diagnóstico requiere cultivo positivo de humor vítreo o acuoso.

Una endoftalmitis postoperatoria constituye una emergencia médica, ya que puede conducir a la pérdida de la visión en el ojo afectado. La eficacia del tratamiento viene dada por dos variables: una concentración óptima de un antibiótico eficaz en el humor vítreo y la rapidez con que se consigue. Dado que la respuesta inflamatoria secundaria a la infección puede causar lesiones irreversibles en la retina, un diagnostico precoz y un tratamiento correcto e inmediato son aspectos prioritarios.

El tratamiento de una endoftalmitis bacteriana debe incluir una vitrectomía con el objetivo de favorecer la eliminación del agente infeccioso y sus toxinas y para obtener una muestra para cultivo. La punción permite además la administración intravítrea de antibióticos. Se recomienda de forma empírica vancomicina 1 mg más un aminoglucósido o ceftazidima 2,25 mg. Otras medidas que pueden ser útiles aunque no se haya establecido definitivamente su eficacia, son la administración sistémica y tópica de antibióticos y la administración intravítrea de corticoides.

El EVS[9] (*Endophthalmitis Vitrectomy Study*) publicado en el año 1995 evaluó la utilidad de la vitrectomía vía pars plana inmediata con inyección de antibióticos intravítreos frente a sistémicos en el manejo de endoftalmitis dentro de las 6 semanas del postoperatorio de catarata o implante secundario de lente intraocular. La vitrectomía inmediata se asoció con un incremento de tres veces en el número de pacientes que alcanzó visión de 20/40 (33% *vs* 11%), el doble de pacientes alcanzó visión de 20/100 (56% *vs* 30%), y una disminución del 50% en el número de pacientes con pérdida de visión severa (20% *vs* 47%). No hubo diferencias significativas con respecto a la agudeza visual o a la claridad de medios con el uso o no de los antibióticos sistémicos, probablemente porque muchos antibióticos necesitan demasiado tiempo para alcanzar una concentración terapéutica en el globo ocular, y en la mayor parte de los casos ésta nunca llega a ser la óptima. Los capilares retinianos no son fenestrados, por lo que el grado de difusión a la retina del antibiótico sistémico dependerá de la fracción libre de este y de su liposolubilidad. Si bien la inflamación que se produce durante la endoftalmitis puede aumentar la permeabilidad de la membrana hemato-retiniana este efecto suele ser moderado, por lo que la difusión al humor vítreo de antibióticos poco liposolubles (aminoglúcosidos) o con alto grado de unión a proteínas (vancomicina) es limitada[11] y la concentración máxima, tanto en cornea como en humor vítreo y acuoso, será menor que la sérica y se alcanzará con varias horas de retraso. Por el contrario, los antibióticos que atraviesan la barrera hemato-encefálica pueden alcanzar

concentraciones intraoculares elevadas, como es el caso de las cefalosporinas de tercera generación y de las quinolonas.

No obstante la administración sistémica de antibióticos puede contribuir a mantener la concentración intraocular del mismo antibiótico administrado directamente en la cámara posterior, al dificultar su eliminación por reducirse el gradiente de concentración.

Para el tratamiento de la endoftalmitis deberían emplearse vías de administración directa. La vía subconjuntival obtiene concentraciones muy altas en esclerótica y córnea pero menores en humor acuoso y prácticamente nulas en humor vítreo, por lo que esta vía quedaría relegada a procesos infecciosos de la cámara anterior. La única forma de alcanzar concentraciones adecuadas y con rapidez es la administración intravítrea.

La administración intravítrea de un antibiótico es un procedimiento invasivo no exento de riesgos. Se pueden observar aumentos transitorios en la presión intraocular, lesiones en el lugar de inyección y riesgo de traumatismo ocular. Se debe monitorizar el aumento de la presión intraocular después de la inyección, además de realizar la inyección bajo condiciones asépticas. Para disminuir el riesgo de toxicidad retiniana por las altas concentraciones locales de antibióticos, se recomienda que la administración intravítrea sea en la mitad anterior del vítreo.

La eliminación se produce por dos vías: difusión hacia cámara anterior y absorción por el conducto de *Schlemm* (vía anterior), y por un sistema de transporte activo de aniones (vía posterior). La vancomicina y los aminoglucósidos se eliminan principalmente por la primera vía y su vida media es de alrededor de 40h, mientras que los betalactámicos se eliminan por la vía posterior (saturable) con una vida media aproximada de 10 h.

La preparación de las inyecciones intravítreas debe realizarse siguiendo los procedimientos de trabajo en campana de flujo laminar horizontal (CFLH) y de trabajo en la zona limpia (según protocolo normalizado de trabajo del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Río Hortega). La campana de flujo laminar reduce el riesgo de contaminación por vía aérea, pero no aporta protección frente a la contaminación microbiológica procedente de las manos, el material o las soluciones, ni frente a errores (confusión de componentes o de volúmenes, introducir precipitados y partículas), por lo que se considera condición imprescindible el conocimiento y el cumplimiento escrupuloso de dichos procedimientos normalizados.

La elaboración de las inyecciones intravítreas de vancomicina y ceftazidima se realizó según los protocolos normalizados de trabajo del Servicio de Farmacia para ambas formulaciones, preparándose jeringas de vancomicina 1 mg/0,1 ml y de ceftazidima 2,25 mg/0,1 ml. El volumen final elaborado en ambos casos es de 1 ml para evitar posibles errores de dosificación por el espacio muerto en agujas y jeringas aunque las inyecciones intravítreas están generalmente limitadas a 0,1 ml de volumen total en cada administración.

En ambos casos se especifica en la correspondiente etiqueta, su composición, forma farmacéutica y volumen, vía de administración, fecha de fabricación y de caducidad (preferentemente para uso inmediato, desechar tras cuatro días si se mantiene a 2-8 °C).

La vía tópica oftálmica (colirios y pomadas) para los antibióticos quedaría limitada a infecciones externas como conjuntivitis o queratitis dada su escasa utilidad en infecciones de las estructuras internas del ojo. La aplicación de colirios reforzados de vancomicina y cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) proporciona un pulso inicial de entrada del antibiótico mientras su concentración es alta en las lágrimas pero decae rápidamente a medida que se va lavando de la superficie ocular.

En este caso la administración intravítrea de vancomicina y ceftazidima se considera indispensable ya que se trata de una emergencia médica, está avalada por una amplia experiencia de uso y recomendada en las revisiones de manejo de endoftalmitis[1]. En esta situación, al no existir presentaciones comerciales disponibles para estas vías de administración el Servicio de Farmacia debe garantizar la preparación de es estos medicamentos cumpliendo los requerimientos de calidad recogidos en el Real Decreto 175/2001. Como para el resto de formulas magistrales elaboradas se adjuntará toda la información oral y escrita pertinente tanto al médico como al paciente para suplir la falta de información de prospecto y cartonaje. Dado que esta vía de administración no aparece recogida en la ficha técnica, aunque existe una amplia evidencia disponible para respaldar su uso, será necesario el consentimiento informado del paciente.

Los microorganismos más frecuentemente implicados[10] son los estafilococos coagulasa negativos (70%), el *S. aureus* (10%), *Streptococus sp.* (9%) y diversas bacterias Gram negativas (6%). Por tanto, el tratamiento empírico debería incluir vancomicina y una cefalosporina o una quinolona con actividad antipseudomona (ceftazidima o ciprofloxacino).

Como alternativa a la vancomicina, el linezolid tiene una buena distribución en humor vítreo y acuoso tras la administración oral o intravenosa[3,4,5], pero carece de esta indicación autorizada[7] y no dispone de información clínica alguna para apoyar su empleo. De hecho sólo existe un caso publicado de utilización sistémica de linezolid en una endoftalmitis bacteriana, endógena[6] (con resultado satisfactorio). No hemos podido encontrar casos de administración intravítrea de linezolid. Por tanto, su uso debería reservarse para los casos excepcionales donde el patógeno fuese resistente a las otras opciones terapéuticas. Una limitación adicional es la asociación de linezolid con casos de neuropatía óptica, que en ocasiones progresaron hasta la pérdida de la visión (fundamentalmente en pacientes que recibieron tratamiento durante un período largo)[7]. El plan de atención farmacéutica llevado a cabo se resume en la tabla 2.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Historia farmacoterapéutica de la paciente	Revisar farmacoterapia del paciente al ingreso para detectar potenciales problemas relacionados con medicamentos (PRM). Valorar adherencia y autonomía del paciente.	
Profilaxis infección	Revisar historia clínica a fin de confirmar si la paciente recibió una adecuada profilaxis antibiótica para cirugía de cataratas.	Buscar estudios existentes sobre profilaxis antibiótica en cirugía de cataratas a fin de detectar potenciales alternativas con mejores resultados con respecto a la estrategia empleada en el hospital.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad terapia	Revisar que el paciente, en espera del resultado del cultivo microbiológico y antibiograma, recibe una adecuada cobertura antibiótica frente a los patógenos usualmente involucrados en la endoftalmitis postquirúrgica. Revisar en la historia clínica evolución de los signos y síntomas propios de la infección para contrastar efectividad del tratamiento antibiótico. El paciente tiene pautados fármacos de estrecho margen terapéutico. Control de parámetros hemodinámicas para valorar efectividad terapia antihipertensiva. Valorar idoneidad de la duración del tratamiento antibiótico.	Descartar el empleo de linezolid, a pesar de una buena distribución a nivel ocular, no tiene indicación autorizada para el tratamiento de la endoftalmitis bacteriana posquirúrgica ni estudios suficientes para avalar su uso. Monitorizar concentraciones plasmáticos de vancomicina y digoxina.
Colirios e inyecciones intravitreas de vanco y ceftazidima	No existen presentaciónes comercial, necesidad de elaborar fórmula magistral.	Elaborar formulaciones siguiendo escrupulosamente los procedimientos normalizados establecidos.
Dosis	Paciente con ligera insuficiencia renal, cobra especial relevancia monitorizar concentraciones plasmáticas de digoxina y vancomicina. Prestar atención a otros fármacos que reciba el paciente que sean susceptibles de ajuste posológico en base a la función renal.	Aumentar frecuencia de monitorización para vancomicina y digoxina en la semana inicial de tratamiento y realizar ajustes posológicos pertinentes. Reducir dosis de ciprofloxacino.
Administración	Vancomicina y ceftazidima carecen de indicación autorizada para ser administrados por vía intravítrea. La vía de administración intravíitrea supone un procedimiento invasivo con riesgos inherentes asociados a su empleo. La vancomicina en concentraciones ≤5 mg/ml debe administrarse en al menos 1 hora.	Solicitar uso compasivo. Proporcionar a médico y paciente información oral y escrita relativa a las inyecciones de ceftazidima y vancomicina a elaborar por el Servicio de Farmacia y la vía de administración intravítrea. Informar a personal de enfermería.
Seguridad	Controlar la evolución de los parámetros de la función renal. Revisar potenciales interacciones (especialmente aquellas que puedan motivar un aumento de toxicidad de digoxina y vancomicina)	Informar al prescriptor proponiendo un ajuste de dosis.
Tratamiento al alta	Insistir en la importancia de completar el tratamiento antibiótico prescrito. Correcto empleo de los colirios pautados. Revisión tratamiento farmacológico al alta.	Información al alta del paciente. Proporcionar información al paciente para garantizar la correcta administración, manipulación y conservación los colirios.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Durand M.L. Revisión UpToDate. Marzo 2006.

2. Miller JJ, Scott IU, Flynn HW *et al*. Acute onset endophthalmitis after cataract surgery (2000-2004): incidence, clinical setting, and visual acuity outcomes after treatment. Am J Ophthalmol. 2005; 139(6):983-7.

3. Fiscella RG, Lai WW, Buerk B *et al*. Aqueous and vitreous penetration of linezolid after oral administration. Ophthalmology. 2004; 111(6): 1191-5

4. García-Vazquez E, Mensa J, Martinez JA *et al*. Penetration of linezolid into the anterior chamber (aqueous humor) of the human eye after intravenous administration. Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48(2):670-2.

5. Prydal JI, Jenkins DR, Lovering A *et al*. The pharmacokinetics of linezolid in the non-inflamed human eye. Br J Ophthalmol. 2005; 89(11):1418-9.

6. Burns SJ, Sampath R y Knapp CM. Endogenous endophtalmitis treated with systemic ciprofloxacin and linezolid. Ann. Ophthalmol. 2005; 37(4):301-02

7. Ficha técnica de Zyvoxid®. Agencia Española del Medicamento. 2006.

8. Watts AR, Prydal JI, Tambe K *et al*. Linezolid, a new antibiotic for the treatment of post-operative endophtalmitis. Invest ophthalmolol Vis Sci. 2003; 44(5):145.

9. Endopththalmitis Vitrectomy Study Group: Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A Randomized trial of inmediate Vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Arch. Ophthalmol 1995; 113: 1479-96.

10. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA *et al*. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophtalmitis vitrectomy study. Am. J. Ophthalmol. 1996; 122(1):1-17.

11. García E, Mensa J, Martínez JA. Difusión y farmacocinética de antibióticos en el globo ocular. Implicaciones terapéuticas. Rev Esp Quimioter. 2001; 14(4):331-9.

Queratitis por *Acanthamoeba*

Rosa Mª Romero Jiménez y Aránzazu Linares Alarcón.
Coordinadora: Carmen Gallego Fernández.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 18 años usuaria de lentes de contacto blandas, que acudió a urgencias por fotofobia y dolor ocular en ojo izquierdo, siendo diagnosticada de úlcera corneal infiltrada (córnea edematosa). Se tomaron muestras para cultivo y se le prescribió un tratamiento con:

– Tobramicina colirio 0,3%: 1 gota/30 mn durante las tres primeras horas y después una gota cada hora (en dosis horaria).
– Ciprofloxacino colirio 0,3%: alternando con el anterior.
– Cloranfenicol pomada 1%: por la noche.
– Atropina colirio: 1 gota/12 h.

A las 12 h acude al servicio de oftalmología, se observa una infiltración densa y opaca, con discreto engrosamiento corneal, siendo ingresada en habitación aislada, con elevado riesgo ocular y sospecha de infección por *Pseudomonas*.

Se mantiene tratamiento anterior y se añade:

– Ceftazidima vía intravenosa (iv.) 1 g/8 h.
– Netilmicina iv. 150 mg/12 h.
– Paracetamol vía oral 650 mg/6-8 h si dolor.
– Tobramicina colirio 16 mg/ml.
– Lavados con suero fisiológico y gasas estériles en zona periorbitaria si hay acumulo de secreciones.

Los colirios de ciprofloxacino y tobramicina se alternan cada hora durante 4 días y a partir del quinto día descanso nocturno durante 5 h.

A los 8 días se obtienen los resultados del cultivo siendo positivo a *Acinetobacter anitratus, Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*, modificándose el tratamiento a ciprofloxacino vo. 750 mg/12 h y diclofenaco vía oral (vo.) 50 mg/8 h.

A los 15 días del ingreso la paciente es dada de alta, con el siguiente tratamiento:

– Ciprofloxacino 0,3% colirio 5 veces/24 h.
– Tobramicina 0,3% colirio 1 gota/8 h.
– Tobramicina 0,3% ungüento por la noche.
– Ciprofloxacino vo. 500 mg/8 h.
– Diclofenaco vo 50 mg/8 h.

A los dos días del alta acude a revisión, cambiándose la tobramicina por clortetraciclina 0,5% pomada oftálmica. Se solicita al Servicio

de Farmacia colirio de colistina que lo prepara como fórmula magistral:

Colistina. . . . . 50 mg.
Agua para inyectables c.s.p. . . . . 1 ml.

A los 8 días del alta es ingresada de nuevo para someterse a una biopsia corneal. Ante la no mejoría de las lesiones corneales se planteó una posible etiología fúngica, por lo que se administra colirio de anfotericina al 1% en dosis horaria (preparado en el Servicio de Farmacia como fórmula magistral):

Anfotericina B . . . . . 50 mg.
Agua para inyectables c.s.p. . . . . 5 ml.

También se añade:

– Amikacina iv. 1 g/24 h.
– Ceftazidima iv. 1 g/8 h.
– Ciprofloxacino 0,3% colirio.

– Metamizol vo. para el dolor.

El intervalo de administración del colirio de anfotericina se aumenta a 4 veces/24 h.

A los dos días del 2º ingreso se suspendió el colirio de ciprofloxacino y se añadió:

– Rifampicina colirio 4 veces/24 h.
– Colirio de ciclopentolato 1% 2 veces/24 h.

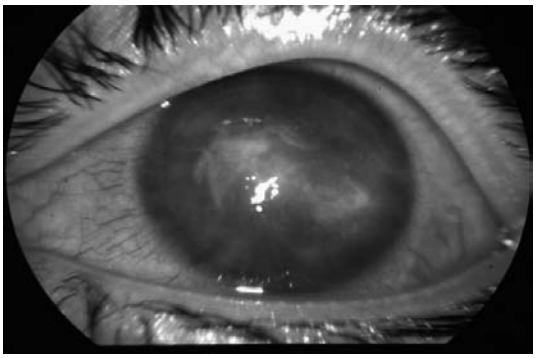


Figura 1. Estado del ojo infectado con *Acanthamoeba*.

A la semana del 2º ingreso se obtiene el resultado de la biopsia:

"Fragmento de córnea con inflamación aguda y presencia de estructuras compatibles con quistes de *Acanthamoeba*".

Por lo que se suspendió el tratamiento anterior y se instaura:

– Colirio de polihexametilenbiguanida (PHMB) al 0,02% en dosis horaria.
– Solución oftálmica de propamidina isetionato en dosis horaria (se solicitó al servicio de farmacia que por ser medicamento extranjero tuvo que tramitarlo).
– Colirio asociación antibiótica: gramicidina, polimixina B, neomicina 4 veces/24 h.

La evolución fue favorable y a los 7 días del inicio del tratamiento amebicida la paciente fue dada de alta. El tratamiento amebicida se continuó durante un año y medio más.

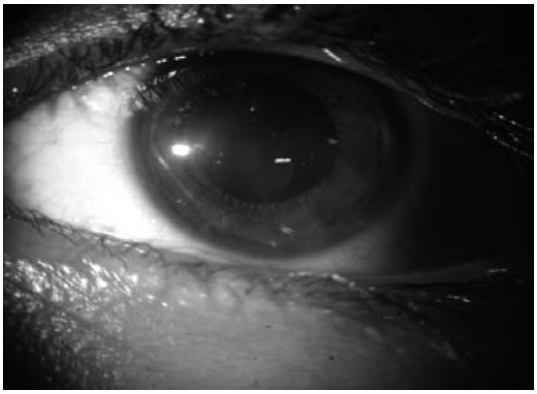


Figura 2. Estado del ojo tras un año de tratamiento.

La evolución del diagnóstico y tratamiento farmacológico instaurado se resume en la tabla 1.

FECHA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Día 1	Úlcera corneal (origen desconocido).	Tobramicina colirio 0,3% 1 gota/1 h. Ciprofloxacino colirio 0,3%/1 h. Cloranfenicol pomada 1%/24 h. Atropina colirio/12 h.
Día 2	Sospecha *Pseudomonas*.	+ Ceftazidima iv. 1 g/8 h. Netilmicina iv. 150 mg/12 h. Paracetamol vo. 650 mg/6-8 h.
Día 8	Cultivo positivo: *Acinetobacter anitratus* *Enterobacter cloacae* *Pseudomonas aeruginosa*	Ciprofloxacino vo. 750 mg/12 h. Diclofenaco vo. 50 mg/8 h.
Día 15	Alta	Ciprofloxacino 0,3% colirio 5 veces/24 h. Tobramicina 0,3% colirio cada 8 h. Tobramicina 0,3 % ungüento por la noche. Ciprofloxacino vo.500 mg/8 h. Diclofenaco vo. 50 mg/8 h.
Día 17	Revisión	Ciprofloxacino 0,3% colirio 5 veces/24 h. Clortetraciclina 0,5% pomada oftálmica. Colirio de colistina 50 mg/ml.
Día 23	Biopsia corneal, nuevo ingreso. No mejoría: sospecha de etiología fúngica	Colirio de anfotericina 1%/1 h. Amikacina iv. 1 g/24 h. Ceftazidima iv. 1 g/8 h. Ciprofloxacino 0,3% colirio. Metamizol vo. si dolor.
Día 25	Mala evolución	Colirio de anfotericina 1%/1 h. Amikacina iv. 1 g/24 h. Ceftazidima iv. 1 g/8 h. Metamizol vo. si dolor. Rifampicina colirio cada 6 h. Colirio ciclopentolato 1% cada 12 h.
Día 30	Diagnóstico: Acanthamoeba	Colirio de PHMB 0,02% cada 1 h. Solución oftálmica de propamidina isetionato cada 1 h. Colirio asociación antibiótica: gramicidina, polimixina B, neomicina cada 6 h.

Tabla 1. Evolución del diagnóstico y tratamiento farmacológico. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

La *Acanthamoeba* es un protozoo que se encuentra habitualmente en suelo y agua dulce (piscinas, bañeras y aguas estancadas)[1]. Está clasificada como ameba de vida libre y se comporta como patógeno oportunista originando queratitis infecciosas. Las infecciones más frecuentes se producen en portadores de lentes de contacto blandas (85% de los casos) debido a una mala higiene de las mismas o a su utilización en piscinas.

La incidencia de queratitis por *Acanthamoeba* ha aumentado desde que comenzó la utilización de lentes de contacto hace dos décadas. A pesar de los avances producidos en el conocimiento y tratamiento de la enfermedad, el diagnóstico tardío sigue siendo el principal problema,

ya que suele confundirse con infecciones de origen bacteriano o fúngico, como ocurre con nuestra paciente.

Actualmente se dispone de tratamiento farmacológico antiamebiano eficaz, aunque el pronóstico puede no ser favorable y originar necrosis corneal severa y extensa que podría precisar de queratoplastia, que no ha sido el caso de nuestra paciente llegando incluso a la enucleación. Entre los factores de mal pronóstico[2] destacan el diagnóstico tardío y el tratamiento farmacológico inadecuado que puede originar resistencias al tratamiento que dificulten la buena evolución.

Es importante incidir en la prevención, ya que podrían evitarse un elevado número de casos con unas buenas normas de higiene de los usuarios de lentes de contacto y utilizando un sistema eficaz de desinfección como el calor o el peróxido de hidrógeno y la limpieza regular del estuche de las lentes.

En este caso clínico, en un principio el tratamiento fue empírico. La sospecha inicial de pseudomonas se confirmó con el estudio microbiológico, instaurándose el tratamiento antibacteriano. Al no producirse mejoría se sospechó una infección de origen fúngico que también fue tratada sin éxito.

El plan de atención farmacéutica se resume en la tabla 2.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN FARMACÉUTICO
Administración de colistina y anfotericina B por vía ocular.	Estudio de bibliografía para elaboración de los colirios.	Elaboración de formula magistral.
Efectividad tratamiento.	Seguimiento del control de la infección. Detección de PRM tipo 3[a].	Cambio de tratamiento antibiótico.
Selección del tratamiento amebicida más adecuado.	Revisión de bibliografía disponible.	Tramitar uso extranjero de propamidina isetionato.
Reacciones adversas de la propamidina.	Estudio de posibles reacciones adversas y PRM tipo 5[b].	Informar al oftalmólogo del riesgo de úlcera corneal.
Reacciones adversas del colirio de asociación antibiótica.	Estudio de posibles reacciones adversas y PRM tipo 5[b].	Informar del riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
Recomendaciones al paciente.	Revisión de la administración de cada colirio.	Información al paciente sobre administración de colirios y medidas de higiene ocular.

a. PRM 3 (según el método Dáder): El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
b. PRM 5 (según el método Dáder): El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

A pesar del tratamiento inicial empírico, la evolución una vez instaurado el tratamiento amebicida fue favorable. El tratamiento específico más aceptado[2,3,4] consiste en una terapia combinada de antisépticos tópicos con capacidad antiamebicida como la propamidina isetionato y las biguanidas. Además se añaden antibióticos tópicos para prevenir las superinfecciones de origen bacteriano. Las biguanidas más utilizadas son la clorhexidina y la polihexametilenbiguanida (PHMB) ambas a una concentración del 0,02% no disponible en forma comercial, por lo que deben ser preparadas en los servicios de farmacia hospitalaria. La obtención de PHMB como principio activo es bastante difícil. Hace unos años se podía conseguir el colirio de PHMB en el *Moor-*

fields Eye Hospital de Londres[5], pero en la actualidad ya no lo proporcionan. Podría elaborarse a partir de una solución acuosa al 20%.

En general, se recomienda que el inicio del tratamiento combinado (propamidina y biguanida) se haga de forma intensiva, para lograr la lisis de los trofozoitos y evitar que pasen a la forma de quiste que es más resistente. Durante las primeras 48 h, se recomienda administrar una gota de ambos colirios cada hora. En las 72 h siguientes, se continúa con una gota cada hora solamente durante el día. Después conviene ir disminuyendo la frecuencia a una administración cada 6 h ya que la propamidina puede originar efectos tóxicos a dosis altas.

En nuestro caso se prescribió la solución oftálmica de propamidina isetionato y el colirio de PHMB al 0,02%. Como antibióticos tópicos se utilizó la combinación de gramicidina, polimixina B y neomicina.

La propamidina isetionato se solicitó al servicio de farmacia, que por ser medicamento extranjero tuvo que tramitarlo según el protocolo de petición de este tipo de medicamentos (Anexo I). Este fármaco puede originar como efecto adverso una úlcera corneal tórpida que puede malinterpretarse y ser atribuida a la propia enfermedad, por lo que hay que tenerlo en cuenta. El colirio de propamidina no contiene conservantes y una vez abierto, la caducidad es de 4 semanas, pero si se usa en el hospital, se deberá desechar 7 días después de utilizarlo por primera vez.

La forma de trofozoito es más sensible a los fármacos que la forma de quiste, que suele ser más resistente. Según la bibliografía[2] existen cepas de *Acanthamoeba* que pueden ser resistentes a propamidina debido a su baja actividad cisticida, por lo que se recomienda su uso combinado con otro amebicida de potencia superior como las biguanidas en este caso.

El colirio de PHMB presenta escasos efectos adversos que generalmente son de carácter leve. Al principio del tratamiento puede aparecer frecuentemente una queratitis punteada, producida cuando se aplica el colirio con una frecuencia elevada (10-12 veces/24 h, durante los primeros días), pero tiende a resolverse cuando las aplicaciones se van espaciando. La PHMB no produce la turbidez corneal que origina frecuentemente la clorhexidina.

El colirio de asociación antibiótica presenta como efecto adverso principal las reacciones de hipersensibilidad (picor o sensación de quemazón, enrojecimiento, erupciones). Ocasionalmente pueden presentarse superinfecciones por microorganismos no susceptibles.

Las recomendaciones al alta que se deben dar al paciente son:

– Higiene: Debe lavarse las manos antes y después de la aplicación de los colirios.

– Administración de los colirios: Con la cabeza hacia atrás y el párpado inferior hacia abajo, deben colocarse las gotas en el ojo, sin que toque el cuentagotas al ojo. Debe cerrarse el ojo y presionar suavemente el párpado con el dedo durante unos segundos. El envase se debe cerrar lo antes posible.

– Uso de lentes de contacto: No se deben usar lentes de contacto blandas ni duras, mientras dure el tratamiento.

– Precauciones: Se debe advertir al paciente que no conduzca después de utilizar los colirios, hasta que no tenga una visión completamente nítida. No se deben compartir los colirios con nadie, para evitar un posible contagio de la infección ocular. Si aparece algún problema de piel, como puede ser urticaria o picor en la zona cercana a los ojos, no se debe utilizar el colirio y hay que avisar rápidamente al médico.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Rafael Garín, del Servicio de Oftalmología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, su colaboración en la redacción de este caso.

Anexo I:
Protocolo de petición de medicamentos extranjeros

Se entiende como medicamento extranjero aquel que no ha sido registrado en España, y que por lo tanto, no dispone de autorización para su comercialización ni para su uso. La solicitud de adquisición de este tipo de medicamentos se realiza cuando se cumplan los supuestos siguientes:

– que no exista otro similar registrado en España.

– que su indicación sea específica y necesaria para el tratamiento del paciente.

El médico que solicita el medicamento debe cumplimentar los formularios A2 y A3:

– Formulario A2: incluye datos de la especialidad (firmado por el médico y por el farmacéutico).

– Formulario A3: incluye datos del paciente (firmado por el médico).

Una vez que estos formularios han sido rellenados por el médico y que el farmacéutico los ha revisado, firmado y sellado se envían por fax a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Si el medicamento es autorizado por el Ministerio (Departamento Medicamentos Extranjeros) el servicio de farmacia recibirá una autorización para un suministro de inicio. En caso de informe desfavorable, recibirá una nota informativa señalando los motivos por los que no se ha autorizado el tratamiento.

La autorización será concedida cuando este medicamento resulte imprescindible para el tratamiento o diagnostico de patologías concretas y no se disponga en España de otra alternativa.

Cuando el Ministerio autoriza la importación, lo comunica al laboratorio para que éste envíe la medicación solicitada al centro. Un laboratorio no suministra medicación extranjera directamente a farmacia sin la autorización del Ministerio, es requisito indispensable.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz M, Ortiz JV, Ladrón de Guevara C. Estudio clínico - microbiológico de tres casos de queratitis por *Acanthamoeba spp. Enf Emerg*. 2004; 6:98-102.

2. Cardine S, Bourcier T, Chaumeil C *et al*. Clinical management and prognosis in *Acanthamoeba* keratitis: a retrospective study of 25 cases. J Fr Ophtalmol. 2002; 25,10:1007-1013.

3. Hammersmith KM. Diagnosis and management of *Acanthamoeba* keratitis. Curr Opin Ophthalmol. 2006; 17:327-331.

4. Pérez T, Pérez MJ, Rodríguez ME *et al*. Queratitis en portador de lentes de contacto. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24(4):280-282.

5. Pérez-Irezabal J, Martínez I, Isasa P *et al*. Queratitis por *Acanthamoeba*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24 Supl 1:46-52.

Meningitis neumocócica

Elisabete Ardanza Aramburu.
Coordinadora: Mª Carmen Frías.

Corporació Sanitària del Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 59 años sin hábitos tóxicos. Obesidad de larga evolución, peso actual más 100 kg. Hipertensión arterial (HTA) diagnosticada hace 2 años y controlada. Asma bronquial desde la infancia. Criterios de bronquitis crónica. No disnea. Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS) diagnosticada hace 2 años y tratada CPAP (presión aérea positiva continua) nocturna. Insuficiencia venosa crónica de larga evolución con úlceras tórpidas en las extremidades inferiores (EEII) de difícil control. No arritmias previas. No alergias medicamentosas conocidas.

Historial medicoquirúrgico: Intervenciones quirúrgicas (IQ) por fístula ótica izquierda de líquido cefaloraquídeo (LCR). Colocación de prótesis por dehiscencia hace 15 años. Control por otorrinolaringología (ORL) hasta hace 8 años.

Recambio valvular aórtico por dilatación de la aorta con coronarias normales y fracción de eyección (FE) de 53%.

Estado basal y calidad de vida normales. Autónoma. Camina con bastón. Vive en una residencia. Independiente para comer. Controla esfínteres. Funciones fisiológicas conservadas.

Tres semanas antes del ingreso presentó una sobreinfección respiratoria febril que fue tratada con amoxicilina 500 mg cada 8 h, con mejoría sintomática.

El día del ingreso presentó de forma brusca fiebre alta de 40 °C, con escalofríos, sin problemas durante el día, pero por la noche la encuentran desorientada, con fiebre de 40 °C, rigidez de nuca y otorrea hemática derecha.

Pruebas de valoración objetiva y subjetiva

En la tabla 1 se detalla la historia farmacoterapéutica y las pruebas realizadas teniendo en cuenta la siguiente valoración.

Malestar general. TA: 110/50 mmHg. Somnolencia, confusión. Rigidez de nuca. Resto de exploración neurológica normal. Respuesta a estímulos dolorosos, pupilas normales. Abdomen globuloso difícil de palpar. No taquipnea. Ritmo cardiaco 80 lpm. No se detectan visceromegalias. Crepitaciones de predominio base hemitorácica izquierda. No signos de insuficiencia cardiaca congestiva ventricular (ICCV).

Datos analíticos fuera de rango: Leucocitos 25,5 x 10^9/l. Hemoglobina 105 g/l. Hb corpuscular media 24,7 pg. Conc Hb corpuscular media 290 g/l. Tiempo protrombina 1,84 ratio. T. tromboplastina parcial activ. 2,11 ratio. Sideremia 24 µg. Transferrina 425 mg/dl. Ferritina 3,5 ng/ml. Neutrófilos 94,3%. Neutrófilos 24,05 x 10^9/l. Linfocitos 2,5%. Linfocitos 0,64 x 10^9/l. Glucosa 217 mg/dl. Creatinina 1,3 mg/dl. Calcio 8,3 mg/dl.

Punción lumbar: Glucosa 38 mg/dl. Proteinas 2,42 g/l. Leucocitos 11.680/mm^3. Neutrofilos 80%. Linfocitos 20%.

Tinción de Gram: no se observan gérmenes. Líquido turbio. 4 hemocultivos positivos para *Streptococos pneumoniae.*

ECG: Ritmo sinusal a 85 lpm con discreto trastorno de repolarización de cara lateral, sugestivo de sobrecarga. Ecocardiograma: Prótesis aórtica normofuncionante. Ausencia de imágenes definidas de endocarditis. RMN craneal: cambios poscirugía a nivel de ambos oídos medios, pequeño defecto a nivel del epitímpano con extensión de una porción de aprox. 0,5 cm de parénquima cerebral temporal y ático derechos compatibles con meningocele. TAC craneal: dilatación asimétrica de la zona temporal izquierda, de características crónicas, pequeño infarto lacunar antiguo en región cápsulo-ganglionar. RX tórax: cardiomegalia. Válvula protésica.

Cultivo exudado de úlceras vasculares en EEII: positivo para MARSA, *Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis.*

Diagnóstico principal y secundario. Comorbilidades

Meningitis aguda neumocócica.

Meningocele derecho. HTA. Obesidad. SAOS. Úlceras vasculares colonizadas por MARSA. Anemia multifactorial.

Tratamiento domiciliario habitual

Tratamiento domiciliario habitual: acenocumarol según pauta (controles periódicos de INR); irbesartán 150 mg/24 h, torasemida 10 mg/24 h.

Evaluación clínica

Desde urgencias es trasladada a la unidad de semicríticos, donde se practica hemocultivos, analítica y punción lumbar. Se inicia tratamiento empírico con cefotaxima 3 g/4 h, ampicilina 2 g/4 h y dexametasona 10 mg/6 h (durante 48 h), hasta que se obtienen resultado de los hemocultivos.

Buena evolución clínica quedando afebril, consciente y orientada sin cefaleas.

En la valoración ORL se observa restos hemáticos en oído derecho y hemotímpano en el izquierdo.

Hemocultivo positivo para *S. Neumoniae,* se aplica el protocolo de meningitis bacteriana neumocócica: cefotaxima 3 g/4 h durante 14 días y se suspende la ampicilina. Dándose de alta a los 20 días.

Se valora la posibilidad de que la CPAP pueda ser foco de infección pero se sigue manteniendo por la gravedad del SAOS.

Meningocele derecho: Se decide mantener conducta expectante debida a la patología basal de la paciente y realizar cisternografia (gammagrafía con radioisótopos del flujo del LCR) de manera ambulatoria para valorar fístula de LCR como posible vía de entrada del patógeno. Se reevaluará intervención en caso de presentar nuevos episodios.

Úlceras vasculares de EEII colonizadas por MARSA y frotis nasal positivo. Se decide aislamiento cutáneo y tratamiento tópico con solución acuosa al 0,1% de clorhexidina en las úlceras vasculares, y mupirocina nasal durante 7 días. Al alta no precisa de aislamiento cutáneo.

Anemia hipocrómica microcítica: de origen multifactorial, tratada con hierro intravenos (iv.), complejo hidróxido férrico-sacarosa 100 mg/48

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	INICIO	DURACIÓN	PRUEBAS
Ampicilina	2 g/4 h	Día 1	4 días	Hemocultivos positivos a S. pneumoniae.
Cefotaxima	3 g/4 h	Día 1	14 días	2 hemocultivos negativos.
Dexametasona	2 g/6 h	Día 1	48 h	Recomendación bibliografía.
Hierro iv.	100 mg	Día 1	48 h	Control de anemia.
Amiodarona	300 mg ev	Día 1	24 h	Control ritmo cardiaco y FE.
Vitamina K	10 mg/24 h	Día 1	24 h	Control de hemorragia por anticoagulantes.
Paracetamol	1 g/8 h ev	Día 1	3 días	Disminución de temperatura (no fiebre).
Furosemida	20 mg/12 h	Día 3		Control de HTA.
Ranitidina	50 mg/8 h ev	Día 3	24 h	Hasta tolerancia oral.
Heparina sódica	240 mg	Día 4	48 h	Descoagulación. Hasta tolerancia oral de terapia descoagulante.
Hierro II oral	200 mg/24 h	Día 4	24 h	Control de anemia.
Ranitidina	300 mg/24 h	Día 4		
Acenocumarol	Según pauta	Día 6		INR.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

h durante el ingreso hasta tolerar terapia oral, continuando con hierro sulfato 2 comprimidos de 105 mg de hierro II.

Durante el ingreso está descoagulada con bomba de heparina sódica de 240 mg/240 ml de SG5% hasta tolerancia de terapia oral.

Continúa con CPAP nocturno.

Resolución final

Paciente diagnosticada de meningitis aguda neumocócica que responde bien al tratamiento con cefotaxima y dexametasona según protocolo. Se le da de alta después de 2 hemocultivos negativos.

2. DISCUSIÓN

La incidencia de las infecciones por neumococo es mayor durante el invierno y al comienzo de la primavera. Los niños <2 años y las personas >65 años presentan un riesgo mayor de infección, así como las que padecen alguna patología, tales como asplenia, enfermedades crónicas del corazón, pulmonares, hepáticas u otras.

La mortalidad por bacteriemia neumocócica es del 16 al 36% en adultos aumentando al 28-51% si se considera a los >65 años[1].

En nuestro caso, paciente mujer de 59 años con factores de riesgo debido a patologías de base, los síntomas y pruebas indican una meningitis presentando los síntomas clásicos de la enfermedad: fiebre, estado mental alterado y rigidez de nuca. Se inicia tratamiento empírico en espera de determinar el microorganismo causante.

En meningitis bacteriana, la invasión del patógeno puede producirse: por vía hemática (es el mecanismo más común); por continuidad de un foco parameningeo (ej. otitis media, disrupción del techo mastoideo, etc.), como puede ser en nuestra paciente; por inoculación directa de la bacteria como ocurre con un traumatismo craneal o por neurocirugía.

La lista de patógenos causantes es relativamente corta, pocas bacterias poseen factores de virulencia (polisacárido capsular, fimbrias, etc.), capaces de invadir las meninges. El *S. pneumoniae* fue el principal microorganismo productor de enfermedades invasoras en España durante el periodo 1993-1998, sufriendo un incremento a partir del 1995 y el grupo más afectado fue el de mayores de 64 años seguido del grupo de 45 a 64 años[1].

Los microorganismos más frecuentes en niños y adultos son *N. meningitidis*. *S. pneumoniae*. Tras sufrir un traumatismo craneal cerrado aumenta la probabilidad de que el causante sea el *H. influenza* y en los casos de traumatismo craneal abierto hay que tener en cuenta la posibilidad de *S. aureus,* bacilos Gram negativos, *E. coli o Klebsiella*.

Los factores de virulencia que contiene la pared celular de los patógenos inician una cascada compleja de sucesos culminando en el daño neurológico. Se liberan citokinas (IL-1, IL-6, prostraglandina E_2, y fartor de necrosis tumoral [FNT]) de los astrocitos, células endoteliales y monocitos circulantes, iniciando el proceso de inflamación de las meninges. Se producen una serie de lesiones en el endotelio de la barrera hematoencefálica (BHE) como son: edema cerebral vasogénico, pérdida de la autorregulación cerebrovascular, aumento de la presión intracraneal, que producen complicaciones (coma, convulsiones, sordera, y déficit motor, sensorial y cognitivos)[2].

Síntomas principales: fiebre alta, cefalea, rigidez de nuca, confusión o coma. Aunque uno o más de estos síntomas puede estar ausente, ha de presentar por lo menos la tríada clásica: fiebre, rigidez de nuca y estado mental alterado.

Datos del laboratorio: Recuento sanguíneo y plaquetar y dos hemocultivos positivos.

LCR: recuentos celulares y diferenciales, concentración de glucosa <45 mg/dl (2,5 mmol/l), de proteína >500 mg/dl, y recuento de leucocitos >1000/µl, principalmente neutrófilos. Estos datos concuerdan con las pruebas y síntomas observados en nuestra paciente.

Tratamiento integral del paciente (complicaciones y comorbilidades). Valoración crítica del tratamiento

Es muy importante evitar el retraso del antibiótico por ello se inicia tratamiento empírico basado en los microorganismos potenciales que pueden ser la causa de la meningitis bacteriana.

La terapia recomendada en adultos es cefotaxima/ceftriaxona más vancomicina o ampici-

lina. Como alternativa se puede sustituir la vancomicina por rifampicina.

En la unidad de semicríticos la paciente fue tratada con tratamiento empírico (ampicilina 2 g/4 h, cefotaxima 3 g/4 h) para cubrir todo el espectro de microorganismos causantes de la meningitis, hasta que se obtuvieron los resultados de los hemocultivos. El 4º día se suspendió la ampicilina al dar positivo los hemocultivos para *S. pneumoniae*.

Administración de corticoides adyuvantes

La administración de antibióticos trae consigo la destrucción del germen, hecho que se relaciona con la liberación de estructuras altamente antigénicas, (por ej: los lipolisacáridos de las bacterias Gram negativas) y la respuesta desencadenada puede resultar nociva para el propio tejido del huésped.

La dexametasona es uno de los agentes más estudiados para prevenir dichas complicaciones, aunque ha generado muchas controversias a favor y en contra de su uso[3], ya que al reducir la inflamación de la BHE podría llevar a disminuir la penetración en el LCR de algunos antibióticos tales como penicilina, cefalosporina, otros β-lactámicos, vancomicina, etc.

La reciente revisión de la Cochrane[4] (18 estudios con 2.750 pacientes) concluye que los corticoides reducen la mortalidad, la pérdida de audición, y las secuelas neurológicas. En adultos con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad aconseja administrar corticoides con la primera dosis de antibiótico. Analiza también subgrupos según el microorganismo causante de la enfermedad y en el caso de *S. pneumoniae* concluye que el uso de corticoides reduce la mortalidad, con un RR 0,59, 95% IC, (0,45 a 0,77). Los mismos autores también han publicado en el 2006 (incluidos en la revisión de la Cochrane) una revisión sobre el inicio de la terapia con dexametasona y concluye que debe ser administrada 15 ó 20 min. antes del antibiótico o con la primera dosis del mismo, durante 2 a 4 días (10 mg/6h)[4]. Se aconseja 2 días por el riesgo de efectos adversos gastrointestinales.

Otra revisión publicada en el Lancet 2004 concluye que la terapia adyuvante de dexametasona ha sido uno de los cambios más significativos de la práctica clínica en meningitis neumocócica[5].

Parece que las últimas investigaciones y revisiones confirman el uso de la terapia coadyuvante de corticoides en estos casos[6].

La paciente recibió dexametasona 10 mg/6 h durante dos días.

Aporte de fluidos y electrolitos

Es una terapia de soporte importante ya que la hipo y la hiperhidratación están asociadas a resultados adversos como el edema cerebral y el shock. Existe desacuerdo acerca de la cantidad de volumen de líquido que se debe administrar, ya que se piensa que el enfermo puede no ser capaz de eliminar el exceso de líquido.

Un metaanálisis efectuado por la Cochrane[7] encontró un número pequeño de estudios, que no demostraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por restricción de líquidos. No todos los estudios tenían el mismo diseño y las definiciones de secuelas neurológicas eran diferentes. A corto plazo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las secuelas neurológicas generales, ni en el riesgo de hemiparesia, deterioro visual o auditivo. No se hallaron pruebas que apoyaran restringir el aporte de líquidos.

Nuestra paciente fue hidratada con 1.500 ml de SSF y 1.500 ml de SG 5% junto con 60 mEq de ClK hasta tolerancia de terapia oral.

Vacunación

Actualmente se encuentran autorizadas y comercializadas en España dos tipos de vacunas: vacunas conjugadas para niños <2 años y una vacuna de polisacáridos para adultos y niños

>2 años. La eficacia de ésta frente a neumococo en adultos es un tema controvertido[8,9]. Recientemente se ha hecho un metaanalisis[10] sobre la justificación de la vacunación antineumocócica en >65 años, en la que la evidencia disponible tiene limitaciones y no es suficiente para recomendar la vacunación universal a este grupo, pero está justificada en ancianos institucionalizados o afectados de enfermedad pulmonar crónica.

Las recomendaciones para la utilización de estas vacunas, en grupos de riesgo, se recogen en la Circular de la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo (nº 7/2001)[1].

Grupos de riesgo

Individuos inmunocompetentes *con riesgo de enfermedad neumocócica* o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas; individuos *inmunocomprometidos con riesgo de enfermedad neumocócica* o sus complicaciones (por ejemplo, asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, o en circunstancias específicas como transplante de órganos asociados con inmunosupresión); personas *con infección por VIH* sintomática o asintomática; personas con *implante coclear* o que van a recibir uno.

Algunas comunidades autónomas incluyen en sus recomendaciones la vacunación sistemática a la población de ≥60 años (u otros rangos de edad), opción que en algunos casos, se ha adoptado haciéndola coincidir con la vacunación antigripal (cuando corresponda) con el objetivo de asegurar una mejor cobertura en ambas vacunas.

Se administra una sola dosis. La revacunación no se recomienda de forma rutinaria; sólo se administrará una dosis de revacunación en personas vacunadas hace más de 5 años y en las siguientes circunstancias: mayores de 65 años, que recibieron por alguna indicación especial la primera dosis antes de los 65 años y personas con alto riesgo de infección neumócocica grave (asplenia, fallo renal crónico, síndrome nefrótico u otras asociaciones con inmunosupresión).

Nuestra paciente a pesar pertenecer al grupo de riesgo no estaba vacunada.

Plan de atención farmacéutica

Al alta se le prescribe tratamiento antibiótico durante 10 días por proceso bronquítico crónico. La pauta es de amoxicilina de 500 mg/8 h que se aconseja cambiar por amoxicilina EFG. Ver tabla 2.

Continúa con el anticoagulante según pauta de descoagulación, acenocumarol y como protector gástrico, por riesgo de sangrado, ranitidina. No se le prescribe omeprazol debido a que se considera posible interacción con el acenocumarol. El omeprazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas del acenocumarol pero esta interacción no se considera de relevancia clínica ya que los niveles del anticoagulante se monitoriza periódicamente.

Al tener su HTA controlada, se recomienda seguir con irbesartan (antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II) 150 mg/24 h. Este fármaco puede dar lugar a hipercalemia, especialmente en pacientes con IR (nuestra paciente tenía una creatinina de 1,3 mg/dl) por lo que se le adiciona un diurético de asa, furosemida para compensar el este efecto hipercalémico (1 comprimido de 40 mg/24 h).

Antes del ingreso tenía pautado como diurético, torasemida. Este cambio no tiene significado clínico, posiblemente el médico está más acostumbrado a prescribir furosemida.

Se aconseja continuar con suplementos de hierro sulfato hasta nuevo control analítico (dentro de un mes), se le pautan 2 comprimidos en ayunas para una mejor absorción del hierro, cada comprimido equivale a 105 mg de hierro II.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado.	Tratamiento urgente antibiótico por la gravedad de la enfermedad y las secuelas que pueden derivar.Resultado de cultivos *(S. neumoniae)* tratamiento antibiótico adecuado cefotaxima.	Tratamiento empírico recomendado en adultos cefotaxima + ampicilina hasta resultados de cultivo con confirmación del microorganismo causante (S. neumoniae), según protocolo cefotaxima.
Selección de tratamiento adyudante.	Administración de corticoides. Valorar beneficio o riesgo y duración del tratamiento. Dexametasona, revisar dosis y duración de tratamiento.	Recomendar la administración de dexametasona 15 ó 20 minutos antes del antibiótico y si es posible con la 1º dosis del mismo durante 48 h.
Control de fluidos y electrolitos.	Valorar la terapia de soporte para evitar hipo/hiperhidratación. Aporte de fluidos y electrolitos, pauta de sueros: SSF 1,500ml + SG 5% 1,500 ml + CLK.	Evitar la restricción de líquidos. Hidratación adecuada.
Efectividad de la terapia.	Control de la evolución de la paciente: estado general, nivel de consciencia, fiebre. Resultados de los hemocultivos.	La paciente afebril, consciente y orientada. Al alta, hemocultivos negativos.
Duración del tratamiento.	Suspensión de ampicilina al obtener los resultados de los hemocultivos.	Comprobación de la duración del tratamiento con cefotaxima (14 días) según protocolo.
Comprobar resto de la medicación.	Revisar la medicación habitual de la paciente. Paciente descoagulada con acenocumarol. Tratada con irbesartan y torasemida.	Administración de vitamina K. Valorar inicio de medicación crónica y monitorización de HTA y diéresis.
Dosis.	Asegurar las dosis adecuadas en el tratamiento: Cefotaxima 1 g/8 h, dexametasona 10 mg/6 h.	No hace falta ajustar dosis al ser la paciente menor de 65 años aunque tenga una IR leve. Controlar FR.
Insuficiencia renal.	Valorar insuficiencia renal con analítica de creatinina 1,3 mg/dl, ClCr= 73,56 ml/min (según fórmula de Crockoft-Gault), IR leve.	Informar al prescriptor de la necesidad de dosis plenas de antibiótico durante 14 días.
Comprobar el estado nutricional de la paciente y la anemia.	Analizar si la paciente requiere algún suplemento de soporte durante su ingreso y al alta.	Administración de hierro endovenoso hasta tolerancia oral e informar al prescritor de continuación de tratamiento con hierro oral hasta resolución de anemia.
Interacciones farmacológicas.	Valoración de la interacción entre omeprazol y acenocumarol. El omeprazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas del acenocumarol,	Informar al prescriptor y recomendar cambiar a ranitidina.
Reacciones adversas reales o potenciales.	Valoración de la función renal.	Vigilar su evolución por si desarrolla nefritis intersticial reversible debido a la cefotaxima.
Administración.	Informar de la correcta administración: Diluir la dosis prescrita de cefotaxima en 50-100 ml de SF o SG 5%. Administrar en 30-60 minutos.	Información a enfermería.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

Programas de educación sanitaria

Soporte nutricional

Para tratar su obesidad y su HTA se le recomienda una dieta hipocalórica, baja en grasas (bajo contenido en grasas saturadas), rica en frutas, verduras y con restricción de sal a 6 g/24 h.

Actividad física

Aconsejamos una actividad física aeróbica: caminar 30 min diarios como mínimo

Control de las úlceras vasculares

Limpieza diaria de las úlceras con suero fisiológico, no utilizar soluciones de antisépticos (como clorhexidina, povidona, ácido acético, etc.) porque son citotóxicos para el nuevo tejido de granulación y no se ha demostrado que los antisépticos locales en la superficie de las heridas crónicas disminuyan significativamente el nivel de las bacterias dentro del tejido de la úlcera.

Vendaje compresivo y movilidad o cambios posturales cada hora.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Vacunación en adultos. Año 2004. RECOMENDACIONES: Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la ponencia de programas y registro de vacunaciones. Julia González Alonso. Isabel Pachón del Amo. María José Sierra Moros. Documento Aprobado por la Comisión de Salud Pública, con fecha: 29 de septiembre de 2004. Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. Scheld M, Koedel U, Nathan B *et al.* Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism(s) of neuronal injury. JID. 2002; 186(Suppl 2):S225-33.

3. Tunkel A, Hartman B, Kaplan S *et al.* Practice Guidelines for Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39:176-1284.

4. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P *et al.* Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24(1):CD004405

5. Chaudhuri A. University of Glasgow, Institute of Neurological Sciences, Glasgow, UK. Adjuntive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. Lancet Neurol. 2004; 3(1):54-62.

6. McIntyre P. Should dexamethasone be part of routine therapy of bacterial meningitis in industrialised countries?. Adv Exp Med Biol. 2005; 568:189-90.

7. Oates-Whitehead RM, Manochie I, Aumer H *et al.* Tratamiento con liquidos para la meningitis bacteriana aguda (Revisión Cochrane traducida). En La Biblioteca Cochrane Plus. 2006; Número 4.

8. French N. Use of pneumococcal polysaccharide vaccines: no simple answers. Journal of Infection. 2003; 46: 78-86.

9. Aller AI, Garjón FJ, Buisán MJ *et al.* ¿Está justificada la vacunación contra el neumococo en mayores de 65 años? Aten Primaria. 2002; 29(7):433-437.

Absceso cerebral de etiología desconocida

Julio A. Valdueza Beneitez y Juliana Álvarez Seoane.
Coordinadora: María Teresa Inaraja Bobo.

Hospital do Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente de 38 años. No alergias conocidas, fumador, enolismo, tuberculosis pulmonar y accidente de tráfico hace 6 años, con fractura de tibia, tobillo y cadera. No recibía tratamiento domiciliario.

Acude a Urgencias por presentar cefalea, fiebre, perdida de conocimiento y alteraciones visuales.

En la analítica realizada en Urgencias, presentaba leucocitosis moderada (nunca ≥20.000 mm^3), ligera hiponatremia (131 mEq/l) y velocidad de sedimentación elevada (45-50 mm/h). Estos datos junto al cuadro clínico, son sospechosos de abscesos cerebrales.

Todos los cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, heces realizadas fueron negativos. La serología para HVB, HVC, VIH, *Pneumococo, Legionella y Aspergillus,* resultó negativa en todos los casos.

En una citología del broncoaspirado (BAS), se observaron hifas compatibles con *Aspergillus* y en un cultivo microbiológico del lavado broncoalveolar (BAL), se aísla *Aspergillus fumigatus*. El resto de citologías y cultivos (ordinarios, hongos, micobacterias) de BAL y BAS realizados posteriormente fueron negativos.

En el TAC y en la radiografía de tórax se observaron grandes bronquiectasias en el lóbulo superior derecho (LSD) del pulmón, no compatibles con aspergilosis pulmonar invasiva y sugestivo en un primer momento de neumonía. Sin embargo, el cultivo del absceso cerebral es negativo, no descartándose que los abscesos cerebrales tengan su origen en gérmenes convencionales, en relación con las bronquiectasias.

El ecocardiograma descartó una endocarditis bacteriana como posible foco de infección.

En nuestro caso, el TAC y RNM cerebral aclararon el diagnóstico al presentar múltiples abscesos cerebrales a nivel témporo-parietal izquierdo.

Diagnostico principal y secundario. Comorbilidades

En un principio, al paciente se le diagnostico de múltiples abscesos cerebrales secundarios con posible absceso pulmonar primario en el LSD del pulmón.

Tras el alta, el diagnóstico principal resultó dudoso puesto que no se consiguió demostrar la etiología de los abscesos cerebrales. Aunque existe una citología del BAS y un cultivo de BAL positivos para *Aspergillus* que indican una posible puerta de entrada pulmonar. Todos los cultivos y pruebas de serología realizadas posteriormente, han sido negativos y el TAC de tórax no es indicativo de aspergilosis pulmonar.

Historia farmacoterapéutica y medidas no farmacológicas

En el momento del ingreso, la triada característica (fiebre, cefalea y déficit neurológico focal), el TAC, RMN cerebral y la radiografía de tórax orientaron al diagnóstico de múltiples abscesos cerebrales y posible neumonía. En la tabla 1 se exponen de forma cronológica los tratamientos administrados.

En Urgencias, se inicia tratamiento con imipinem 1 g/8 h vía intravenosa (iv.) durante dos días que tras la realización del TAC cerebral, se confirma el diagnóstico de múltiples abscesos cerebrales y se decide su ingreso en la unidad clínica. Se suspende el imipinem y se modifica el tratamiento empírico inicial: antiinfeccioso (ceftriaxona, metronidazol, cotrimoxazol y fluconazol), corticosteroides (dexametasona) y anticomiciales (fenitoína y ácido valproico).

En los primeros días del ingreso, sufre varios episodios de crisis comiciales tónico-clónicas, no controladas con acido valproico, y se decide cambiar la pauta de anticomiciales, con buena respuesta a fenitoína 125 mg/8 h y diazepam 10 mg/8 h. Tras la resolución de estos episodios, continua con fenitoína iv., sin la aparición de nuevas crisis comiciales. Durante todo el ingreso se monitorizan las concentraciones de fenitoína, ajustándose la dosis al rango terapéutico (10-20 µg/ml).

Al noveno día del ingreso, el paciente empeora su estado cognitivo y entra en coma. Se le realiza un TAC craneal de urgencia, que evidencia empiema subdural, aumento de las lesiones cerebrales en anillo e hipertensión endocraneal. Se le pauta sin éxito un diurético osmótico como el manitol al 20% a dosis de 1g/kg iv. en 15-20 minutos, para reducir el edema cerebral. Ante fracaso del tratamiento médico se le realiza craneotomía temporal derecha y evacuación del absceso intracerebral a nivel temporo-parietal izquierdo. Tras la intervención quirúrgica, el paciente sigue empeorando neurologicamente, e ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Al tercer día de la estancia en la UCI, y ante la mala evolución clínica del paciente, se consulta a la unidad de infecciosos que decide ajustar el esquema de antibióticos (meropenem, linezolid, levofloxacino y cotrimoxazol) y antifúngicos (fluconazol y voriconazol). Una vez modificado el tratamiento, la situación clínica del paciente evoluciona favorablemente.

Tras los cultivos positivos de *Aspergillus,* se descarta *nocardia* y meningitis criptocócica, y se suspende el cotrimoxazol y fluconazol.

A partir del segundo mes del ingreso, gradualmente se pasa la medicación intravenosa a oral, y se reduce progresivamente la dosis de corticoides hasta su suspensión.

Además del tratamiento mencionado anteriormente, se tuvo en cuenta el tratamiento de soporte con estrecha vigilancia hemodinámica, función respiratoria y estado neurológico. Se le proporcionó un adecuado aporte hidroelectrolítico, medidas físicas para la fiebre, analgesia si precisara [paracetamol 1g/8 h iv. y vía oral (vo.)], y antieméticos si fuera necesario (metoclopramida 10 mg/8 h iv. o vo.).

Durante su estancia hospitalaria, se consultó al Servicio de Dermatología por presentar descamaciones en la planta del pie, diagnosticándose *Tinea pedis*. Se aconsejó tratamiento con ketoconazol por vía tópica y terbinafina 250 mg/24 h vo. durante 2 semanas.

Ante el buen estado general del paciente, se retira la medicación (meropenem, linezolid y le-

vofloxacino), y se decide el alta a la unidad de hospitalización a domicilio (HADO) para continuación con tratamiento domiciliario, ceftriaxona 4 g/24 h iv. y voriconazol 400 mg/12 h vo. El tratamiento domiciliario con ceftriaxona y voriconazol se mantuvo durante 107 días.

Al fin del tratamiento antinfeccioso, el paciente estuvo 162 días con voriconazol, 110 días con ceftriaxona, 87 días con levofloxacino, 81 días con linezolid y 91 días con meropenem.

Actualmente el paciente continúa en seguimiento por Medicina Interna. A pesar que a nivel radiológico continúa con la persistencia de las lesiones cerebrales, no presenta ninguna de las secuelas clásicas del absceso cerebral (epilepsia, déficit intelectual y neurológico). No obstante, el 50% de los pacientes desarrolla epilepsia, después de varios años, siendo factor de riesgo el absceso temporal o frontal y/o convulsiones durante el cuadro clínico.

FECHA	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO	SERVICIO
Al ingreso	Cefalea, fiebre, alteraciones cognitivas.	Imipinem 1gr/8 h iv. Paracetamol 1g/8 h iv. y sueros glucosalinos	Urgencias
Al segundo día del ingreso	Primera crisis convulsiva. En el TAC cerebral se observan abscesos cerebrales. Rx torax, compatible con neumonía.	Se suspende el imipinem Valproico 1.200 mg/24 h iv. Ceftriaxona 4 g/24 h iv. Metronidazol 500 mg/8 h iv. Cotrimoxazol 800-160 mg/8 h iv. Fluconazol 100 mg/24 h iv. Dexametasona 4 mg/6h iv.	M. interna
Al tercer día del ingreso	Crisis convulsivas repetidas.	Difenilhidantoína 125 mg/8 h iv. y diazepam 10 mg iv. si precisa. Se suspende valproico Corticoides igual	M. Interna
Durante los siguientes 13 días	Sin cambios clínicos significativos.	Tratamiento igual.	M. Interna
Al 15 día del ingreso	Deterioro del nivel de conciencia en relación con los abscesos.	Intervención quirúrgica (IQ)	Neurocirugía
Al cuarto día de la IQ	Empeora su estado cognitivo Se consulta a la U. de Infecciosos Se cambia el tratamiento terapéutico	Meropenem 2 g/8 h iv. Linezolid 600 mg/12 h iv. Levofloxacino 500 mg/12 h iv. Cotrimoxazol 800-160 mg/8 h iv. Fluconazol 100 mg/24 h iv. Voriconazol 200 mg/12 h iv. Anticonvulsionantes y corticoides igual	UCI U. Infecciosos

Tabla 1. Cronograma de antecedentes y tratamiento recibido *(continúa en la página siguiente).*

FECHA	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO	SERVICIO
Al segundo mes de IQ	Cultivos positivos para *Aspergillus* Situación neurológica estable.	Se retira cotrimoxazol y fluconazol Voriconazol 400 mg/12 h iv. Anticonvulsionantes se pasan a vo. y se ajustan según niveles. Corticoides se pasan a vo.	M. Interna
Al tercer mes de IQ	Inicia tolerancia oral, no cefalea, no fiebre y mejora del estado neurológico.	Linezolid 600 mg/12 h vo. Voriconazol 400 mg/12 h vo. Levofloxacino 500 mg/24 h vo. Resto de tratamiento igual	M. Interna
Al cuarto mes de IQ	Mejoría clínica.	Se retira linezolid, meropenem, y levofloxacino	M. Interna
Agosto 2006	Estabilidad clínica. Alta a HADO	Ceftriaxona 4 g/24 h iv. Voriconazol 400 mg/12 h vo.	HADO

Tabla 1. Cronograma de antecedentes y tratamiento recibido *(continuación).*

2. DISCUSIÓN

El absceso cerebral es un proceso supurativo focal dentro del parénquima cerebral con una patogenia y etiología diversa. La incidencia de abscesos cerebrales ha permanecido estable en la era antibiótica, sin embargo se considera una enfermedad rara, solo es responsable aproximadamente uno de cada 10.000 ingresos en un hospital general.

Entre los factores de riesgo se encuentran: intervención neuro-quirúrgica previa, tumores antiguos o recientes del sistema nervioso central (SNC), otitis media crónica, diabetes mellitus, inmunosupresión y antecedentes de cardiopatía.

El absceso cerebral se inicia cuando los gérmenes alcanzan el parénquima cerebral, lo cual se produce por tres vías fundamentalmente: 1) un foco contiguo de infección, sobre todo otitis, sinusitis o infecciones dentales, 2) diseminación hematógena a partir de un foco de infección distante, especialmente enfermedades piógenas crónicas, y 3) tras cirugía o traumatismo craneal.

El curso clínico de un paciente diagnosticado de absceso cerebral puede ser de indolente a fulminante. La duración de los síntomas desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es aproximadamente de dos semanas en el 75% de los pacientes.

En la mayor parte de los casos, las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependen de diferentes variables (virulencia del microorganismo infectante, estado inmunitario del paciente y la localización del absceso o abscesos). El absceso cerebral puede confundirse con varios procesos: meningitis piógena, empiema subdural, absceso epidural, encefalitis, aneurisma micótico, migraña complicada, hemorragia intracerebral o subaracnoidea, infarto cerebral, trombosis de los senos venosos cerebrales y las neoplasias malignas o metastásicas del sistema nervioso central (SNC).

Solo una minoría presenta la triada clásica de fiebre, cefalea y déficit neurológicos focales.

En el diagnóstico es indiscutible el protagonismo que tiene la tomografía computerizada craneal (TAC) y la resonancia magnética cerebral (RMN), al permitir un diagnostico precoz y un mejor control en la evolución del paciente.

El caso que describimos, requiere un manejo médico-quirúrgico como en la mayor parte de los pacientes que tienen esta patología.

El tratamiento al ingreso (imipinem y valproico), ante la sospecha de abscesos cerebrales y la aparición de crisis comiciales, no resulto ser el más adecuado. Se sabe que una de las reacciones adversas más frecuentes de los carbapenemes son las convulsiones. En las Guías de Práctica Clínica, se recomienda difenilhidantoína para el mejor control de las crisis comiciales.

Ante la ausencia de factores de riesgo y la confirmación radiológica de múltiples abscesos cerebrales de posible origen pulmonar, según la literatura médica, la elección del tratamiento médico debe ser empírico: una cefalosporina de tercera generación en altas dosis (ceftriaxona 4 g/24 h iv.) y metronidazol (15 mg/kg cada 6 h iv. o vo.) que poseen un amplio espectro bacteriano y una penetración del SNC adecuada, sulfametoxazol-trimetropim 800/160 mg/8 h iv. (cotrimoxazol) indicado en tratamiento Nocardiosis de SNC, un antifúngico (fluconazol 100 mg/24 h iv.) en la profilaxis de meningitis criptócocica y un anticomicial (difenilhidantoína según concentraciones plasmáticos), para prevenir y tratar las crisis epilépticas.

El uso de corticosteroides en esta patología no esta consensuado debido a que no existen estudios randomizados, que avalen su eficacia en este contexto[1]. Los que respaldan su uso señalan que forma parte de las estrategias para disminuir la hipertensión endocraneal secundaria al edema vasogénico que rodea al absceso. Por lo tanto, los corticosteroides, solo podrían ser utilizados en la fase aguda de la enfermedad para el manejo de la hipertensión endocraneal.

En nuestro caso, el tratamiento quirúrgico está especialmente indicado al presentar un absceso de diámetro mayor (>2-3 cm) y haber fracasado el tratamiento farmacológico[2].

Como alternativa tras la falta de respuesta al tratamiento antiinfeccioso estaría indicado: meropenem 2 g/8 h y vancomicina 1 g/8-12 h (monitorizando las concentraciones plasmáticas)[3,4]. Con base a lo anterior, se cambia a meropenem 2 g/8 h, linezolid 600 mg/12 h iv. y levofloxacino 500 mg/12 h iv. Este esquema terapéutico, según las guías clínicas consultadas, no se ajusta puesto que el linezolid: 1) nunca se debe utilizar como tratamiento empírico, solo debe iniciarse tras un diagnóstico microbiológico, 2) el antibiótico de elección es la vancomicina para microorganismos Gram positivos, linezolid solo debe usarse como antibiótico de reserva.

En neumonías comunitarias de adultos, el levofloxacino es una buena opción terapéutica[5]. En las bases de datos consultadas, nunca aconsejan dosis mayores de 750 mg/24 h durante 7-14 días.

Tras los cultivos positivos de *Aspergillus*, el antifúngico de elección es el voriconazol[6]. La anfotericia B liposomal, el itraconazol y caspofungina presentan peor penetración, a través de la barrera hemato-encefálica, que el voriconazol. La duración de tratamiento depende de la respuesta clínica del paciente: en aspergilosis invasiva la duración media del tratamiento suele ser 3-4 meses. En la literatura científica, esta descrito que el voriconazol se ha asociado a casos de toxicidad hepática grave, incluso muerte, en pacientes con trastornos subyacentes graves (ictericia, hepatitis, insuficiencia hepática), y en tratamientos prolongadas. En estos casos, se aconseja monitorizar la función hepática (AST, ALT, GGT, bilirrubina total) y renal (creatinina sérica), y ajustar o suspender la dosis si existen signos y síntomas clínicos compatibles con el desarrollo de una enfermedad hepática o renal.

La duración del tratamiento antibiótico para abscesos cerebrales debe ser prolongada, normalmente 6-8 semanas. No existe un consenso a este respecto: algunas guías proponen que la duración debe estar determinada en función de la respuesta clínica y resolución de los abscesos[3,4]. Sin embargo, la presencia de abscesos no debe ser indicación de continuación de tratamiento, puesto que los abscesos pueden perdurar meses.

Plan de atención farmacéutica

Durante el tiempo de ingreso, el paciente recibió atención farmacéutica (AF) en planta de hospitalización y a través del programa de dosis unitaria del Servicio de Farmacia.

Según el manual para AF[7], los tipos de atención farmacéutica se centraron en la prevención y en las recomendaciones farmacéuticas al facultativo responsable. Ver tabla 2.

Las recomendaciones farmacéuticas se catalogaron:

1. Suspender el medicamento: se recomendó la suspensión de linezolid, levofloxacino y meropenem, por sobrepasar la duración de tratamiento recomendada en las guías clínicas (4-6 semanas). Se le informo desde el centro de información de medicamentos (CIM) sobre la seguridad del linezolid. Según la alerta, emitida conjuntamente por el propio laboratorio (Pfizer) y la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios (AEMPS), en pacientes tratados durante periodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días, se han notificado casos de neuropatía periférica y/o neuropatía óptica, mielosupresión y acidosis láctica. En estas situaciones se aconseja, como mínimo, realizar un hemograma de rutina semanal (hemoglobina, recuento de plaquetas y leucocitario).

2. Plantear alternativa terapéutica: se planteó la posibilidad de cambiar linezolid por vancomicina, y monitorizar los niveles con el fin de alcanzar niveles óptimos en SNC.

3. Individualizar la posología: se ajusto la dosis de voriconazol (400 mg/12 h), en función del peso y la posible interacción de voriconazol y fenitoína. En los tratamientos concomitantes de voriconazol y fenitoína se recomienda incrementar la dosis de voriconazol 200 mg a 400 mg, dos veces cada 24 h[8]. También se sugirió la posibilidad de cambiar la dosis de levofloxacino 500 mg/12 h a 750 mg/24 h.

4. Plantear cambio de vía de administración: cuando el paciente inicia tolerancia oral, se sugirió la posibilidad de terapia secuencial intravenosa (levofloxacino, pantoprazol y fenitoína) a vía oral. El paciente estuvo 43 días con levofloxacino intravenoso a pesar de la buena tolerancia oral.

En el área de la prevención:

1. Se detectaron errores en la pauta de prescripción (linezolid 400 mg/12 h iv., fenitoína 1000 mg/8 h), con la consiguiente clarificación y corrección tras la aceptación de la intervención farmacéutica.

2. Durante el ingreso hospitalario no se observó ninguna alteración significativa en la función renal (creatinina sérica), hepática (AST, ALT, GGT, bilirrubina total) y parámetros hematológicos (hemoglobina, recuento leucocitario absoluto y recuento de plaquetas), con el fin de prevenir en tratamientos prolongados, la toxicidad de voriconazol (disfunción hepática y renal) y linezolid (mielosupresión grave).

Las sugerencias admitidas por el facultativo responsable fueron: el cambio de vía de administración de iv. a vo. (pantoprazol y levofloxacino), ajuste de dosificación de voriconazol y fenitoína, y la corrección en los errores de prescripción.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del medicamento	Valorar cumplimiento de protocolo aprobado de uso de linezolid.	Informar al prescriptor que en las guías clínicas, y según el protocolo linezolid no es primera elección. Se recomienda vancomicina.
Duración del tratamiento	Evaluar la duración de tratamiento con linezolid, levofloxacino y meropenem.	Informar al prescriptor por sobrepasar la duración de tratamiento recomendado en las guías.
Dosis e Interacciones	Ajustar la dosis de voriconazol en función del peso, y la posible interacción de voriconazol y fenitoína Ajustar la dosis de levofloxacino a las guías clínicas consultadas.	Informar al prescriptor para incrementar la dosis de voriconazol 200 mg a 400 mg, dos veces cada 24 h y cambiar la dosis de levofloxacino 500 mg/12 h a 750 mg/24 h.
Terapia secuencial	Valorar cambio de iv. a vo.	Informar al prescriptor sobre la posibilidad de terapia secuencial con cambio de iv. a vo. de levofloxacino, pantoprazol y fenitoína.
Reacciones adversas	Detección de RAM potenciales de voriconazol (hepática y renal) y linezolid (mielosupresión grave).	Seguimiento de la función hepática (AST, ALT, GGT, bilirrubina total), renal (urea, creatinina sérica) y parámetros hematológicos (hemoglobina, recuento leucocitario absoluto y de plaquetas).
Pauta de prescripción	Detección de errores de prescripción (dosificación).	Informar al prescriptor para la clarificación y corrección en la pauta de dosificación de linezolid y fenitoína.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Quartley GR, Johnston JA, Rozdilsky B. Decadron in the treatment of cerebral abscess. An esperimental study. J Neurosurg. 1976; 45:301-10.

2. Calfe DP, Wilpesley B. Brain absceso. Semin Neurol. 2000; 20: 353-60.

3. Mandell, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious diseases, 5.º ed. Philadelfia: Churchill Livingstone. 2000; 1: 950-1028.

4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1267-84.

5. Klasco RK, Drugdex. Levofloxacino (Drug Evaluation Monograph). En Drugdex Information System. Micromedex Inc. Greenwood, Colorado: Editorial Staff. 2007; vol 128.

6. Pagliano P, Attanasio V, Fusco U *et al.* Pulmonary aspergillosis with posible cerebral involvement in a previously healthy pregnant woman. J Chemother. 2004; 16(6):278-81.

7. Climenti M, Jimenez NV. Manual para la Atención farmacéutica: tercera edición. Valencia: Editorial AFAHPE; 2005.

8. Klasco RK, Drugdex. Voriconazol (Drug Evaluation Monograph). En Drugdex Information System. Micromedex Inc. Greenwood, Colorado: Ed. Staff. 2007; vol 128.

Shock séptico por Gram Negativos

Ana Padilla López y Javier Nebot Martínez.
Coordinador: Rafael Ferriols Lisart.

Hospital General de Castellón. Castellón.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 49 años en tratamiento con torasemida 10 mg/24 h, espironolactona 25 mg/24 h, enalaprilo 5 mg/24 h, digoxina 0,25 mg/24 h, bisoprolol 2,5 mg/24 h y acenocumarol dosificado por el Servicio de Hematología del hospital por una miocardiopatía dilatada de origen isquémico y un flutter auricular. Acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de infección de vías respiratorias. Tras la prescripción de tratamiento antibiótico y broncodilatador es remitido a su domicilio. El paciente ingresa de nuevo en el hospital con fiebre persistente, tos productiva, dolor torácico y malestar general. La radiografía de tórax muestra neumonía en el lóbulo superior derecho y a nivel gasométrico se aprecia hipoxemia severa, trasladándose al Servicio de Medicina Intensiva (SMI) para monitorización y tratamiento.

El paciente presenta una temperatura corporal de 38,5 °C, taquicardia (134 lpm), taquipnea, niveles de proteína C reactiva superiores a 160 mg/l y acidosis láctica (3,4 mmol/l). Se procede a la intubación y ventilación mecánica por hipoxemia grave (PaO_2= 57,0, $PaCO_2$= 28,8, PaO_2/FIO_2= 75,8, pH= 7,43) y sedación con propofol 2 mg/kg/h, morfina 0,5 mg/kg/24 h y cisatracurio 0,2 mg/kg/h. Tras la toma de muestras para cultivo y antibiograma se inicia tratamiento empírico por vía intravenosa (iv.) con levofloxacino 500 mg/24 h más cefotaxima 2 g/6 h. La monitorización hemodinámica invasiva detecta disfunción cardiaca, iniciándose soporte hemodinámico mediante aporte de fluidos intravenosos y fármacos vasopresores (noradrenalina 1,3 µg/kg/min). Pese a ello se mantiene la hipotensión arterial (110/65 mmHg), añadiéndose hidrocortisona intravenosa (100 mg/8 h). El paciente es diagnosticado de shock séptico secundario a neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con fallo multiorgánico, instaurándose tratamiento con drotrecogina alfa en perfusión intravenosa continua de 24 µg/kg/h. Posteriormente, el paciente desarrolla un fracaso renal agudo oligúrico (diuresis <0,5 ml/kg/h) que precisa hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC), con un flujo de sangre de 200 ml/min, un ultrafiltrado de 35 ml/kg/h y

un balance hídrico neutro. Además se observa un episodio de fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida de hasta 160 lpm, por lo que se mantiene el tratamiento con digoxina 0,25 mg/24 h junto a amiodarona 900 mg en perfusión contínua.

Dos días después del ingreso en el SMI se suspende la perfusión de drotrecogina alfa y la profilaxis tromboembólica con enoxaparina 40 mg por la aparición de hemorragia digestiva alta. Igualmente, se sustituye la ranitidina, indicada para la profilaxis de la úlcera de estrés, por omeprazol 40 mg/24 h y un procinético (metoclopramida 5 mg/8 h) y se inicia nutrición parenteral total con un volumen total de 1.850 ml, 200 g de glucosa, 70 g de lípidos y 14 g de nitrógeno, que representa un aporte energético de 20,5 kcal/kg y un aporte proteico de 0,15 g de nitrógeno/kg El análisis microbiológico informa de la presencia de antígenos en orina para *Legionella pneumoniae* que posteriormente se confirma en el aspirado bronquial y lavado broncoalveolar, por lo que se mantiene el tratamiento antibiótico ajustando la posología a la técnica de sustitución renal continua.

Los marcadores hepáticos son compatibles con un cuadro de disfunción hepática (GOT= 5.683 UI/l, GPT= 24,60 UI/l, bilirrubina total= 8,29 mg/dl).

Al sexto día de ingreso se suspende el tratamiento con digoxina pese a estar en rango terapéutico (1 ng/ml) por un bloqueo de rama. El paciente presenta leucocitosis con fórmula séptica por la presencia de *Enterobacter cloacae* en hemocultivos, sensible según el antibiograma al tratamiento antibiótico ya administrado. El aumento de las resistencias vasculares permite reducir 0,1 µg/kg/min/24 h la dosis de noradrenalina, y la mejoría en la oxigenación pulmonar permite disminuir progresivamente la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y la fracción inspirada de oxígeno (FIO_2) y suspender el relajante muscular. Tres días después se pasa a soporte ventilatorio no invasivo y se elimina la sedación.

El séptimo día de ingreso se retira la técnica de depuración extracorpórea, se añade furosemida 10 mg/12 h y se reinicia la profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40 mg/24 h. La función renal se recupera progresivamente. La posología del levofloxacino pasa de 500 mg/24 h (creatinina plasmática= 1,2 mg/dl) a 500 mg/12 h (creatinina plasmática= 1,1 mg/dl), la cefotaxima se mantiene a 2 g/6 h y la metoclopramida a 10 mg/8 h.

Tras once días con nutrición parenteral total, se inicia la tolerancia oral a líquidos. La presencia de peristaltismo intestinal y la ausencia de débito por la sonda nasogástrica permite suspender la nutrición parenteral y el procinético e iniciar una dieta oral blanda.

Días más tarde se diagnostica una bacteriemia secundaria por catéter por *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus haemolyticus* y se inicia tratamiento con vancomicina 1 g/12 h, incluida en el antibiograma como antibiótico sensible. Las concentraciones plasmáticas de vancomicina se encontraban dentro del considerado intervalo terapéutico (C_{min}= 14,1 mg/l, C_{max}= 28,0 mg/l).

En el momento del alta, tras diecinueve días de ingreso, el paciente se encuentra afebril con leucocitosis en descenso, mantiene una situación hemodinámica estable sin necesidad de soporte vasoactivo, una frecuencia cardiaca normal, respiración espontánea con oxigenoterapia y una gasometría correcta. A nivel renal, la diuresis espontánea es buena proporcionando un balance hídrico negativo. La función hepática presenta una mejoría progresiva con reducción de la bilirrubina y de los marcadores de citolisis.

La tabla 1 muestra la historia farmacoterapéutica del paciente durante la estancia en el Servicio de Medicina Interna (SMI).

FÁRMACO	FECHA						
	Día 1	Día 2	Día 3-4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Propofol	2 mg/kg/h	3 mg/kg/h	2 mg/kg/h	2 mg/kg/h	2 mg/kg/h	1.5 mg/kg/h	
Morfina	0,5 mg/kg/24 h	0,5 mg/kg/24 h	0,5 mg/kg/24 h	0,5 mg/kg/24 h	0,5 mg/kg/24 h	0,5 mg/kg/24 h	0,3 mg/kg/24 h
Cisatracurio		0,2 mg/kg/h	0,18 mg/kg/h	0,18 mg/kg/h			
Levofloxavino	500 mg/12 h	500 mg/12 h	250 mg/24 h	250 mg/24 h	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/24 h
Cefotaxima	2 g/6 h	2 g/6 h	2 g/12 h	2 g/12 h	2 g/12 h	2 g/12 h	2 g/12 h
Noradrenalina	1,3 µg/kg/min	1,3 µg/kg/min	0,6 µg/kg/min	0,4 µg/kg/min	0,3 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min
Hidrocortisona	100 mg/8 h	100 mg/8 h	100 mg/8 h	100 mg/8 h	100 mg/8 h	100 mg/12 h	50 mg/12 h
Drotrecogina	24 µg/kg/h	24 µg/kg/h					
Digoxina	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,125 mg/24 h				
Amiodarona	900 mg/24 h						
Enoxaparina		40 mg/24 h				20 mg/24 h	40 mg/24 h
Ranitidina	50 mg/12 h	50 mg/12 h					
Omeprazol			40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h
Metoclopramida				10 mg/12 h	10 mg/12 h	5 mg/8 h	5 mg/8 h
Furosemida						10 mg/12 h	10 mg/12 h
Fármaco a monitorizar			digoxina 0,25 mg/24 h	digoxin 0,125 mg/24 h			
Concentraciones plasmáticas			1,1 ng/ml	1,0 ng/ml			
Analítica	aPTT= 33,3'' Plq= 209.000/ml	aPTT= 50,7'' Plq= 136.000/ml	Cr= 1,54 mg/dl HFWC Leu= 59.170/ml Plq= 77.000/ml	HFWC			

Tabla 1. Hoja de registro farmacoterapéutico *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACO	FECHA							
	Día 9	Día 10	Día 11	Día12	Día 13	Día 14-17	Día 18	Día 19
Propofol								
Morfina	0,25 mg/kg/24 h							
Cisatracurio	500 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h	500 mg/12 h	500 mg/12 h	500 mg/12 h
Levofloxavino	2 g/12 h	2g/12 h	2g/12 h	2g/12 h	2g/6 h	2g/6 h		
Cefotaxima	0,1 µg/kg/min							
Noradrenalina	25 mg/12 h	25 mg/24 h						
Hidrocortisona								
Drotrecogina			0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h	0,25 mg/24 h
Digoxina				900 mg/24 h	900 mg/24 h	600 mg/24 h	300 mg/24 h	
Amiodarona	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/12 h	60 mg/12 h	60 mg/12 h
Enoxaparina								
Ranitidina	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h	40 mg/24 h
Omeprazol	5 mg/8 h	10 mg/8 h	10 mg/8 h	10 mg/8 h	10 mg/8 h	10 mg/8 h		
Metoclopramida	10 mg/12 h							
Furosemida						1g/12 h	1g/12 h	1g/12 h
Fármaco a monitorizar					Digoxina 0,25 mg/24 h		Digoxina 0,25 mg/24 h	Vancomicina 1 g/12 h
Concentraciones plasmáticas					0,7 ng/ml		1,2 ng/ml	Cmin: 14,1 µg/ml Cmax: 28,0 µg/ml
Analítica		Hb= 7,7g/dl			Cr= 1,07 mg/dl		Cr= 1,10 mg/dl	Cr= 1,10 mg/dl

Tabla 1. Hoja de registro farmacoterapéutico *(continuación)*.

2. DISCUSIÓN

Actualmente, el diagnóstico de sepsis, sepsis grave y shock séptico se basa en las definiciones propuestas por la Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis[1]. Así, la sepsis se define como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, taquicardia, taquipnea y leucocitosis/leucopenia) atribuido a una infección. La sepsis grave es la sepsis asociada a disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión. El shock séptico queda definido como una hipotensión arterial persistente inducida por sepsis, pese a la adecuada reposición de fluidos y con persistencia de alteraciones de la perfusión llegando a provocar acidosis láctica, oliguria o alteraciones del estado mental.

El shock séptico requiere un tratamiento precoz. Las primeras seis horas de tratamiento se consideran una emergencia médica y son fundamentales en la evolución posterior del paciente. El manejo del paciente con sepsis grave o shock séptico se basa en tres componentes. La prioridad inicial es el mantenimiento de la presión arterial y el gasto cardiaco dentro de un margen que permita restaurar la perfusión tisular y normalizar el metabolismo oxidativo. El siguiente paso es la detección y eliminación del foco de infección con tratamiento antimicrobiano y drenaje quirúrgico en caso necesario. Por último, interrumpir la respuesta inflamatoria causada en gran parte por la actividad procoagulante y la activación endotelial. Cuando el paciente se encuentre en situación estable, se debe asegurar una adecuada perfusión y función de los órganos[2].

La resucitación de un paciente con sepsis grave o con hipoperfusión inducida por sepsis (hipotensión o acidosis láctica) debe iniciarse tan pronto se diagnostique, independientemente de su ingreso en SMI, por su relación directa con la supervivencia. Además en las primeras seis horas se deben alcanzar los siguientes valores: presión venosa central entre 8-12 mmHg, presión arterial media superior a 65 mmHg, diuresis superior a 0,5 ml/kg/h y saturación venosa superior a 70%[3].

Por ello, en este paciente se inició el soporte hemodinámico con fluidoterapia a ritmo rápido. Las guías clínicas recomiendan administrar, en presencia de hipovolemia, un volumen de 500-1.000 ml de cristaloides ó de 300-500 ml de coloides cada 30 minutos, repitiendo la administración en función de la respuesta y la tolerancia, no existiendo una diferencia clínica evidente entre ambos tipos de fluido. Si no se consigue asegurar una correcta perfusión se deberán transfundir hemoderivados que aseguren un hematocrito ≥30% o dobutamina si con este valor de hematocrito la saturación venosa sigue siendo inferior al 70%.

El paciente recibió inicialmente 500 ml de suero fisiológico y en intervalos de una hora 1.500 ml de hidroxietilalmidón al 6% y 1.000 ml de ringer lactato. En este caso no se realizó un aporte masivo de fluidos, sino que para evitar el riesgo de edema por la disfunción cardiaca y la pérdida progresiva de la función renal, se administra un fármaco vasopresor antes de alcanzar los valores descritos anteriormente. Se utilizó la noradrenalina como fármaco vasopresor de primera elección por aumentar la presión arterial en mayor grado afectando ligeramente la frecuencia cardiaca y la postcarga en comparación con la dopamina, que por su acción β_1-adrenérgica presenta mayor riesgo arritmógeno. Pese a presentar un patrón hemodinámico compatible con disfunción cardiaca no se administra ninguna catecolamina con acción ionotrópica para mantener el gasto cardiaco, ya que en pacientes con enfermedad de base coronaria un aumento en el consumo de oxígeno miocárdico podría desencadenar en una situación de isquemia cardiaca e incluso infarto agudo de miocardio.

Dado que el enfermo continuó con hipotensión se le administró hidrocortisona intravenosa 100 mg/8 h durante 10 días. Sin embargo, la bibliografía disponible muestra un bajo grado de evidencia científica sobre la utilidad de la administración de corticoides en el shock séptico. Otra posibilidad, aunque también con un grado de evidencia bajo, es la utilización de vasopresina (0,01-0,04 U/min) en shock séptico refractario a la administración de fluidos y vasopresores a dosis altas.

En caso de NAC, tras el ingreso se recomienda la toma de dos hemocultivos, una muestra de orina y una de esputo antes de iniciar el tratamiento antibiótico para identificar el agente causal[2]. El tratamiento antimicrobiano se administra de forma empírica dentro de las cuatro primeras horas desde el diagnóstico, teniendo en cuenta las características del paciente, la etiología más probable y la prevalencia de resistencias para los microorganismos mas frecuentes del área. Según las pautas establecidas por las guías clínicas españolas[4], los pacientes con un cuadro inicial muy grave que requieran su ingreso en UCI deben tratarse con una cefalosporina de tercera generación a dosis altas (cefotaxima 2 g/8-6 h o ceftriaxona 2 g/24 h), asociada a un macrólido (claritromicina 500 mg/12 g o azitromicina 500 mg/24 h) o a una fluorquinolona antineumocócica (levofloxacino 500 mg/24 h), todo ello por iv. En este caso, el paciente recibe levofloxacino 500 mg/24 h y cefotaxima 2 g/6 h, corrigiéndose posteriormente la dosis por la reducción de la función renal y la técnica de depuración extracorpórea empleada. El levofloxacino se elimina mayoritariamente por la orina (>85%) y presenta una semivida de eliminación plasmática de 6-8 h en voluntarios sanos, alargándose a tres días en caso de anuria. Debido probablemente a su bajo peso molecular y la poca unión a proteínas plasmáticas, sufre extracción por la HFVVC y se administran dosis mayores que en caso de hemodiálisis o diálisis peritoneal, recomendándose 500 mg el primer día como dosis de carga seguido de 250 mg/24 h. La cefotaxima, al igual que el levofloxacino, se elimina fundamentalmente por orina con una semivida de eliminación de 1,3 h que se ve aumentada en 11 h en pacientes con insuficiencia renal grave, extrayéndose parcialmente por las diferentes técnicas de sustitución renal. Para la HFVVC la dosis recomendada es de 1-2 g/12 h.

Los pacientes con sepsis o shock séptico generalmente presentan alteraciones en la función renal y hepática, así como un volumen de distribución mayor por la fluidoterapia empleada.

La duración del tratamiento dependerá del estado de gravedad del enfermo, la presencia de enfermedades crónicas o bacteriemia, la evolución y el agente etiológico, superando siempre los 14 días para *L. pneumophila*.

Una vez estabilizado el paciente hemodinámicamente e iniciado el tratamiento antibiotico se puede evaluar la administración de la drotrecogina alfa (proteína C activada PCA). La PCA esta indicada en el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave y fallo multiorgánico y ha demostrado reducir la mortalidad y mejorar el fallo multiorgánico, iniciando el tratamiento dentro de las primeras 24 h del inicio del shock séptico[5] . No obstante, un estudio posterior puso de manifiesto que la efectividad del tratamiento varía según las características de los pacientes[6]. La mayor efectividad se producía los pacientes con un riesgo elevado de muerte (APACHE-II ≥25) obteniéndose una NNT (número necesario a tratar) de 8 (tabla 2). Un ensayo realizado en pacientes con un riesgo bajo de muerte tuvo que ser interrumpido por ausencia de efectividad de la PCA[7].

El coste de adquisición de la PCA para un paciente de 70 kg, con la dosis recomendada de 24 µg/kg/h y durante las 96 h del tratamiento completo es de 8.233 €. Así pues, debido al elevado coste del tratamiento con la PCA, el beneficio clínico derivado de su utilización y el riesgo de sangrado si no se usa ade-

cuadamente hacen recomendable la elaboración de un protocolo de tratamiento.

Diversos autores han estudiado la eficiencia del tratamiento con PCA en pacientes con sepsis grave y con riesgo elevado de muerte, obteniendo un coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) entre 24.484 $ y 27.400 $, similar a los costes de terapias como el trasplante de órganos[7]. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con APACHE-II entre 25 y 30 (tabla 2).

La indicación de PCA para este paciente es adecuada por presentar shock séptico con fallo multiorgánico (disfunción cardiovascular y disfunción respiratoria. La disfunción renal fue posterior al inicio de la administración de PCA). No se calculó el APACHE-II, pero se hizo una estimación a posteriori, resultando un valor de 24, lo que situaría a este paciente en el grupo poblacional donde la utilización de la PCA es eficiente. No obstante, el tratamiento debió ser suspendido 48 h después por hemorragia digestiva alta.

Este es un efecto adverso grave. El tratamiento concomitante con heparina a dosis superiores a 15 UI/kg/hora es una contraindicación absoluta para la utilización de PCA. Sin embargo, en este paciente se utilizó una heparina de bajo peso molecular para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica. En el estudio PROWESS, dos terceras partes de los pacientes recibieron dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular o no fraccionada sin observarse un incremento del riesgo de acontecimientos hemorrágicos graves.

La efectividad de la PCA no es valorable debido a que el tratamiento no pudo completarse de forma adecuada. Otras contraindicaciones para la utilización de la PCA son: hemorragia interna activa, pacientes con hemorragia intracraneal, neoplasias o hemiación cerebral, diatésis hemorrágica, hepatopatía crónica grave, recuento de plaquetas inferior a 30.000 x 10^6/l y pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Se deberá valorar la relación beneficio-riesgo en caso de administración reciente de tratamiento trombolítico, anticoagulantes orales, inhibidores plaquetarios o ictus isquémico. En nuestro caso, el paciente estaba en tratamiento previo domiciliario con acenocumarol, que se suspendió al ingreso, pautándose enoxaparina. Tras la valoración del riesgo derivado del tratamiento previo con acenocumarol y posteriormente con enoxaparina, la situación clínica del paciente y el beneficio potencial de la administración de la PCA se optó por su utilización y el seguimiento del riesgo de sangrado mediante determinaciones diarias de aPTT, INR y recuento de plaquetas, tal como se recomienda.

El soporte nutricional en el paciente séptico forma parte de un tratamiento complejo que incluye fármacos y medidas de soporte vital[8]. Es evidente que el buen estado nutricional disminuye la incidencia de complicaciones sépticas en el paciente crítico. El paciente séptico, en la medida en que no sea capaz de ingerir por vía oral sus requerimientos basales en un plazo de 5-7 días, debe ser alimentado por vía enteral, parenteral o ambas.

En la sepsis hay un aumento de la proteolisis muscular para cubrir las necesidades energéticas de la neoglucogénesis hepática que está elevada. El aumento de la excreción urinaria de N, así como la aparición de 3 metil-histidina en la orina, es el reflejo de la utilización de las proteínas en este proceso, que no puede ser invertido por el aporte exógeno de glucosa, pues el organismo no es capaz de utilizarla adecuadamente. Las pérdidas diarias de nitrógeno son variables, pero rara vez van a superar los 13-15 gramos de N.

En la sepsis, la producción de glucosa está aumentada, y aunque los niveles de insulina se encuentran también elevados, el organismo no es capaz de utilizarla correctamente, lo que produce hiperglucemias, con frecuencia superiores a los 200 mg/dl. En el paciente crítico es importante mantener glucemias inferiores a

110 mg/dl. Van den Berghe *et al.* observaron una reducción significativa de la mortalidad en pacientes críticos con tratamiento intensivo de insulina (aporte de insulina para mantenimiento de glucemias entre 80-110 mg/dl) respecto al tratamiento convencional (aporte de insulina si la glucemia es mayor de 215 mg/dl, mantenimiento de las glucemias entre 180-200 mg/dl) del 8% *vs.* 4,6%, p<0,04. Además, la reducción de la mortalidad era mayor en pacientes con fallo multiorgánico y foco séptico[9].

El aporte proteico recomendado es de 1,5-2 g/kg/24 h, o el equivalente en N de 0,24-0,32 g N/kg/24 h. En circunstancias especiales como en la insuficiencia renal aguda estos aportes deben reducirse a 1 g/kg/24 h y en pacientes en diálisis con riesgo de encefalopatía metabólica deben ser incluso menores.

El aporte de 25-30 kcal/kg/24 h es considerado como suficiente y parece dudoso que aportes más elevados sean beneficiosos para los pacientes. Las calorías procedentes de los hidratos de carbono deben constituir el 50-70% de las calorías no proteicas. En pacientes con cifras elevadas de hiperglucemia puede ser recomendable reducirlo a cifras de 22-25 kcal/kg/24 h. En caso de glucemias mantenidas por encima de 180 mg/dl, en pacientes críticos, tal como se ha comentado anteriormente, es recomendable el aporte exógeno de insulina[9].

La relación de kilocalorías no proteicas por gramo de N en el paciente séptico y con hiperglucemia debe ser reducida a 80 y 120 como máximo.

El aporte de lípidos debe ser de 1 g/kg/24 h y la mezcla de lípidos debe contener los ácidos grasos esenciales, fundamentalmente el linoleico y el linolénico.

Se ha propuesto la inclusión glutamina, arginina, ácidos grasos omega-3 o nucleótidos para mejorar la respuesta metabólica e inflamatoria, y mantener la integridad funcional de la barrera intestinal en los pacientes críticos. No obstante, la eficacia clínica del empleo de estos nutrientes es controvertida. Los ensayos clínicos realizados han tenido resultados muy variables, y su efecto sobre la mortalidad, tiempos de estancia hospitalaria o aparición de complicaciones infecciosas no es relevante. El uso de suplementos de arginina en pacientes sépticos ha sido desaconsejado en algunas guías de práctica clínica, debido a algunos estudios realizados donde aparecen efectos nocivos. Hacen falta más estudios para definir el papel específico de cada uno de estos nutrientes en el soporte nutricional del paciente crítico[10].

Sin embargo en este caso además de tratarse de un paciente séptico se desarrolló un fallo renal que obligó a instaurar una hemofiltración veno-venosa continua. La aparición de una hemorragia digestiva obligó a suspender la nutrición enteral que se estaba aportando y pasar a una nutrición parenteral total. Los aportes de la nutrición se ajustaron en función de los parámetros bioquímicos como por ejemplo la prealbúmina o las glucemias digitales.

Las limitaciones de volumen y de aporte nitrogenado que es necesario considerar en un paciente oligúrico desaparecen cuando están sometidos a depuración extrarrenal, ajustando los requerimientos al nivel de estrés del paciente. No obstante, si debe tenerse en cuenta la posible ganancia o pérdida de otros sustratos ligada a la técnica de depuración aplicada.

No se detectaron complicaciones metabólicas asociadas a la nutrición parenteral durante el periodo que el paciente llevó la nutrición.

Este paciente comenzó con 200 gramos de glucosa, 70 gramos de lípidos, 14 gramos de aminoácidos, debido a su estado catabólico, y un volumen de 1.850 ml. En nuestro hospital las nutriciones parenterales administradas en el SMI no llevan electrolitos debido a los numerosos cambios fisiológicos y electrolíticos que pueden experimentar estos pacientes en 24 h. Ocho días después de empezar la nutrición se inició la tolerancia oral del paciente, siendo adecua-

da, y se disminuyeron los aportes de la nutrición parenteral. Se pasó a una nutrición con 150 gramos de glucosa, 50 gramos de lípidos, 10 gramos de proteínas y 1.250 ml de volumen para completar la nutrición oral.

La reposición de fluidos puede provocar una reducción en los niveles de hemoglobina de 1-3 g/dl, no obstante este tipo de pacientes tolera bien la anemia por reducir la viscosidad de la sangre y aumentar el retorno venoso[2]. Por tanto, la transfusión sanguínea no ha demostrado ningún beneficio clínico en pacientes con concentración de hemoglobina de 8-10 g/dl, salvo en la resucitación inicial, rango recomendado en pacientes con sepsis severa o shock séptico. En este caso el paciente recibe dos concentrados de hematíes tras doce y catorce días de ingreso respectivamente, por una anemia progresiva con valores de hemoglobina de 7,7 g/dl y 7,1 g/dl.

El beneficio de la profilaxis tromboembólica ha sido demostrado en varios ensayos clínicos en pacientes críticos incluyendo un importante número de pacientes septicémicos, siendo la enoxaparina el fármaco de elección[2].

El enfermo séptico tiene un elevado riesgo de hemorragia gástrica, y por ello debe recibir tratamiento preventivo de la úlcera por estrés. Los fármacos más utilizados son los antagonistas de los receptores H_2 y el sucralfato con una menor efectividad. El uso de los inhibidores de la bomba de protones no ha sido comparado con el tratamiento estándar[2].

La aparición de una hemorragia digestiva alta hizo que se cambiase el tratamiento con ranitidina por una alternativa de mayor potencia (omeprazol) y se asociase un procinético para mejorar la motilidad gastrointestinal.

El uso combinado de analgésicos y sedantes reduce el nivel de estrés por dolor en los pacientes críticos, causado en parte por la patología de base, los procesos invasivos o la inmovilización. Si el paciente requiere la administración de opiáceos por vía intravenosa se recomienda el uso de morfina o fentanilo, este último de elección en pacientes con inestabilidad hemodinámica o insuficiencia renal. La sedación debe ser administrada después de la analgesia. El fármaco más utilizado es el propofol pues proporciona mayor rapidez en el despertar[2,7].

El bloqueo neuromuscular es necesario en aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica para mejorar la sincronía paciente-ventilador. En este caso el fármaco de elección es el cisatracurio, un bloqueante neuromuscular de acción intermedia, con una duración de acción independiente de la función renal y hepática, que no estimula la liberación de histamina y no presenta efectos cardiovasculares[2,7].

El paciente crítico presenta numerosas oportunidades de actuación para el farmacéutico. En este paciente se realizó una intervención directa en el asesoramiento y seguimiento nutricional del paciente, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina y el ajuste posológico de la farmacoterapia a los requerimientos derivados de la depuración extrarrrenal utilizada. La tabla 3 recoge las oportunidades de intervención farmacéutica, reales y potenciales, que se presentaron en este caso.

PACIENTES	NNT	COSTE (€)
Todos	16	131.720,96
< 65 años	19	156.418,64
> 65 años	13	107.023,28
1 fallo orgánico	58	477.488,48
2 fallos	18	148.186,08
3 fallos	12	98.790,72
APACHE 3-19	38	312.837,28
APACHE 20-24	33	271.674,48
APACHE 25-29	8	65.860,48
APACHE 30-53	9	74.093,04
Riesgo mortalidad <10%	59	485.721,04
Riesgo 10-20%	45	370.465,20
Riesgo 30-40%	12	98.790,72
Riesgo 40-50%	12	98.790,72
Riesgo 50-60%	10	82.325,60
Riesgo 60-100%	4	24.697,68

Tabla 2. Número necesario a tratar (NNT) de pacientes con proteína C activada y coste del tratamiento por grupos poblacionales definidos.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Administración	Administración correcta. Tiempos de administración, compatibilidad fisicoquímica, formas farmacéuticas...	– Evaluación de la idoneidad de la vía de administración, manipulación de las formas farmacéuticas, elaboración de fórmulas magistrales, utilización de diluyentes y vehículos para la administración de fármacos...
Dosificación	Detección de errores de dosificación de fármacos	– Recomendación farmacoterapéutica de ajuste posológico. Dosificación de metoclopramida, levofloxacino y cefotaxima en HFWC. – Monitorización farmacocinética de digoxina y vancomicina.
Duplicidad terapéutica	Evaluación de la medicación incorporada al tratamiento	– No se observó ningún caso de duplicidad terapéutica.
Duración del tratamiento	Seguimiento de la duración del tratamiento	– Evaluar la duración del tratamiento antibiótico, drotrecogina (96 h) y nutrición parenteral.
Efectividad de la terapia	Control de signos y síntomas, parámetros bioquímicos, hematológícos y hemodinámicos	– Seguimiento de la nutrición parenteral: parámetros bioquímicos (prealbúmina, glucemia, trigliceridos), balance hídrico y hemodinámico. – Control del riesgo de sangrado por drotrecogina (aPTT, INR y recuento de plaquetas). – Monitorización farmacocinética de digoxina y vancomicina. – Tratamiento antibiótico: evaluación clínica, fiebre y leucocitosis.
Interacciones farmacológicas	Evaluación del tratamiento farmacológico e interacciones potenciales	– Evaluación de la significación clínica de las interacciones farmacológicas. Informe al prescriptor y alternativas de tratamiento. – No se detectaron interacciones clínicamente significativas.
Reacciones adversas	Detección de las reacciones adversas debidas al tratamiento potenciales y reales	– Evaluación de la relación de causalidad. – Notificación al prescriptor y centro de farmacovigilancia. – Complicaciones de la nutrición parenteral (hiperglucemia, colecistitis, esteatosis, hipertrigliceridemia). – Monitorización farmacocinética de digoxina para descartar bloqueo por intoxicación.
Selección del tratamiento	Adecuación de los fármacos prescritos a las indicaciones aprobadas en ficha técnica	– Recomendación del uso de metoclopramida en lugar de cisaprida como procinético de elección en hemorragia gástrica. – Cumplimiento de los requisitos para el tratamiento con drotrecogina. Contraindicación en hemorragia digestiva. – Tratamiento antibiótico según antibiograma y características del paciente.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica. Oportunidades de atención farmacéutica, potenciales y reales, que se identificaron en el seguimiento del paciente.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Levy MM, Fink MO, Marshall JC *et al.* SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003; 31(4):1250-6.

2. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004; 32(3):858-70.

3. Hollenberg S, Ahrens T, Annane D *et al.* Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. Crit Care Med. 2004; 32(9):1928-48.

4. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad-SEPAR. Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol. 2005; 41(5):272-89.

5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001; 344:699-709.

6. FDA briefing document: anti-infective advisory committee. Drotrecogin human (activated) [Recombinant human activated protein C (rhAPC)] Xigirs™. BLA#125029/0. September 12, 2001.

7. Russell J. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006; 355:1699-713.

8. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1. Am J Health-Syst Pharm. 2004; 61(18):1938-49.

9. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345(19):1359-67.

10. Kieft H, Roos AN, Van Drumen JD *et al.* Clinical Outcome of inmunonutrition in a heterogeneous intensive care population. Intensive Care Med. 2005; 31:524-32

Infección por herpes zóster

Elena Fernández Díaz y Begoña Balzola Regout.
Coordinadora: Mª Milagros Álvarez Lavin.

Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 82 años, hipertensa, diagnosticada de ACFA paroxística, en tratamiento con acenocumarol (dosis según controles analíticos), amiodarona 200 mg cada 24 h, amlodipino 5 mg cada 24 h.

Acude a la consulta de su médico de cabecera por la aparición en la región lumbar derecha de unas lesiones cutáneas eritematosas con vesículas (dermatoma), junto con dolor punzante y quemazón, tras permanecer el día anterior con malestar general, cefalea y fiebre. Se le diagnosticó un Herpes Zoster (HZ) e inició tratamiento con famciclovir 750 mg cada 24 h durante 7 días y tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg cada 8 h (tabla 1).

Pasado un mes y medio, la paciente acude a urgencias por dolor intenso y continuo de distribución metamérica en región lumbar derecha en forma de pinchazos que se irradian hacia el epigastrio, de un mes y medio de evolución, posterior al HZ, que se diagnostica como Neuralgia Postherpética (NPH) .

La paciente es remitida a la Unidad de Dolor para tratamiento de su NPH.

El grado de dolor evaluado según la "escala numérica" (1-10) fue de 7 y según la "escala verbal", severa. Se inicia nuevo tratamiento que consiste en: tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg 2 comprimidos cada 8 h, gabapentina 300 mg en el desayuno y comida, y 600 por la noche, prilocaína 2,5% + lidocaína 2,5% crema cada 6 h y amitriptilina 10 mg cada 8 h. Se le cita para ser vista otra vez en la Unidad de Dolor dentro de un mes.

En esa visita, la paciente refiere una gran mejoría del dolor por lo que se redujo el tratamiento a amitriptilina 25 mg cada 24 h y capsaicina tópica, suspendiendo así el paracetamol, tramadol y gabapentina, esta última de forma gradual en cuatro semanas. Aproximadamente un mes después el proceso queda resuelto.

FÁRMACO	DOSIS	PAUTA	VÍA	FECHA INICIO	FECHA FIN
TRATAMIENTO HABITUAL					
Acenocumarol	Según concentraciones	Según concentraciones	vo.		
Amiodarona	200 mg	1 comp/24 h	vo.		
Amlodipino	5 mg	1 comp/24 h	vo.		
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HERPES ZOSTER (Médico de cabecera)					
Famciclovir	750 mg	1 comp/24 h	vo.	Día 1	Día 7
Tramadol/paracetamol	37,5 mg/325 mg	1 comp/8 h	vo.	Día 1	Día 46
TRATAMIENTO NEURALGIA POSTHERPÉTICA (Consulta hospitalaria: Unidad de Dolor)					
Tramadol/paracetamol	37,5 mg/325 mg	2 comp/8 h	vo.	Día 1	Día 36
Amitriptilina	10 mg	1 comp/8 h	vo.	Día 1	Día 36
	25 mg	1 comp/24 h	vo.	Día 36	Día 63
Gabapentina	300 mg	(1 – 1 -2)	vo.	Día 1	Día 36
		1 comp/8 h	vo.	Día 37	Día 42
		1 comp/12 h	vo.	Día 43	Día 49
		1 comp/24 h	vo.	Día 50	Día 63
Prilocaina + Lidocaína	2,5%/2,5%	1 aplic/6 h	tópico	Día 1	Día 36
Capsaicina	0,075%	1 aplic/8 h	tópico	Día 36	Día 63

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

La revisión de este caso se realiza a posteriori, cuando la paciente acude a consulta de la Unidad de Dolor con el episodio prácticamente resuelto. Es una paciente con patología que no precisa ingreso hospitalario y a pesar de haber menos acceso a la información, hay oportunidad de intervención farmacéutica.

En este caso, las actividades que podemos realizar consisten en (tabla 2):

- Revisión de los tratamientos realizados en los diferentes episodios.
- Recomendaciones a la prescripción tanto desde el punto de vista clínico como farmacoeconómico.

2. DISCUSIÓN

Según la evidencia encontrada sobre el tratamiento del HZ agudo, en esta paciente está indicado instaurar tratamiento dentro de las primeras 72 h (mayor de 50 años), tanto para disminuir el dolor, como para prevenir la neuralgia postherpética. En el caso de menores de 50 años, no se recomienda el uso de antivirales, salvo cuando hay afectación oftálmica, inmunosupresión o síndrome de Ramsay Hunt (Herpes Zoster ótico)[1-3].

Aunque el famciclovir ofrece la ventaja de una posología más cómoda, que favorece el cumplimiento, el fármaco más coste efectivo es

el aciclovir, del que además existe presentación genérica, y en segundo lugar el valaciclovir[2,3].

Como tratamiento analgésico se le prescribió tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg cada 8 h, siguiendo así el segundo escalón del tratamiento analgésico recomendado por la OMS[4].

En cuanto al tratamiento con corticoides existe evidencia de que al asociar prednisona a aciclovir se obtiene un beneficio moderado, ya que disminuye el dolor en el momento agudo y acelera la resolución de las lesiones farmacológicas, pero la frecuencia de efectos adversos es mayor, incrementando el riesgo de infecciones bacterianas en el área de erupción[1,2]. Por lo tanto a la hora de prescribir corticoides se debe hacer una valoración beneficio-riesgo y hay que tener en cuenta que la duración del tratamiento debe ser la misma que con aciclovir. Hasta la fecha no se ha demostrado que la asociación antiviral- corticoide en el momento agudo disminuya la incidencia o duración de la NPH[2].

Dentro del tratamiento habitual de la paciente, se revisó el tratamiento con acenocumarol, fármaco que sufre numerosas interacciones con otros fármacos. En este caso, no se encontraron con los fármacos prescritos.

Cabría sospechar, dada la edad de la paciente, que tuviera deterioro de su función renal o hepática, y que requiriera ajuste de algún tratamiento, pero en la historia no constan datos analíticos, ya que el diagnóstico se basó en la sintomatología que presentaba la paciente.

En cuanto al tratamiento de la NPH, tanto la gabapentina como la amitriptilina son fármacos de primera elección[4-10].

El tratamiento tópico de elección en la NPH es la lidocaína 5% y en este caso se usó una crema de prilocaína 2,5% + lidocaína 2,5%, pudiendo haber solicitado a la Farmacia la elaboración de la fórmula magistral lidocaína 5%, puesto que a esta concentración no se encuentra comercializada[6,7].

En la siguiente consulta se retiró el tratamiento con gabapentina correctamente (gradualmente) y se comenzó con capsaicina 0,075% en crema, a pesar de tener una incidencia muy elevada de efectos adversos y menor evidencia que el tratamiento con lidocaina 5%[6].

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento antiviral	Revisar medicación e indicación en función de la edad y la duración de las lesiones.	Fármaco más costo-efectivo: aciclovir Si el paciente tiene dificultad de cumplimiento recomendar Famciclovir.
Tratamiento del dolor	Vigilar que la paciente esté recibiendo una correcta analgésia. Valorar uso de corticoides.	Aconsejar el seguimiento de la "escalera de analgesia" recomendada por la OMS. Valorar beneficio-riesgo del uso de corticoides. Eficacia moderada *vs* riesgo de efectos adversos.
Prevención de la NPH	Comprobar que el paciente recibe tratamiento antiviral.	Recomendar tratamiento antiviral como prevención de la NPH.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad del tratamiento	HZ: control del dolor y tratamiento de las lesiones dermatológicas NPH: control del dolor y tratamiento tópico	HZ: Subir de escalón si resulta necesario. Recomendar: buena higiene de piel para evitar infección secundaria, ropa holgada y fotoprotección. NPH: valorar elaboración de pomada de lidocaina 5%
Duración del tratamiento	Asegurar tratamiento antiviral durante el tiempo adecuado. Comprobar instauración y retirada correcta del tratamiento analgésico	Recomendar mínimo 7 días de tratamiento antiviral Recomendar la retirada gradual de gabapentina
Dosis	Comprobar la dosis de antiviral para HZ. Ajustar dosis de acenocumarol según INR	Recomendar nuevo control de INR con cualquier cambio de tratamiento
Insuficiencia orgánica Función renal y hepática	Revisar dosis de antivirales según función renal	Ajustar dosis según función renal y hepática
Interacciones	Revisar interacciones clínicamente significativas	Informar al prescriptor sobre interacciones de relevancia clínica. Recoger una historia farmacoterapéutica completa de toda la medicación domiciliaria
Reacciones adversas (r.a.)	Valorar r.a. neurológicas, hematológicas, fototoxicidad.	Vigilancia de r.a. de antidepresivos tricíclicos en anciano.
Adherencia al tratamiento	Informar al paciente de la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento	Dar información oral y escrita de cómo y durante cuánto tiempo debe tomar la medicación, así como de la retirada escalonada de corticoides y gabapentina. Adecuación de las pautas del nuevo tratamiento con su medicación habitual.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Albrecht MA. Treatment and prevention of herpes zoster. UpToDate (versión 14.3). [En línea]. URL disponible en: *http://www.uptodate.com* [consultado en enero de 2006].

2. Fisterra [página electrónica]. Guía Clínica. Herpes zoster y neuralgia post herpética. URL disponible en: *http://www.fisterra.com/guias2/Herpes.asp* [consultado en Enero de 2007].

3. Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a sistematic review of literatura. J Fam Pract. 2002; 51:121-128

4. Prodigy Guidance (2005). Shingles and postherpetic neuralgia.URL:disponible en *http://www.prodigy.nhs.uk/shingles_postherpetic_pain* [consultado en Enero de 2007].

5. Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentine redeces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. Rev Neurol. 2005; 65:444-47.

6. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW *et al*. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Med. 2005; 2:628-41.

7. Crovo D, Bajwa ZH, Warfield CA. Postherpetic neuralgia. UpToDate (version 14.3). [En línea]. URL disponible en: *http://www.uptodate.com* [consultado en Enero de 2007].

8. Argoff CE, katz N, Backonja M. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. J Pain Symptom Manage. 2004; 28:396-491.

9. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, et al. Practice parameter: treatment of posherpetic neuralgia: an evidence based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy Of Neurology. Neurology. 2004; 63: 959-65.

10. Dummke R, Cornblath D, Hollingshead J. Chocrane. Tramadol for neurophatic pain. Database Syst Rev. 2004; 2.

Malaria

Mónica Carbajales Álvarez y Eva María Fernández López de Vicuña.
Coordinador: Juan Jerez Rojas.

Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente de 3 años de edad, sin antecedentes patológicos que es atendido en Urgencias pediátricas del hospital por presentar fiebre de 39 °C de 5 días de evolución y deposiciones diarreicas (4-5 cada 24 h) sin sangre ni moco.

Dos días antes, el paciente es reconocido por el pediatra del centro de salud donde es diagnosticado de faringoamigdalitis. Se le prescriben 40 mg/kg/24 h de amoxicilina-clavulánico suspensión oral, repartido en tres tomas iguales cada 8 h (dosis recomendada por edad y peso).

El día que acude a Urgencias es diagnosticado de un proceso viral y diarrea secundaria al tratamiento antibiótico Se le recomiendan medidas dietéticas para controlar las deposiciones, se le suspende el tratamiento antibiótico y se le prescribe paracetamol 100 mg/ml gotas para la fiebre.

Tres días después de acudir a Urgencias, el paciente vuelve al hospital por presentar un nuevo cuadro de fiebre y diarrea. Dado que en analítica se observa trombocitopenia y anemia microcítica se decide el ingreso del paciente para estudio.

Al ingreso presenta buen estado general y exploración física sin hallazgos patológicos. Peso: 13,1 kg; talla: 91 cm; Tª: 38,1 °C. Vitaminoprofilaxis correcta. Sigue calendario vacunal oficial más vacuna de hepatitis A.

Sin enfermedades previas, no acude a guardería. No está en contacto con animales domésticos.

Como dato de interés, el niño había vuelto de un viaje a Camerún, 4 días antes del inicio de la fiebre. Según la familia, el niño recibió profilaxis frente a la malaria con 250 mg de mefloquina dos veces por semana, comenzando una semana antes del viaje.

En el hemograma aparece moderada anemia microcítica e hipocroma (Hb 9,8 g/dl, Hematocrito: 27,8%, VCM: 71 fl); trombocitopenia marcada (39.000 plaquetas/mm^3); serie blanca normal. Estudio de la coagulación normal.

Los parámetros bioquímicos dentro de los rangos de normalidad.

Al ingreso se inicia tratamiento con paracetamol a dosis de 190 mg cada 4 horas, si fiebre.

En las primeras horas el niño queda afebril, presentando únicamente como dato llamativo deposiciones blandas y fétidas. bioquímica de control dos días después del ingreso: pruebas de función hepática alteradas (ALT: 95 U/l; AST: 54 U/l; GGT: 262 U/l) y triglicéridos elevados (446 mg/dl). Frotis sanguíneo para la detección de parásitos negativo. Ecografía abdominal normal. Hemocultivo normal. Parásitos en heces y coprocultivo normal. Serología de virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus herpes simple, VIH, toxoplasma, varicela, adenovirus, parvovirus, leishmania y ricketsia negativa.

Cuatro días después de su ingreso el paciente presenta un nuevo pico febril (39,1 °C). Se extrae una muestra de sangre que se envía a Microbiología, visualizándose trofozoítos en forma de anillos dentro de los hematíes; se confirma diagnóstico de malaria por *Plasmodium falciparum* con parasitemia menor del 1%. Hb 8,6 g/dl; hematocrito 25,9%; VCM: 75,5 fl.

Tras la valoración de disponibilidad del fármaco se inicia tratamiento con sulfato de quinina oral 25 mg base/kg/24 h repartidos en tres dosis diarias.

Dos días después el paciente presenta un nuevo pico febril. Se produce un cambio de tratamiento a atovacuona/proguanil 250/100 mg, 1 comprimido cada 24 h durante tres días.

Tras finalizar el tratamiento el paciente es dado de alta, encontrándose en excelente estado general y afebril.

Es citado en la consulta externa de Pediatría para seguimiento tras controles analíticos, frotis y determinación de *Plasmodium* en sangre, a los 14 y 28 días.

Diagnóstico al alta: malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada y trombocitopenia secundaria a malaria.

La tabla 1 recoge la historia farmacoterapéutica del paciente durante el ingreso.

	FECHA		
	Día 1	Día 4	Día 6
Medicamento	Paracetamol	Quinina sulfato	Atovacuona/proguanil
Dosis y pauta	190 mg si fiebre cada 4 h	110 mg cada 8 h (25 mg base/kg día)	250/100 mg cada 24 h
Forma farmacéutica	Solución	Papelillo	Comprimido
Vía administración	vía oral (vo.)	vo.	vo.
Fecha de fin	Día 4	Día 6	Día 9

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica durante el ingreso.

2. DISCUSIÓN

La malaria es una enfermedad causada por cuatro especies del género *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* y *P. malariae*, que se transmiten a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. El ciclo del parásito dentro del organismo tiene 2 fases: una primera en la que los esporozoítos inoculados por el mosquito penetran en los hepatocitos (fase exoeritrocítica) y tras sufrir un periodo de reproducción asexual son liberados por los hepatocitos en forma de merozoítos y una segunda en la que estos merozoítos liberados invaden los eritrocitos (fase eritrocítica) convirtiéndose en trofozoítos y después en esquizontes. Tras la hemólisis del esquizonte salen a la sangre nuevamente merozoítos que infectan a otros eritrocitos[1,2].

En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* una fracción de formas intrahepáticas puede parasitar a otros hepatocitos (fase paraeritrocítica) y persistir en estado latente hasta cinco años. Estas formas inactivas llamadas hipnozoítos son las causantes de las recidivas que caracterizan a la infección de las especies mencionadas[1,2].

La infección por *P. malariae* puede permanecer en la sangre durante muchos años, pero no es mortal. La especie que causa mayor gravedad en caso de infección es *P. falciparum*[1,2].

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por picos febriles que se alternan con periodos de tiempo libres de febrícula. La ruptura de los eritrocitos para liberar los merozoítos es la causante de la fiebre.

La frecuencia de los picos febriles varía en función de la especie, produciéndose picos cada 48 h (fiebres tercianas) en el caso de *P. vivax, P. ovale y P. falciparum* y cada 72 h (fiebres cuartanas) en el caso de *P. malariae*[1-3]. Otros signos clínicos son cefalea, fatiga, dolores musculares, náuseas, vómitos e hipotensión ortostática. En niños la enfermedad se suele manifestar con fluctuaciones febriles, dolor abdominal y vómitos[1-3].

Analíticamente el paciente puede presentar: anemia normocrómica y normocítica, recuento leucocitario bajo, aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, elevación del nivel de proteína C reactiva[1-3].

El **diagnóstico** se realiza por visualización del parásito en sangre, bien por el método de gota gruesa o por frotis sanguíneo[1,2].

Los indicadores de severidad de la infección son coma, acidosis, edema pulmonar, hiperparasitemia (>5%) e ictericia y en niños, trastornos neurológicos[1-3].

Se debe realizar quimioprofilaxis si se viaja a uno de los países en los que la malaria es endémica. La estrategia en la quimioprofilaxis viene condicionada por las resistencias del *P. falciparum* y la zona a la que se realice el viaje. En la tabla 2 se detallan los fármacos recomendados para la quimioprofilaxis[1-3].

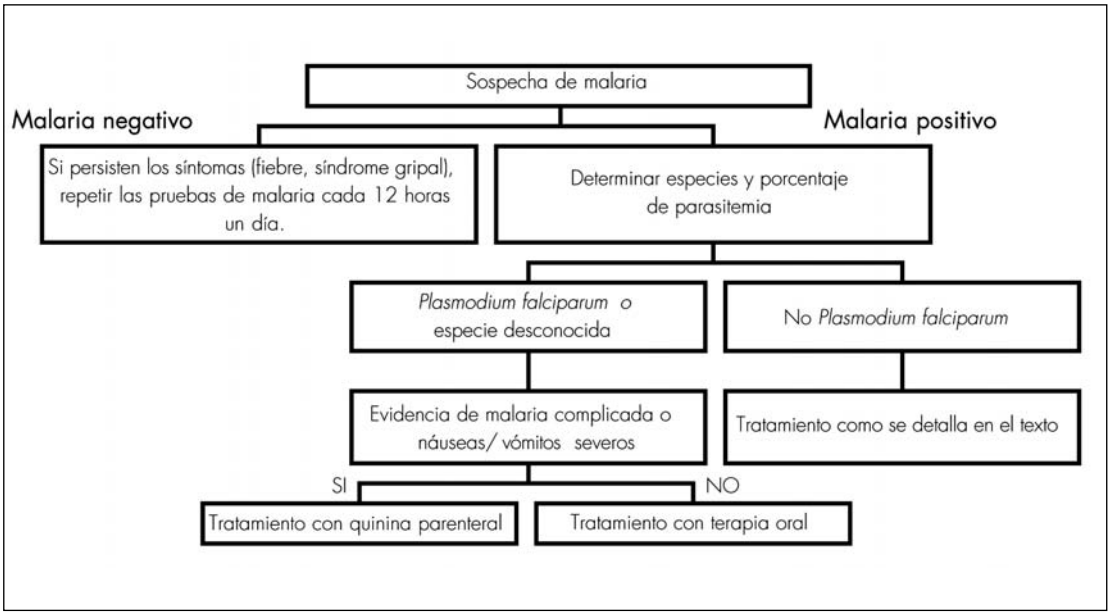
REGIÓN	FÁRMACO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA
Sensible a cloroquina	Cloroquina*	Atovacuona/proguanil Doxiciclina Mefloquina
Resistente a cloroquina	Mefloquina	Atovacuona/proguanil Doxiciclina
Resistente a cloroquina y mefloquina	Doxiciclina	Atovacuona/proguanil
*En zonas con riesgo emergente de resistencia a cloroquina (Sudeste Asiático) la adición de **proguanil** a la quimioprofilaxis confiere protección y atenúa la enfermedad si aparece.		

Tabla 2. Fármacos recomendados para la quimioprofilaxis de la malaria según áreas de resistencia.

Para viajeros que regresan de áreas endémicas de malaria por *P. vivax* y *P. ovale* y que han estado expuestos durante períodos de tiempo prolongados, está indicada la asociación de primaquina a la quimioprofilaxis[2,4].

En la gráfica 1 se detalla el modo de actuación ante la sospecha de malaria[2].

La elección del régimen terapéutico más adecuado se fundamenta en la especie de *Plasmodium* causante de la infección y en las resistencias documentadas en el área de transmisión. Si existen dudas en la identificación de la especie y acerca del patrón de resistencias, la infección debe ser tratada como si fuera por *P. falciparum* resistente a cloroquina[2]. En la tabla 3 y de acuerdo a estos criterios se exponen los fármacos recomendados para el tratamiento de la malaria[1-3,5,6].



Gráfica 1. Algoritmo de decisión ante la sospecha de un caso de malaria.

REGIÓN	FÁRMACO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA
Zona sensible a cloroquina	Cloroquina sola	
Resistente a cloroquina	Quinina + doxiciclina o clindamicina	Atovacuona + proguanil Mefloquina Artemeter/lumefantrina* Sulfadoxina/pirimetamina†
Resistente a cloroquina y mefloquina (en sudeste asiático)	Quinina + doxiciclina	Artemeter/lumefantrina* Atovacuona/proguanil

* Utilizar sólo para malaria no complicada producida por P. falciparum en zonas endémicas con resistencias documentadas a múltiples fármacos[3].
† Utilizar sólo para malaria no complicada producida por P. falciparum en zonas sin resistencias documentadas a ese fármaco.

Tabla 3. Fármacos recomendados para el tratamiento de la malaria según áreas de resistencia.

No se debe utilizar como tratamiento un fármaco que previamente haya sido utilizado como quimioprofiláctico.

El tratamiento intravenoso disponible es la quinina más doxiciclina que es el tratamiento de elección en los casos graves o en los que la vía oral no es posible (vómitos). En el caso de embarazo y niños, la doxiciclina debe sustituirse por clindamicina[1,2].

Como ya se ha comentado, *P. vivax* y *P. ovale* pueden permanecer inactivos en el hígado mucho tiempo, lo que hace que las formas hepáticas puedan producir recaídas meses después de la exposición. Para destruir las formas hepáticas, el tratamiento se debe realizar asociando cloroquina y primaquina[1,2].

En la tabla 4, se detallan las características de los diferentes fármacos antipalúdicos[1-4].

El paciente de tres años de edad realiza un viaje a Camerún, país situado en zona endémica, con un 85% de riesgo de que la infección sea producida por *P. falciparum* y resistente a cloroquina y sulfadoxina/pirimetamina[7]. En las guías internacionales, mefloquina es el fármaco de elección para la quimioprofilaxis en niños pequeños que viajen a áreas resistentes a cloroquina. La dosis recomendada es 5 mg/kg/semana, iniciándose 1 semana antes de partir, y continuando hasta 4 semanas después del regreso. La administración semanal es una de sus ventajas. Se puede triturar y suspender en líquidos, lo que supone una gran comodidad para su administración en niños. Los alimentos aumentan su biodisponibilidad.

Por lo tanto, el fármaco seleccionado para la quimioprofilaxis es el adecuado, aunque la dosis teóricamente administrada (500 mg/semana) supera en 7 veces a la que le correspondería por peso. Ante la sospecha de un error de medicación (EM) que genera un problema relacionado con el medicamento (PRM) de categoría "seguridad", tipo "sobredosificación", se entrevista a la madre, originaria de Camerún. Ella considera la malaria una enfermedad similar a la gripe. Debido a las contradicciones de la madre sobre dosis, frecuencia y duración de la quimioprofilaxis, se concluye que, en realidad, ésta no se realizó correctamente. Se trata por tanto de un EM que generó un PRM de categoría "adherencia", tipo "incumplimiento" (clasificación de PRM adaptada de la propuesta por Cipolle RJ *et al.*).

A la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado para nuestro paciente, hay que tener en cuenta que la infección no se ha producido por una especie resistente a mefloquina, sino que la profilaxis no se realizó correctamente.

Tras la confirmación de la presencia de *P. falciparum* adquirido en una zona de resistencia a cloroquina y sulfadoxina/pirimetamina[7] se decide iniciar tratamiento con sulfato de quinina 25 mg base/kg/24 h en tres dosis durante siete días preparado como formulación magistral en el Servicio de Farmacia.

El tratamiento de elección en este caso debería haber sido quinina más doxiciclina o clindamicina. Dado que doxiciclina no debe ser utilizada en niños menores de ocho años, se debería haber utilizado clindamicina (20-30 mg/kg/24 h repartido en 3 dosis durante 7 días) además de quinina.

Habitualmente la quinina se prepara en cápsulas de gelatina dura, pero debido a la corta edad del paciente y a su incapacidad para deglutir las cápsulas se decide preparar papelillos con la dosis precisa para cada toma, dispensándose también excipiente pediátrico para preparación extemporánea de suspensión en el momento de la administración. Hay que tener en cuenta que la quinina presenta un sabor desagradable y dificultad de suspensión[2].

Dos días después de iniciarse el tratamiento con la quinina, se realiza un seguimiento farmacoterapéutico del paciente. Se encuentran como datos subjetivos la falta de utilización de clindamicina y la incapacidad del paciente para deglutir la suspensión, y como datos objetivos persistencia de fiebre (39 °C) a pesar del trata-

miento, parámetros hepáticos alterados y presencia de vómitos. Del análisis se concluye que existen dos PRMs: uno de categoría "indicación", tipo "necesidad de tratamiento adicional" cuyo origen es un EM, y un segundo, sin origen en un EM, que es la negación del paciente a la ingestión de algunas tomas, lo que podría motivar una falta de efectividad en el tratamiento con quinina. Se decide como plan farmacoterapéutico proponer un cambio a segunda línea de tratamiento, seleccionándose atovacuona/proguanil un comprimido de 250/100 mg en dosis única diaria durante tres días.

La selección de esta terapia fue la adecuada puesto que las alternativas terapéuticas al tratamiento con quinina serían: atovacuona/proguanil, mefloquina y artemeter/lumefantrina.

En este caso mefloquina no se podría utilizar por haber sido el fármaco seleccionado para la quimioprofilaxis. En cuanto a los derivados de artemisina son actualmente utilizados como primera línea de tratamiento en los países endémicos, pero en viajeros son utilizados en segunda línea de tratamiento debido a los pocos datos de seguridad de los que se dispone[1].

Al presentarse en comprimidos, esta terapia resulta ventajosa para el paciente puesto que pueden ser triturados para su administración, que además debe realizarse con alimentos para favorecer su absorción. Por lo tanto, se le recomienda su administración en algún producto lácteo que esté presente en la alimentación habitual del paciente (ej: yogur).

En el seguimiento farmacoterapéutico tras el inicio de la terapia con atovacuona/proguanil se observa buena aceptación y adecuada tolerancia del tratamiento por parte del paciente; clínicamente el niño se encuentra afebril, aunque los parámetros hepáticos continúan alterados. Una vez finalizado el tratamiento y dado el buen estado general del paciente, el médico le da el alta.

Al alta se proporciona a los padres del paciente información sobre la enfermedad, incidiendo en aspectos como la gravedad de la infección sobre todo en pacientes de corta edad, e información sobre la importancia de realizar correctamente el tratamiento profiláctico, ya que si bien ningún fármaco es efectivo en su totalidad, sí lo son en un alto grado y puede con ellos evitar complicaciones de salud que pueden llegar a ser letales[1,2]. Se les comenta también que dado que el niño ha nacido en España no tiene inmunidad frente a la infección por malaria, y que aunque la madre en su momento la hubiese desarrollado dado su país de origen (Camerún) es posible que la haya perdido en parte por lo que debe también realizar quimioprofilaxis.

También se les proporciona recomendaciones para evitar la picadura del mosquito en sucesivos viajes al país: usar ropa de color claro, camisetas y pantalones largos, uso de repelente de mosquito (dietiltoluamida 40%, DEET) en todo el cuerpo y reaplicación del mismo frecuentemente, uso de insecticidas de piretrina en los lugares cerrados y antes de acostarse, y uso de mosquitero en la cama si es posible[1,2,8].

Se le aconseja, para sucesivos viajes, consultar con el Servicio de Sanidad Exterior de la Comunidad Autónoma.

La tabla 5 resume el plan de atención farmacéutica de este caso clínico.

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS	DOSIFICACIÓN EN NIÑOS	COMENTARIOS/EFECTOS ADVERSOS (EA)
Artemeter/lumefantrina Medicamento Extranjero (ME) 20/120 mg comp.	Profilaxis: no procede		No recomendado en embarazo ni en lactancia. Precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática; se recomienda controlar kaliemia y ECG. EA: Vértigo. Tomar con alimentos.
	Tratamiento: 6 dosis a las 0,8,24,36,48 y 60 h tras el diagnóstico.		
	4 comp./dosis (24 comp. en total)	5-14 kg: 1 comp./dosis 15-24 kg: 2 comp./dosis 25- 34 kg: 3 comp./dosis ≥35 kg: 4 comp./dosis	
Atovacuona/proguanil 250/100 mg comp. adulto 25/62,5 mg comp. pediátrico	Profilaxis: Iniciar 1 día antes de partir y hasta 7 días después del regreso.		No recomendado en embarazo, ni en niños <11 kg. Contraindicado en insuficiencia renal grave. Vigilar aumento de transaminasas. Potencial interacción con metoclopramida y tetraciclinas. Tomar con alimentos.
	1 comp. adulto/24 h	11-20 kg: 1 comp. pediátrico/24 h 21-30 kg: 2 comp pediátrico/24 h 31-40 kg: 3 comp. pediátrico/24 h ≥40 kg: 1 comp. adulto/24 h	
	Tratamiento: dosis única diaria durante 3 días consecutivos.		
	4 comp. adulto/24 h	11-20 kg: 1 comp. adulto/24 h 21-30 kg: 2 comp. adulto/24 h 31-40 kg: 3 comp. adulto/24 h ≥40 kg: 4 comp. adulto/24 h	
Clindamicina Cápsulas 150 mg/300 mg	Profilaxis: no procede.		Seguro en embarazadas y niños. EA: alteraciones gastrointestinales, colitis pseudomembranosa.
	Tratamiento: 7 días (asociar a quinina).		
	30 mg/kg/24 h repartido en 3 dosis (máximo 900 mg/dosis).	20-30 mg/kg/24 h repartido en 3 dosis.	
Cloroquina 150 mg cloroquina base comp.	Profilaxis: Iniciar 1 semana antes de partir y hasta 4 semanas después del regreso.		Seguro en niños. Contraindicado en epilepsia y psoriasis. Toxicidad retiniana potencial.
	300 mg base/semana en una dosis	5 mg base/kg/semana en una dosis.	
	Tratamiento: Dosis total: 25 mg base/kg 1er día 10 mg/kg, 2º día 10 mg/kg, 3er día 5 mg/kg.		
Quinina 500 mg quinina base comp.	Profilaxis: No procede.		Contraindicado en déficit de G6PD y miastenia gravis, polineuritis óptica. EA: acúfenos, náuseas, vómitos, visión borrosa, toxicidad cardiaca. Evitar el uso conjunto con halofantrina y mefloquina.
	Tratamiento: 3-7 días (asociar con doxiciclina o clindamicina).		
	Oral: 600 mg sal (500 mg base)/8 h	Oral: 10 mg sal/kg o 8 mg/kg/base/8 h	
Sulfadoxina/pirimetamina (ME) 500/25 mg comp.	Profilaxis: No procede.		Contraindicado en insuficiencia hepática o renal grave, en pacientes con anemia megaloblástica, deficiencia de folato o déficit de G6PD. Suspender si aparece rash cutáneo.
	Tratamiento: 3 comp. dosis única	Tratamiento: 5 – 10 kg: ½ comp. dosis única 11 – 20 kg: 1 comp. dosis única 21–30 kg: 1 + ½ comp. dosis única 31–45 kg: 2 comp. dosis única >45 kg: 3 comp. dosis única	

Tabla 4. Características más relevantes de los diferentes fármacos antipalúdicos *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS	DOSIFICACIÓN EN NIÑOS	COMENTARIOS/EFECTOS ADVERSOS (EA)
Doxiciclina 100 mg cáps.	Profilaxis: Iniciar 1 día antes de partir y hasta 4 semanas después del regreso.		Contraindicado en niños menores de 8 años y/o <25 kg y embarazadas. EA: fotosensibilidad, náuseas, vómitos, candidiasis vaginal. Tomar con alimentos y agua para evitar lesión esofágica.
	100 mg/24 h	25-35 kg o 8-10 años: 50 mg 36-50 kg o 11-13 años: 75 mg ≥51 kg o ≥14 años: 100 mg	
	Tratamiento: durante 7 días (asociar a quinina).		
	100 mg/12 h	25-35 kg o 8-10 años: 50 mg/12 h 36-50 kg o 11-13 años: 75 mg/12 h ≥51 kg o ≥14 años: 100 mg/12 h	
Mefloquina (ME) 250 mg mefloquina base comp.	Profilaxis: Iniciar al menos 1 semana antes de partir y hasta 4 semanas después del regreso.		No recomendado en <3 meses y/o <5 kg, ni en 1er trimestre embarazo. Contraindicado en pacientes con trastornos psiquiátricos o convulsivos. EA: vértigos y sueños vividos. Tomar con alimentos.
	1 comp./semana	<40 kg: 5 mg/kg/semana >40 kg: 1 comp./semana	
	Tratamiento: 5 comp. en dosis única.	Tratamiento: 25 mg base/kg en dos dosis (15 mg/kg más 10 mg/kg con 6-8 h de separación).	
Primaquina (ME) 7,5 mg primaquina base comp.	Profilaxis: Sólo indicado tras exposiciones prolongadas a *P. vivax* y *P. ovale*. Iniciar después de que el viajero haya abandonado el área endémica, durante 14 días.		Contraindicado en niños <4 años, embarazo, artritis reumatoide activa y en condiciones que predisponen a granulocitopenia. Requiere test G6PD antes de iniciar tratamiento. Interrumpir si aparece orinas oscuras o ictericia.
	30 mg/24 h	0,5 mg/kg/24 h	
	Tratamiento: Iniciar una vez finalizado el ciclo con cloroquina, durante 14 días.		
	30 mg/24 h	0,5 mg/kg/24 h	
Proguanil (ME) 100 mg proguanil comp.	Profilaxis: Iniciar 1 día antes de partir y hasta 4 semanas después del regreso. (asociar con cloroquina)		Leve toxicidad gastrointestinal.
	2 comp./24 h	5-8 kg o <8 meses: ¼ comp./24 h 9-16 kg o 8 meses-3 años: ½ comp./24 h 17-24 kg o 4-7 años: ¾ comp./24 h 25-35 kg o 8-10 años: 1 comp./24 h 36-50 kg o 11-13 años: 1 + ½ comp./24 h >50 kg o >14 años: 2 comp./24 h	
	Tratamiento: No procede.		
Proguanil/cloroquina (ME) 200/100 mg comp.	Profilaxis: Iniciar 1 día antes de partir y hasta 4 semanas después del regreso.		En profilaxis prolongadas control oftalmológico cada seis meses.
	1 comp./24 h	No procede.	
	Tratamiento: No procede.		

Tabla 4. Características más relevantes de los diferentes fármacos antipalúdicos *(continuación)*.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Considerar que la infección se ha adquirido en zona resistente a cloroquina y sulfadoxina/pirimetamina y que la quimioprofilaxis se realizó con mefloquina.	Tras iniciar tratamiento con sulfato de quinina recomendar al prescriptor la asociación de clindamicina.
Efectividad de la terapia	Control de parámetros bioquímicos y hematológicos: vigilar la elevación de enzimas hepáticas, niveles de Hb y VCM. Control de signos y síntomas de infección: fiebre, vómitos.	Recomendar una segunda línea de tratamiento en el caso de signos y/o síntomas de inefectividad de la terapia.
Duración del tratamiento	Comprobar la adecuada duración del tratamiento.	
Dosis	Comprobar que la dosis se adecua a lo establecido en función del peso.	
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar el aumento de las transaminasas, la aparición de nauseas y vómitos y toxicidad cardiaca.	Informar al prescriptor de las reacciones adversas de los medicamentos seleccionados. Comunicar al Centro Regional de Farmacovigilancia las RAM en caso de que aparezcan.
Administración	Sulfato de quinina: la deglución de las cápsulas es dificultosa para el paciente, el principio activo presenta sabor desagradable. Atovacuona/proguanil: administrar con alimentos.	Sulfato de quinina: recomendar la preparación de una suspensión extemporánea con excipiente pediátrico. Atovacuona/proguanil: recomendar triturar los comprimidos y administrar junto con la alimentación habitual del paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar a la madre de la importancia de la adherencia a la quimioprofilaxis en caso de viajar nuevamente a zonas endémicas de malaria. Informar sobre medidas encaminadas a evitar la picadura del mosquito.	Información al alta.

Tabla 5. Plan de atención farmacéutica.

De modo general se puede concluir

– Ante un paciente que regrese de un viaje a un país endémico de malaria y que presente fiebre, dolores musculares o vómitos siempre se deben buscar parásitos en sangre. Estos síntomas inicialmente se pueden confundir con un proceso vírico frecuente en niños.

– Si se detecta *Plasmodium* es importante conocer si el paciente ha realizado adecuadamente la profilaxis, para poder seleccionar correctamente el tratamiento.

– Si no se puede diferenciar el tipo de *Plasmodium* la infección se tratará como de *P. falciparum* resistente a cloroquina.

– Una vez finalizado el tratamiento realizar al paciente analítica de control y frotis sanguíneo a los 14 y 28 días.

– Informar al paciente del riesgo de contraer la infección en caso de realizar viajes a zonas endémicas, así como de las medidas encaminadas a evitar la picadura del mosquito.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO Guidelines for the treatment of malaria. Geneve, Switzerland: WHO Press; 2006. Technical document WHO/HTM/MAL/2006. 1108. Disponible en: *http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf* [consultado: el 15 de diciembre de 2006].

2. Health Canada. Canadian Recommendations for the prevention and treatment of malaria among international travellers. CCDR 2004; 30S1: 1-62. Disponible en: *http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04pdf/ccdr_malaria_0604_e.pdf* [consultado: el 15 de diciembre de 2006].

3. Agrawal D, Teach SJ. Evaluation and Management of a Child With Suspected Malaria. Pediatr Emerg Care. 2006; 22:127-36.

4. Shetty AK, Woods CR. Prevention of Malaria in Children. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25:1173-6.

5. Treatment of imported uncomplicated malaria. Prescrire Int. 2003; 12:24-5.

6. Atovaquone + proguanil. Second-line antimalarial combination. Prescrire Int. 2002; 11:131-6.

7. International Association for Medical Assistance to Travellers. World Malaria Risk Chart. Status as at March 15, 2007. Disponible en: *http://www.iamat.org/pdf/WorldMalariaRisk.pdf* [consultado: el 16 de marzo de 2007].

8. International Association for Medical Assistance to Travellers. How to protect yourself against Malaria. 2007 Edition. Disponible en: *http://www.iamat.org/pdf/ProtectYourself.pdf* [consultado: el 10 de enero de 2007].

Pie diabético

María López Brunsó y Alicia Martí Ibáñez.
Coordinador: Carles Pardo Gracia.

Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 59 años de edad, con antecedentes de *diabetes mellitus* (DM) insulinodependiente de más de 30 años de evolución, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, hipertensión arterial (HTA), dislipemia y ex-fumador de 20 cigarros/día.

Ingresa procedente de consultas externas de cirugía vascular por presentar infección con escara necrótica en la cara lateral externa del quinto dedo del pie derecho, con dolor en reposo importante. A su ingreso, en la exploración física del enfermo destaca ausencia de pulsos a todos los niveles de la extremidad inferior, escara necrótica supurativa a la cara lateral externa del quinto dedo y fiebre de 38,6ºC. Se inicia antibioterapia empírica con clindamicina 600 mg/6 h vía intravenosa (iv.) y ciprofloxacino 750 mg/12 h vía oral (vo.) , así como terapia vasoactiva con alprostadilo 60 µg/24 h iv. y tratamiento analgésico con metamizol 2 g/12 h y tramadol 100 mg cada 12 h alternados iv. (tabla 1). Además, se realizan curas locales con antisépticos tópicos (tosilcoramida sódica y permanganato potásico 1/10.000). Los resultados del cultivo de pus del absceso del pie derecho fue positivo a *Staphylococcus aureus* y *Serratia marcescens*. La radiografía simple planto-placa localizada a cuarto y quinto dedos de pie derecho descartó osteomielitis. Pocos días después se evidenció empeoramiento gradual de la lesión, lo que obligó a realizar un desbridamiento quirúrgico del absceso plantar y a cambiar el tratamiento antibiótico a piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/8 h iv. La evolución posterior demostró la estabilización de la herida quirúrgica, por lo que se contempló la posibilidad de revascularización de la extremidad afectada. Se realiza angioplastia iliaca derecha. A partir de este momento la lesión empieza un proceso de granulación, se realizan curas húmedas diarias con un apósito de carbón activo y plata, sin volver a evidenciarse ningún tipo de complicación infecciosa. Dada la buena situación clínica del paciente, se procede a darle el alta hospitalaria. El paciente acude a consultas externas dónde se realizan las curas locales de la úlcera.

4 meses después, el paciente reingresa por presentar sobre infección quinto dedo del pie derecho de 7 días de evolución. La exploración física evidencia un pulso femoral muy débil, ausencia de pulso poplíteo y dístales en la extremidad inferior derecha. Los resultados del cultivo del exudado úlcera pie derecho son positivos a *Streptococcus agalactiae (B hemolítico grupo B).* Se diagnostica osteítis quinto metatarsiano. Se inician curas locales con povidona yodada y se instaura tratamiento antibiótico con clindamicina 300 mg/6 h y ciprofloxacino 750 mg/12 h vo. Además se pauta tratamiento analgésico con metamizol y tramadol alternados cada 12 h iv. Se prescribe heparina subcutánea profiláctica y se pauta alprostadilo 60 µg/24 h iv. El estudio arteriográfico muestra estenosis iliaca externa derecha y obliterante fémoro-poplítea; se practica angioplastia transluminal percútanla más colocación de stent. A los 3 días se practica amputación de quinto dedo pie derecho. El post operatorio no presentó complicaciones. Se decide alta hospitalaria con curas tópicas de permanganato potásico 1/10.000.

FECHA (día 1° y 2° ingreso cómo datas de referencia)	MICROBIOLOGÍA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS E INTERVENCIONES	TRATAMIENTO (se especifica el/los fármacos que se añaden o se suspenden)
Ingreso			Clindamicina 600 mg/6 h iv. + ciprofloxacino 750 mg/12 h vo. + alprostadilo 60 µg/24 h iv. + metamizol 2 g/12 g iv. + tramadol 100 mg/12 h iv. Curas locales (tosilcoramida sódica + permanganato potásico 1/10.000)
2 días		Radiografía simple planto-placa localizada a cuarto y quinto dedos pie derecho descartó osteomielitis	Igual tratamiento.
8 días	Cultivo pus absceso pie derecho positivo a *Staphylococcus aureus y Serratia marcescens*		Igual tratamiento.
9 días		Desbridamiento quirúrgico	Cambio de clindamicina y ciprofloxacino a piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/8 h iv.
18 días		Angioplastia iliaca derecha	Curas húmedas diarias con un apósito de carbón activo y plata.
31 días (alta 1° ingreso)			Curas húmedas diarias con un apósito de carbón activo y plata. Control a consultas externas de cirugía vascular.
5 meses (2° ingreso)	Exudado úlcera pie derecho positivos a *Streptococcus agalactiae* (B hemolítico grupo B)		Clindamicina 300 mg/6 h vo. + ciprofloxacino 750 mg/12h vo. + enoxaparina 40 mg/24 h sc. + alprostadilo 60 µg/24 h iv. + metamizol 2 g/12 g iv. + tramadol 100 mg/12h iv. Curas locales con povidona yodada.
8 días		Angioplastia transluminal percutánea más colocación de stent.	Igual tratamiento.
11 días		Amputación quinto dedo pie derecho.	
18 días (alta 2° ingreso)			Curas tópicas de permanganato potásico 1/10.000.

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

El pie diabético es una de las complicaciones evolutivas más importantes que padecen los pacientes con DM. Se define como un estadio de la patología susceptible de conducir a la descompensación tisular en el pie y la pierna que desembocará en infección, morbilidad y posible amputación. La ulceración del pie afecta de un 15% a un 20% de individuos con DM y precede hasta un 85% de las amputaciones en este grupo de pacientes. La tasa de reulceración a los 5 años es aproximadamente del 70%, y aquellos que son sometidos a amputaciones de una extremidad inferior, tienen una probabilidad del 50% de pérdida de la extremidad restante dentro de los 3 años siguientes[1]. Las úlceras del pie diabético generan un elevado coste para el paciente y la sociedad. Dadas estas premisas es importante la prevención de las lesiones del pie en el paciente con diabetes. La clave para el éxito en el tratamiento del pie diabético reside en: a) detectar precozmente el paciente con pie de riesgo; b) educación sanitaria, y c) diagnóstico precoz y asistencia rápida y correcta de cualquier lesión[2].

La aparición de lesiones en el pie es de origen multifactorial. Existen unos *factores predisponentes* (tabla 2) que sitúan al pie diabético en una fase de riesgo y unos *factores desencadenantes* que inician la aparición de la lesión clínicamente manifesta –ulceración o necrosis– que acaban de conformar el perfil del pie diabético. Una vez establecida la úlcera actúan los factores agravantes: la infección, la propia isquemia que dificultará la autolimitación y la cicatrización, y la neuropatía que retrasará el reconocimiento de la lesión. Los factores predisponentes permiten que los profesionales sanitarios identifiquen a los pacientes de riesgo. Identificamos el paciente del caso clínico cómo un paciente de alto riesgo porque reúne los siguientes antecedentes: existencia de sintomatología de neuropatía y vascular (neuropatía diabética y enfermedad arterial periférica), disminución de la agudeza visual (retinopatía diabética), antecedentes de úlcera previa en los pies, larga duración de la diabetes. La prevención constituye el método más eficaz en la reducción de las amputaciones. Para la prevención de los factores de riesgo de la enfermedad vascular periférica y neuropatía, los objetivos que se deben proponer son: abandono total del tabaco, vida activa de ejercicio adaptado al diabético, presión arterial <130/85 mm Hg y tratamiento farmacológico con antiagregantes plaquetarios[3].

Esta naturaleza multifactorial de la ulceración del pie diabético ha impulsado el desarrollo de una variedad de sistemas de calificación que permiten la clasificación de características como la etiología, la profundidad, presencia/ausencia de infección y la afectación de estructuras más profundas como el hueso. Los sistemas de clasificación como el de Wagner (tabla 3), son ampliamente utilizados con fines descriptivos, para decidir los planes de tratamiento, y para asignar un nivel de riesgo a la amputación. Según Wagner, la afectación del pie puede clasificarse en seis estadios[1]. En el primer episodio, la lesión que presenta el paciente corresponde a una lesión grado 3 (úlcera profunda acompañada de celulitis y/o absceso, en la que a menudo existe osteomielitis). En este caso la radiografía simple que se realiza descartó osteomielitis. Si la radiografía simple es dudosa o en caso de úlceras que no evolucionan favorablemente con el tratamiento conservador, se debe descartar osteomielitis mediante una gammagrafía con leucocitos marcados. La demostración de osteomielitis es importante para decidir la duración de la terapia antibiótica y/o necesidad de tratamiento quirúrgico. El diagnóstico de la lesión que presenta el paciente durante el segundo episodio se orienta cómo estadio 4 en la clasificación de Wagner. Determinar el grado de la lesión es importante ya que permite establecer la estrategia terapéutica adecuada. La terapéutica

del pie diabético debe enfocarse con una doble intencionalidad: adopción de medidas generales, comunes en todos los estadios, y medidas concretas en cada uno de ellos. La corrección metabólica, el control de los factores de riesgo y el reposo funcional de la zona afectada constituyen las medidas básicas esenciales en el tratamiento[4].

La sintomatología que presenta el paciente al ingreso (fiebre, eritema, tumefacción, dolor, etc.) evidencian infección de la lesión. Una vez establecido el diagnóstico de infección en el pie diabético, se debe de iniciar el tratamiento antibiótico general y el tratamiento local de las lesiones (cura local o intervención de urgencia, según precise, pudiendo incluir una amputación mayor). Deberá elegirse una antibioterapia, inicialmente de modo empírico, aunque con posterioridad podrá modificarse según la respuesta clínica y el resultado del cultivo y el antibiograma. En las infecciones leves o no complicadas que no ponen en peligro la extremidad, *Staphylococcus aureus* suele ser el patógeno más frecuentemente aislado, aunque miembros pertenecientes al género *Enterococcus* spp. se aíslan en un tercio de los pacientes. Los bacilos gramnegativos y los microorganismos anaerobios se aíslan con poca frecuencia. En cambio, las infecciones graves o complicadas casi siempre son polimicrobianas. Los principales patógenos son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae, Enterococcus* spp. y bacilos gramnegativos, junto con microorganismos anaerobios, entre los que se incluyen especies del género *Bacteroides*[5]. Se aceptan como correctos distintos agentes antimicrobianos, orales o intravenosos, usados aislados o en combinación, sin que los estudios comparativos disponibles demuestren una clara superioridad de unas pautas sobre otras. Hay bastante consenso en utilizar pautas basadas en la gravedad de la infección. Así los antibióticos elegidos siempre deberán ser activos contra estafilococos y estreptococos, y cuando se sospecha de la presencia de gérmenes gramnegativos y/o anaerobios, deberán utilizarse agentes de amplio espectro con la cobertura adecuada. En infecciones moderadas/graves, se recomienda un ß-lactámico asociado a un inhibidor de ß-lactamasa, y la asociación piperacilina-tazobactam ha dado muy buenos resultados, o clindamicina asociado a una quinolona, que es la asociación elegida cómo tratamiento empírico en el paciente del caso clínico, y que se confirma cómo una buena opción después de obtener confirmación microbiológica de los cultivos. La decisión del cambio a piperacilina-tazobactam pudo estar condicionada por la mala evolución de la lesión. En cuanto a la dosis y duración del tratamiento, está indicado que para osteítis, la duración del tratamiento no sea inferior a 6 semanas, o mejor de 10-12 semanas[5,6].

Además de la antibioterapia, el tratamiento del pie diabético incluye el control metabólico mediante ajuste de la insulinoterapia, los analgésicos necesarios, la heparina subcutánea, y el uso de algún plan de antiagregación[7]. La terapia vasoactiva ha demostrado su efectividad en las alteraciones locales de perfusión, tanto debidas a la macro como a la microangiopatía, actuando ciertos prostanoides a nivel tisular. Se utiliza en las fases de isquemia crítica. Alprostadilo es una prostaglandina con acciones vasodilatadoras y antiagregante plaquetaria. Requiere balance de función cardiaca, renal y hepática del paciente, teniendo en cuenta la frecuente afectación de las dos primeras en los pacientes DM evolucionada.

El tratamiento local de la lesión incluye las curas húmedas. A través de la cura húmeda se disminuye el dolor, se ejerce un papel preventivo al evitar la fricción, se consigue un efecto barrera frente a microorganismos externos, se reduce el tiempo de cicatrización y se obtienen menores índices de infección respecto a la cura seca. Hay diferentes tipos de apósitos basados en cura húmeda: alginatos (en placa y en cinta), hidrocoloides (en placa, en gránulos y en pasta), hidroge-

les (en placa, en estructura amorfa), poliuretanos (en película, hidrofílicos, hidrocelulares en placa, hidrocelulares para cavidad, espumas de polímero, gel de espuma de poliuretano), apósitos de silicona[8]. Los apósitos con plata favorecen la cicatrización de la herida, porque absorben microorganismos, y los inmoviliza en el apósito gracias a la acción antibacteriana de la plata.

Diariamente se evalúa la evolución de la herida y las necesidades de desbridamiento y/o amputación menor. En el primer ingreso, después de realizarse desbridamiento quirúrgico, el paciente entra en una fase de mejoría. El desbridamiento es la extracción del tejido desvitalizado o contaminado dentro de una herida o en una zona adyacente a ella, hasta dejar expuesto el tejido sano. Se considera a menudo que el desbridamiento es una intervención efectiva para acelerar la cicatrización de la úlcera[9]. La revascularización está indicada cuando existe una enfermedad vascular periférica asociada a: 1) dolor isquémico de reposo persistente o recurrente, 2) úlcera y/o infección que no responde al tratamiento conservador con componente claramente isquémico, 3) gangrena isquémica, 4) estabilización de un desbridamiento quirúrgico o de una amputación distal, 5) pacientes con una claudicación intermitente realmente invalidante o que no responde al ejercicio y al tratamiento farmacológico[3].

Síntomas y/o signos de neuropatía, síntomas y/o signos de vasculopatía, antecedentes de úlcera o amputación, microalbuminuria y/o insuficiencia renal, disminución de la agudeza visual (cataratas, retinopatía diabética), transtornos ortopédicos (*Hallux valgus,* dedos en martillo, etc.), edad avanzada, alcoholismo, nivel socioeconómico bajo, aislamiento social, larga duración de la diabetes (>10 años), actitudes psicológicas de negativismo, incapacidad de flexión para verse adecuadamente los pies, higiene deficiente de los pies.

Tabla 2. Factores predisponentes que definen el pie de riesgo.

GRADO 0	No existen lesiones, pero se trata de un pie de riesgo
GRADO 1	Existencia de úlcera superficial, que no afecta aún el tejido celular subcutáneo. Celulitis superficial.
GRADO 2	Úlcera profunda no complicada, que afecta a tendón, hueso o cápsula, pero con ausencia de osteomielitis
GRADO 3	Úlcera profunda, complicada, con manifestaciones infecciosas: osteomielitis, absceso
GRADO 4	Gangrena necrotizante limitada (digital, antepié, talón)
GRADO 5	Gangrena extensa

Tabla 3. Escala de Wagner.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección de la terapia	**Antibioterapia:** La indicación es sobretodo clínica, si sospechamos de infección no se debe esperar el cultivo. Los antibióticos de primera elección son la amoxicilina con ácido clavulánico (500 mg/8 h) y la ciprofloxacina (750 mg/12 h). Cuando la lesión presenta tejido necrótico o aspecto fétido resulta efectiva la asociación de la ciprofloxacina con la clindamicina (300 mg/6-8 h) o con el metronidazol (500 mg/8 h). **Terapia analgésica:** Deberá considerar siempre la posibilidad de un componente neuropático. El tratamiento debe ser escalonado, pero agresivo desde el principio. En caso de componente neuropático son útiles los antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos asociados a analgésicos convencionales. El tratamiento del dolor de origen vascular se realiza en función del tipo de dolor que presenta el paciente, si presenta dolor moderado o cuando existen exacerbaciones que no ceden con AINE, es necesario asociar un opioide menor como el tramadol. Cuando la isquemia es grave y existe dolor intenso en reposo es necesario el empleo de opioides mayores. **Terapia vasoactiva:** Se utiliza en las fases de isquemia crítica. **Terapia antiagregante:** Se ha observado un aumento de agregación plaquetaria en el diabético que potencia y favorece los estados trombofílicos arteriales, tanto a nivel periférico, cardiaco y cerebral. Los antiagregantes plaquetarios han demostrado su efectividad en la prevención de estas situaciones. **Insulinoterapia:** Control metabólico mediante el ajuste de la insulinoterapia.	Cambio o sustitución del antibiótico en función de la evolución clínica o hallazgos microbiológicos no cubiertos. En la fase de mejoría reintroducir la pauta habitual de la insulina NPH o antidiabéticos orales.
Efectividad de la terapia	**Control de la infección:** signos y síntomas de infección, y cultivos. **Control de la analgesia** **Control glucémico.** La descomposición metabólica es una de las primeras consecuencias de la infección agudizada, y a menudo resulta complejo compensar no tan sólo la glicemia sino también otros aspectos metabólicos si no se controla la infección.	
Duración de la terapia con antibióticos	No se ha establecido la duración óptima de la antibioterapia, aunque se ha descrito que ésta no debe ser inferior a 10-12 semanas cuando exista afectación ósea. En caso de insuficiencia arterial periférica, de insuficiencia renal o de tratamientos inmunosupresores aumentar la duración. Alprostadilo: Si después de 3 semanas no hay respuesta satisfactoria se interrumpe el tratamiento. El periodo máximo de tratamiento es de 4 semanas.	Informar al prescriptor.
Dosis	**Alprostadilo:** 40 µg cada 12 h ó 60 µg cada 24 h. Dosis de antibióticos en adultos.	
Monitorización de la función renal	Seguimiento de los valores de creatinina (Cr=0,6 mg/dl , Cr=0,8 mg/dl)	Clindamicina, ciprofloxacino y piperacilina-tazobactam requieren ajuste posológico en caso de insuficiencia renal Contraindicación de alprostadilo en insuficiencia renal

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Reacciones adversas	**Clindamicina:** diarreas **Alprostadilo:** cefaleas, rubor, hipotensión, diarreas y dolor. Curas con apósito con carbón activo y plata. Posible toxicidad que produce la exposición prolongada a, o el uso de, apósitos para heridas que contengan plata.	Informar al prescriptor
Administración	**Alprostadilo.** diluir las ampollas reconstituidas con 50-250 ml de suero fisiológico y administrar en 2 h. **Ciprofloxacino:** infusión intermitente, administrar en 20-60 min. **Clindamicina:** la inyección intravenosa directa está contraindicada. Administrar en infusión intermitente, diluir la dosis prescrita en 100-250 SF ó SG5%. Administrar 600 mg en al menos 20 minutos y 900 mg en al menos 30 minutos. **Piperacilina-tazobactam:** recomendar la infusión intermitente, diluir la dosis en 50-100 ml de SF ó SG5% y administrar en 20-30 min.	Informar al prescriptor Terapia secuencial. En la fase de mejoría sustituir la antibioterapia intravenosa por la oral.
Síndrome no tratado	Tratamiento de las secuelas posquirúrgicas: dolor a nivel del muñón de amputación y miembro fantasma	
Adherencia al tratamiento	La administración de antimicrobianos a domicilio constituye una buena alternativa a estos pacientes, por ser larga la duración de los tratamientos antimicrobianos. Mediante esta opción terapéutica se puede mejorar el aspecto psicológico de los enfermos, sin por ello interferir en la eficacia clínica de la antibioterapia.	Información al alta al paciente del tratamiento: Antibióticos, analgésicos, antiagregación, antiabéticos orales. Control de HTA e hiperlipemias. Abstinencia de tabaco

Tabla 4. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

Durante el reingreso del paciente se muestra la necesidad de amputación menor. En algunos casos de úlceras que no se curan y que suponen un impedimento importante para el paciente, una amputación menor puede ser una alternativa. Cabe destacar que aunque sólo un 6,4% de la población está diagnosticada de DM, la mitad de las amputaciones no traumáticas de la extremidad inferiores ocurren en pacientes diabéticos. La amputación, mayor o menor, constituyen la fase terminal de entre el 30% y el 50% de los diabéticos que han evolucionado a isquemia crítica[1]. La amputación es una intervención compleja, cuyas complicaciones constituyen a menudo el fracaso de la intervención y repercusiones sistémicas graves. Las principales son: hematomas, infección, fracaso en la cicatrización como consecuencia de una inadecuada elección del nivel de amputación, percepción de la extremidad amputada y contractura en flexión de la articulación de la rodilla o cadera por dolor en el muñón. En la fase de amputación y en el postoperatorio inicial es fundamental el tratamiento del dolor[7]. Se recomienda el uso de una combinación de opiáceos y antiinflamatorios esterioideos. El pie amputado tiene más riego de requerir nuevas amputaciones. El paciente que ha sufrido una amputación tiene más riesgo de sufrir lesiones en el otro pie que requerirán nuevas amputaciones.

Agradecemos la colaboración del Dr. Pardo del Servicio de Farmacia, de la Dra. Yetano y del Sr. Jordi Serrats de la UDEN del Hospital General de Granollers.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Repáraz L, Sánchez P. El pie del diabético. An Med Interna. 2004; 21:417-419.

2. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Chapter 15: Foot care [en línea]. International Diabetes Federation. 2005. Disponible en *http://www.idf.org* [consultado: el 8 de enero 2007].

3. Protocolo de Actuación Frente el pie del diabético [en línea]. Disponible en *http://www.acdiabetis.org* [consultado: el 4 de enero de 2007].

4. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW *et al.* Treatment for diabetic foot ulcers. The Lancet. 2005; 366:1725-35.

5. Martinez-Gómez D. Tratamiento de la infección en el pie diabético. Cir Esp. 2004; 76(1):9-15.

6. Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. Am J Surg. 2004;187:25S-28S.

7. Alcalá D, Aguayo JL, Soria V *et al.* Desarrollo de una vía clínica para el pie diabético. Rev Calidad Asistencial. 2003; 18(4):234-43.

8. Jones V, Grey JE, Harding KG. "Wound dressings". BMJ. 2006; 332:777-80.

Área XII
Enfermedades Oncológicas

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Aránzazu Aguinagalde Toya y Elena Purón Villarreal.
Coordinadora: Mª Ángeles García del Barrio.

Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente de 39 años, varón, que acude a Consulta de Oncología porque en una revisión de empresa realizada hace un mes, se detectó una alteración de las pruebas de función respiratoria con disminución del valor teórico de capacidad pulmonar.

Antecedentes del paciente

El paciente no tiene alergias medicamentosas conocidas, es fumador de 1 paquete/día (20 cigarrillos diarios durante 1 año). Exposición laboral a asbesto. No antecedentes de cáncer en familiares de primer o segundo grado.

Anamnesis por apartados

El paciente presentaba astenia leve de dos meses de evolución, hiporexia, pérdida de 4 kg de peso desde hace cuatro meses, tos con expectoración rojiza y disnea de grandes esfuerzos.

Analítica y exploraciones complementarias

Para el diagnóstico y estudio de extensión se le realizó: hemograma, creatinina, perfil hepático y antígeno carcinoembrionario (CEA) y como exploraciones complementarias:

Placa de tórax

Generalmente, es la primera evaluación del tumor. Es la técnica más empleada por su accesibilidad y alto rendimiento. Ésta puede mostrarnos un nódulo periférico o central. Si se observa atelectasia, derrame pleural o ensanchamiento mediastínico son sugestivos de malignidad. En este paciente la placa de tórax mostró una lesión en pulmón izquierdo acompañado de un patrón intersticial.

Broncoscopia

La visión directa de la lesión tumoral permite la obtención de muestras para el diagnóstico anatomopatológico y mediante el cual se hace la confirmación histológica. Cuando la lesión es visible el rendimiento del cepillado bronquial y

la biopsia es del 90%. También es útil para la estadiaje. La distancia del tumor a la carina se utiliza para clasificar los tumores en T1-3. La biopsia permitió el diagnóstico de adenocarcinoma de origen pulmonar con imágenes de linfagitis carcinomatosa.

Tomografía computarizada (TC) toraco-abdominal

Esta técnica se realiza para estudio de extensión. Permite definir mejor las lesiones vistas en la radiografía simple y detectar lesiones no visibles en ésta. Proporciona información exacta de la localización y la relación con estructuras vecinas para evaluar la posibilidad de resección quirúrgica. El valor predictivo de este método depende de lo que queramos valorar. En el TC de este paciente se objetivó la existencia de nódulos pulmonares bilaterales de distribución perilinfática de tamaño inferior a 5 mm; en el lóbulo inferior izquierdo presentaba un nódulo de 28 x 33 mm y adenopatías mediastínicas subcentimétricas.

Resonancia magnética (RM) cerebral

Para detectar si existe propagación del tumor al cerebro se realiza una RM. En ésta no se detectaron hallazgos significativos.

Tomografía por emisión de positrones (PET): Estadiaje oncológico

La mayor captación de glucosa por las células tumorales motivada por su alta actividad metabólica permite la visualización de las lesiones tumorales mediante el uso de F-18-fluorodexosiglucosa (18FDG) que es un análogo de la glucosa marcado con moléculas emisoras de positrones. Se ha aplicado para la distinción de los nódulos solitarios benignos de malignos, con sensibilidad superior al 90% y es considerada por algunos como una alternativa a técnicas invasivas como la punción aspiración con aguja fina (PAAF) . Pueden existir falsos positivos en los procesos inflamatorios como la tuberculosis.

Se observó una masa en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo y adenopatías en hilio pulmonar ipsilateral. Además destaca un foco hipercaptante en pleura mediastínica que posiblemente esté en el contexto de un implante pleural metastático.

En resumen, se observó la existencia de una masa pulmonar en lóbulo inferior izquierdo compatible con tumoración primaria y adenopatías hiliares ipsilaterales. No se identificaron focos de afectación metastásica a otros niveles. Por lo que **se confirma el diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas T3N2M0, estadio IIIA.**

El cáncer de pulmón es el más frecuente en el mundo. Constituye la primera causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres en los países de la Unión Europea. El 85% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mueren a causa del tumor[1].

El cáncer de pulmón se puede dividir en dos grandes grupos por sus características histológicas, curso clínico y respuesta al tratamiento: el carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP), que representa el 15% del total de cánceres de pulmón, y el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), que comprende el 85%. El CPCNP es un grupo heterogéneo que incluye el carcinoma de células escamosas o epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.

Recientemente se ha publicado una revisión del sistema TNM, en el que se agrupan los distintos TNM según estadios. En el estadio IIIA se engloban los T3N1M0 y los T1-3N2M0. Ambos tienen una baja supervivencia a los 5 años (9% para T3N1M0 y 13% para T1-3N2M0). Los tumores T2N2M0, suponen el 72% de los N2, mientras que los T3N2M0 y T1N2M0 representan el 22% y 6%, respectivamente. Los pacientes T1N2M0 tienen mejor supervivencia que el resto[3].

Historia farmacoterapéutica

En la tabla 1 se muestra el esquema de quimioterapia (QMT) previa a la cirugía (neoadyuvante) que se administró al paciente.

El Servicio de Radioterapia valoró el caso decidiendo administrar quimiorradioterapia concomitante con intención quirúrgica (tabla 2). La radioterapia (RDT) que se administró fue externa mediastínica.

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	POSOLOGÍA	MONITORIZACIÓN
Paclitaxel	175 mg/m^2	iv.	Día 1 del ciclo cada 3 semanas	Al finalizar el tercer ciclo, se realizó PET, broncoscopia, y Tc torácico, para evaluación de la enfermedad
Cisplatino	75 mg/m^2	iv.	Día 1 del ciclo cada 3 semanas	Al finalizar el tercer ciclo, se realizó: PET, broncoscopia, y Tc torácico, para evaluación de la enfermedad

Tabla 1. Esquema de QMT. Historia farmacoterapéutica previa a cirugía.

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	POSOLOGÍA	RDT
Paclitaxel	50 mg/m^2	iv.	Día 1 de cada semana, durante 6 semanas	1,2 Gy de lunes a viernes durante 6 semanas
Cisplatino	75 mg/m^2	iv.	Día 1 de cada semana, durante 6 semanas	1,2 Gy de lunes a viernes durante 6 semanas

Tabla 2. Esquema de QMT+RDT. Historia farmacoterapéutica con intención quirúrgica.

Soporte nutricional

Posteriormente a la administración de la quimiorradioterapia, el paciente acude a urgencias por esofagitis Grado IV, intolerancia a alimentos y pérdida en los dos últimos meses de 3 kg de peso. Se recomienda colocación de sonda nasogástrica e inicio de nutrición enteral. Se calculó el gasto energético basal del paciente mediante ecuación de Harris Benedict (1.617 kcal) y gasto energético total del paciente, aplicando

un factor de estrés de 1,35 (2.180 kcal). No teniendo ningún antecedente de interés que condicionara la elección de un tipo de dieta enteral especial, se decidió iniciar una nutrición estándar. El primer día se administraron 500 kcal y en los días posteriores tras confirmar la buena tolerancia de la nutrición se aumento de 500 en 500 kcal hasta alcanzar las 2.500 kcal. A los siete días de iniciada la dieta enteral, el paciente comenzó con tolerancia adecuada a líquidos y posteriormente a sólidos; se retiró la sonda nasogástrica y el paciente se fue de alta.

Evolución clínica

El PET realizado antes de administrar el cuarto ciclo de tratamiento demostró la ausencia de captación sospechosa de persistencia tumoral.

Asimismo no se evidenció la presencia de enfermedad en el TC torácico.

En la broncoscopia realizada el mismo día no había evidencia de enfermedad macroscópica endobronquial. El análisis citológico del cepillado endobronquial, fue normal.

Resolución final

Tras los cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante y la quimiorradioterapia posterior, el paciente no presenta evidencia de enfermedad neoplásica. El juicio clínico es de control de la enfermedad.

El paciente pasa a programa de seguimiento en el que cada 3 meses durante el primer año, se realiza control analítico que incluye: hemograma, creatinina y pruebas de función hepática y TC torácico y abdominal. Durante el segundo año las revisiones pasan a realizarse cada 6 meses.

El paciente nunca dejó el tabaco durante todo su tratamiento por lo que la incidencia de una recaída o de un posible segundo CPCNP primario es más alta que en pacientes no fumadores.

Si la recaída o la aparición de un segundo CPCNP primario se produjera:

- Antes de los 6 meses desde el último tratamiento, el paciente se consideraría refractario al tratamiento de quimioterapia, por lo que tendría que considerarse otro tratamiento alternativo al aplicado anteriormente.
- Después de los 6 meses desde el último tratamiento, el paciente no se consideraría refractario al tratamiento de quimioterapia, por lo que el paciente se puede tratar con el mismo esquema de quimioterapia.

2. DISCUSIÓN

Globalmente, la supervivencia a los 5 años del CPCNP es del 13-15%, principalmente por el elevado número de casos inoperables en el momento de la cirugía y la alta tasa de recaída local y sistémica tras las resecciones completas. El papel de la cirugía para estadios IIIA N2, ha tenido distintas consideraciones en las últimas tres décadas: desde considerarse como tratamiento principal, hasta ser una estrategia más entre otras.

Numerosos estudios han documentado la baja supervivencia (7-16% a 5 años) en pacientes con N2 estadio IIIA, tratados únicamente con cirugía[4]. En 1994, dos ensayos randomizados pequeños mostraron la superioridad de administrar quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía, sobre cirugía sin tratamiento de inducción. Posteriormente se realizaron otros estudios, obteniendo conclusiones similares (tabla 3)[4]. La quimioterapia de inducción seguida de cirugía se asoció a un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión y casi un 50% de disminución de fracaso en la cirugía.

A priori el caso del paciente explicado no se podía resecar ya que tenía adenopatías en hilio pulmonar ipsilateral y un posible implante pleural metastásico. Por lo tanto decidieron admi-

nistrar 4 ciclos de quimioterapia y reevaluar la enfermedad con TC previo a la administración del cuarto ciclo de quimioterapia.

¿Qué quimioterapia neoadyuvante/adyuvante?

En los años 90, los platinos fueron combinados con nuevos agentes quimioterápicos, como vinorelbina, gemcitabina y taxanos (docetaxel y paclitaxel) para el tratamiento de CPCNP. Estos esquemas produjeron mayores tasas de respuesta y mayor supervivencia que las antiguas combinaciones de platinos con etopósido o tenipósido o la monoterapia con cisplatino (tabla 4). Por lo tanto, comenzaron a utilizarse como tratamiento de primera línea en esta enfermedad.

El ensayo[5] que se presenta en la tabla 2 se realizó en pacientes de estadío IIIB y IV, que son los más avanzados aunque los resultados que se obtienen en estos pacientes se pueden aplicar a pacientes con estadio IIIA.

El desarrollo de los taxanos (docetaxel y paclitaxel) representó un significativo avance en el tratamiento de tumores sólidos, particularmente mama y pulmón.

AÑO	AUTOR	DISEÑO	N	ESTRATEGIA	SUPERVIVENCIA GLOBAL
1994	Roth	Fase III	60	QMT-C-QMT/RT *vs* C-RT	43%, 3 a; 36%, 5 a *vs* 19%, 3 a ;15%, 5 a
1994	Rosell	Fase III	60	QMT-C-RT *vs* C-RT	20%, 3 a; 17%, 5 a *vs* 5%, 3 a ; 0%
1995	Sugarbaker	Fase II	74	QMT-C-RT	23%, 3 a
1995	Albain	Fase II	75	QMT/RT-C	26%, 3 a
2003	Intergroup 0139	Fase III	392	QMT/RT *vs* QMT/RT-C	33%, 3 a *vs* 38%, 3 a
QMT: quimioterapia; RT: radioterapia; C: cirugía; a: años					

Tabla 3. Ensayos importantes en los diversos abordajes de CPCNP N2.

QUIMIOTERAPIA	N	TASA DE RESPUESTA	SUPERVIVENCIA(S) MEDIA	S 1 AÑO
P 135 mg/m^2 + C 75 mg/m^2	198	25,3%	9,5 meses	37,4%
P 250 mg/m^2 + C 75 mg/m^2	201	27,7%	10,0 meses	40,3%
E 100 mg/m^2 + C 75 mg/m^2	200	12,4%	7,6 meses	31,8%

Tabla 4. Paclitaxel (P) con cisplatino (C) vs etopósido (E) con cisplatino en estadio IIIB y IV.

Ambos taxanos tienen actividad en el CPCNP como agentes únicos y en combinación, ambos mejoran la supervivencia y presentan ventajas, en los ensayos randomizados, en cuanto a calidad de vida en comparación con la ausencia de tratamiento activo. Ambos han demostrado propiedades radiosensibilizadoras y los dos han sido evaluados en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del CPCNP.

Como resultado de su actividad como agentes únicos y por sus efectos sinérgicos, las combinaciones de taxanos-platinos son usadas habitualmente como agentes de primera línea en el tratamiento de este cáncer.

A lo largo de los años siguientes hasta nuestros días se han realizado numerosos ensayos para ayudar a decidir cuál es la combinación de fármacos más idónea para el tratamiento del CPCNP avanzado y las dosis[6] (tabla 5).

La combinación de taxanos y platinos es la base en el tratamiento del CPCNP avanzado en casi todo el mundo. Para llegar a esta conclusión se han analizado cuatro variables, en estos ensayos randomizados: supervivencia, tasa de respuesta, perfil de efectos adversos y calidad de vida. Ensayos de fase III comparados en esta revisión muestran un beneficio en términos globales de las cuatro variables analizadas al emplear el esquema D + C. El ensayo ECOG 1594 comparó directamente regímenes de D+C versus P+C y concluyen que en tasa de respuesta y supervivencia fueron similares ambos esquemas.

En un estudio randomizado de tres brazos (tabla 6), realizado por Smit *et al*[7], comparando la eficacia terapéutica de paclitaxel + cisplatino (brazo A), gemcitabina + cisplatino (brazo B) y paclitaxel + gemcitabina (brazo C), concluyeron que el tratamiento de gemcitabina + cisplatino y de paclitaxel + gemcitabina no incrementaban la supervivencia global de los pacientes con CPCNP avanzado, comparados con paclitaxel + cispla-

ESTUDIO/ TRATAMIENTO	SG (MESES)	1-AÑO S	2-AÑO S	TR(%)	TG	CV
TAX 326						
V+C	10,1	41	14	24,5	VC>DC	DC>VC
D+C	11,3	46	21	31,6		
V+C	9,9	40	14	23,9	VC>DCb	DCb>VC
D+Cb	9,4	38	18	24,5		
SWOG 9509						
V+C	8,1	36	16	28	V>PCb	PCb=VC
P+Cb	8,6	38	15	25		
ILCP						
V+C	9,5	37	ND	30	VC>GC=PCb	PCb<VC=GC
P+Cb	9,9	43	ND	32		
G+C	9,8	37	ND	30		
ECOG 1594						
P+C	7,8	31	10	21	PC=PCb= =GC=DC	ND
P+C	8,1	34	11	17		
G+C	8,1	36	13	22		
D+C	7,4	31	11	17		

V: vinorelbina; C: cisplatino; D: docetaxel; Cb: carboplatino; P: paclitaxel, G: gemcitabina
S: supervivencia ; SG: supervivencia global; TR: Tasa de respuesta; TG: Toxicidad global
CV: Calidad de vida; ND: no datos

Tabla 5. Ensayos fase III que valoran combinaciones de platinos con otros agentes en el tratamiento del CPCNP.

tino. Los tratamientos fueron bien tolerados y la mayoría de los parámetros de calidad de vida fueron similares, pero el coste del tratamiento que no llevaba platino era mayor.

En una revisión realizada por Chu Quincy *et al.*[8] hacen unas recomendaciones para los pacientes con CPCNP estadio avanzado:

– La combinación de paclitaxel o docetaxel con cisplatino se puede recomendar como quimioterapia de primera línea en estos pacientes.
– En los pacientes en los que esté contraindicado el uso del cisplatino o que hayan experimentado toxicidad a cisplatino, se puede administrar carboplatino.
– La eficacia de la combinación de gemcitabina-taxanos es comparable a la de platino-taxano. Si en algún paciente está contraindicado el régimen con platino, se administrará gemcitabina-taxanos.
– En los pacientes en los que las asociaciones estén contraindicadas se puede administrar taxanos como agentes únicos. El plan de atención farmacéutica desarrollado puede observarse en la tabla 8.

Evaluación farmacoeconómica

Se han tenido en cuenta los esquemas de quimioterapia que se considerarían estándar en el tratamiento del CPCNP (tabla 7):

El papel de la quimioterapia en el tratamiento del CPCNP avanzado, en la mayoría de los casos, es paliativo[6].

– El esquema de tratamiento con gemcitabina + cisplatino produce más trombocitopenia grado 3 ó 4, anemia y toxicidad renal que el esquema de paclitaxel y cisplatino. De modo que el menor coste de este tratamiento quedaría condicionado por el eventual ingreso del paciente como consecuencia de la toxicidad.

	BRAZO A	BRAZO B	BRAZO C
Supervivencia (m) Mediana, IC 95%	8,1 6,2-9,9	8,9 7,8-10,5	6,7 5,9-7,6
1 año supervivencia Mediana, IC 95%	35,9 28,4-43,3	33,1 25,8-40,4	26,7 19,9-33,6
SLP(m) Mediana, IC 95%	4,2 3,2-4,5	5,1 4,5-5,7	3,5 2,9-4,3
m: meses; SLP: supervivencia libre de enfermedad			

Tabla 6. Estudio randomizado de tres brazos de comparación de eficacia terapéutica.

Paclitaxel 175 mg/m^2 + Cisplatino 75 mg/m^2	Docetaxel 75 mg/m^2 + Cisplatino 75 mg/m^2	Gemcitabina 1.750 mg^2 + Cisplatino 75 mg/m^2
PACLITAXEL + CISPLATINO	DOCETAXEL + CISPLATINO	GEMCITABINA + CISPLATINO
1.270,84 €	1.139,59 €	377,78 €
Para el cálculo de la dosis se ha considerado una superficie corporal media de 1,73 m^2. Los precios se han calculado en PVL + 4% IVA. El precio que aparece en la tabla hace referencia al coste de un ciclo de tratamiento.		

Tabla 7. Evaluación farmacoeconómica.

– Las reacciones de hipersensibilidad son más comunes con docetaxel + cisplatino que con paclitaxel + cisplatino.

– La gemcitabina no está considerado como buen agente radiosensibilzante, por lo tanto, si a un paciente le van a tratar con quimioradioterapia concomitante (muy frecuente en el tratamiento de este tipo de tumores), la combinación con cisplatino no sería buena opción.

– No se han encontrado diferencias significativas en tasa de respuesta entre los tres esquemas.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación para el cáncer de pulmón del paclitaxel y el cisplatino.	Los dos agentes quimioterápicos están autorizados en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.
Profilaxis emesis aguda	Revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento profiláctico de la emesis aguda, ya que el cisplatino tiene un alto poder emetógeno.	Recomendar administrar antagonista serotoninérgico más corticoide, previo al tratamiento.
Profilaxis emesis tardía	Revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento profiláctico de la emesis tardía, ya que el cisplatino tiene un alto poder emetógeno.	Recomendar administrar metoclopramida 0,5 mg/kg iv., inmediatamente posterior al cisplatino. Posteriormente al día del tratamiento durante tres días, recomendar 20 mg de metoclopramida más 8 mg de dexametasona cada 12 h.
Profilaxis de toxicidad hematológica	Vigilar que el paciente tiene pautado al alta un estimulador de colonias.	Recomendar administrar filgastrim, si toxicidad hematológica, junto con 1 gramo de paracetamol para prevenir reacción seudogripal.
Duración del tratamiento	Comprobar que el paciente recibe el número correcto de días de tratamiento para prevenir emesis tardía, ulcus, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad hematológica.	Vigilar la receta de alta del paciente.
Dosis	Confirmar que la dosis prescrita de los quimioterápicos es la adecuada para la patología y sobre todo para la asociación.	Informar de las recomendaciones en la ficha técnica de dosis de los quimioterápicos.
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de los valores de creatinina. Si Cr > 1,1 mg/dl revisar aquellos fármacos que requieran un ajuste de dosis o cambio a otro fármaco: ml. – Cisplatino: reducir la dosis un 75% (ClCr 10-50 ml/min).	Informar al prescriptor de la posibilidad de minimizar la toxicidad renal, hidratando al paciente con suero fisiológico con potasio y magnesio y administrando un diurético osmótico.

Tabla 8. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Interacciones Farmacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas. Especial cuidado con aquellos fármacos nefrotóxicos que potencien la acción del cisplatino: AINEs, aminoglucósidos, tacrólimus, vancomicina, diuréticos del asa.Informar de la interacción entre cisplatino y paclitaxel, de una reducción del 20% de la aclaración del mismo, cuando se administra después del cisplatino.	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica. Recomendar administrar como primer agente el paclitaxel y segundo el cisplatino. Informar al médico y a enfermería.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar signos de nefrotoxicidad (Cr >1,1), alergia (rash cutáneo), alteraciones digestivas (náuseas y vómitos), leucopenia (<4x103/µl).	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM.
Administración	Informar sobre la correcta administración: Secuencia de paclitaxel seguido de cisplatino. Informar sobre la importancia de la administración de la premedicación antes del tratamiento de quimioterapia.	Información a enfermería.

Tabla 8. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Zielinski SL. Diversity in cancer rates, control programs matches diversity of European Union. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(19):1398-9.

2. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. U.S. Department.

3. National Comprehensive cancer Network®. V.I. 2007. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM. Non small cell lung cancer. NCCN website 2007. Disponible en: *http://www.nccn.org*.

4. DeCamp MMJr, Ashiku S, Thurer R. The role of surgery in N2 non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2005; 11(13 Pt2):50335-75.

5. Bonomi P, Kim K, Fairclough D et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. J Clin Oncol. 2000; 18(3):623-31.

6. Rigas JR.*Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review*. Oncologist. 2004; 9(Suppl 2):16-23.

7. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P et al. Three-Arm randomized study of two cisplatin based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non small cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for research and treatment of cancer lung cancer group- EORTC 08975. J Clin Oncol. 2003; 21(21):3909-17.

8. Chu Q, Vincent M, Logan D *et al*. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. Lung cancer. 2005; 50(3): 355-74.

Cáncer de mama premenopáusico

Olatz Olariaga Sarasola y Esmeralda Ríos Sánchez.
Coordinadora: Carmen Martínez Díaz.

Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

1. DESCRIPCIÓN

Paciente de 39 años de edad que acude al Servicio de Ginecología tras observar un pezón retraído. Se le realiza punción aspiración con aguja fina (PAAF) sugerente de malignidad. Es intervenida quirúrgicamente (tumorectomía de mama izquierda) a los seis meses de acudir a la consulta. Tras informe de Anatomía Patológica refiriendo tumoración en contacto con límites, la paciente es reintervenida un mes después por tumoración residual, realizando mastectomía simple unilateral con preservación pectoral y linfadenectomía.

La paciente carece de antecedentes relacionados con el motivo de la consulta. En la anamnesis previa a mastectomía, el cirujano diagnostica hipertensión arterial esencial sin tratamiento. Otros antecedentes recogidos en historia clínica son de carácter ginecológico (menarquia a los 11 años, aborto y portadora de DIU) y quirúrgico (intervenida de angioplastia intraluminal por coartación aórtica con desarrollo de hemiparesia derecha residual leve).

El informe del Servicio de Anatomía Patológica referido a la biopsia de la pieza quirúrgica (2ª intervención), muestra lecho quirúrgico sin evidencia de tumoración residual con fenómenos de esteatonecrosis y reacción gigantocelular de tipo cuerpo extraño. Metástasis ganglionares en 3 de 14 adenopatías por carcinoma ductal mamario (primer nivel 2/10, segundo nivel 1/3 y tercer nivel 0/1). Positividad para receptor estrogénico (positividad +/+++ en el 99% de las células neoplásicas), positividad para receptor de progesterona (positividad +++/+++ en el 99% de las células neoplásicas), positividad Ac Ki 67 en el 13% de las células tumorales, negatividad del P53 y negatividad para la sobreexpresión de la proteína HER 2.

El diagnóstico clínico inicial (T2, N1, M0) y el diagnóstico patológico posterior (T2, pN1, M0) son coincidentes: carcinoma ductal infiltrante estadio IIB, (2,8 cm de diámetro), R.E +, R.P + y sin sobreexpresión del gen HER-2.

Inicia tratamiento quimioterápico adyuvante con esquema FEC-100 x 6 ciclos (ciclofosfami-

da: 500 mg/m^2 + 5-fluorouracilo: 500 mg/m^2 + epirubicina: 100 mg/m^2 día 1 cada 21 días). Valor de superficie corporal: 1,68 m^2 (peso: 69 kg y talla:160 cm). La paciente recibe terapia soporte asociada con filgrastim 30 MU los días 2- 4 en cada ciclo desde el inicio de la quimioterapia. Como tratamiento de la emesis aguda se administran por vía intravenosa (iv.)16 mg de ondasetron junto a 10 mg de dexametasona media hora antes de la administración del ciclo y para control de la emesis retardada se prescribe ondansetrón cada 8 h durante 2 o 3 días postquimioterapia en caso de náuseas o vómitos. Previa a la administración de cada ciclo, se realiza electrocardiograma, hematología y bioquímica general incluyendo marcadores tumorales (CEA, CA 15-3 y CA 125). Se inicia terapia hormonal con tamoxifeno 20 mg/24 h un mes después de finalizar la quimioterapia.

La evolución quirúrgica después de la intervención definitiva es favorable. Tras posteriores revisiones a los 3, 10 y 14 meses, se considera a la paciente estable. Los ciclos de quimioterapia se administran a dosis plena y en la fecha estipulada. Tras el último ciclo, la paciente refiere astenia y dolores óseos cervicales asociados a filgastrim, prescribiéndose paracetamol 1g/8 h, ibuprofeno 600 mg/8 h y omeprazol/24 h. Al no remitir dichos síntomas y diagnosticar componente tensional se pauta tetrazepam un comprimido/24 h, modificándose posteriormente este tratamiento por gabapentina 300 mg/8 h. En la actualidad, la paciente se encuentra en remisión completa continuando tratamiento con tamoxifeno 20 mg/24 h.

Los niveles de los marcadores registrados se mantienen dentro de los rangos de normalidad. Tan sólo aumenta levemente por encima del límite superior en dos ocasiones el CA 15,3, sin relación con la evolución favorable de la enfermedad.

Se cita a la paciente en la Consulta de Oncología al mes de acabar la quimioterapia, posteriormente cada tres meses durante los dos primeros años y finalmente cada 6 meses. Se realiza placa de tórax (posteroanterior y lateral) y ecografía abdominal en cada visita. Las placas de tórax no muestran ninguna anomalía. En ecografía abdominal se detecta la presencia de una formación quística bilobulada en el anejo derecho (confirmada por el servicio de ginecología posteriormente) y litiasis biliar. La historia farmacoterapéutica queda reflejada en la tabla 1.

A lo largo del historial clínico de la paciente se han realizado dos mamografías, una preoperatoria de ambas mamas y otra en mama contralateral al año de finalizar la quimioterapia, en este caso sin muestras de anormalidad. La paciente se encuentra en seguimiento por remisión completa. El Servicio de Ginecología realizará seguimiento mediante mamografía anual y control de quiste anexial cada seis meses desde su diagnóstico.

Nº CICLOS	FÁRMACOS	VALORES ANALÍTICOS		
		HB (g/dl)	Leucocitos ($x10^3/\mu l$)	Neutrófilos (%)
1º	C: 840 mg; 5-FU: 840 mg; E: 168 mg + Terapia antiemética + Filgastrim 30 MU x 3 días	12,8	5,48	58
2º (a los 21 días)	Igual pauta	12,5	7,58	63,8
3º (a los 21 días)	Igual pauta	12,5	5,99	60,2
4º (a los 21 días)	Igual pauta	12,7	3,9	50,9
5º (a los 21 días)	Igual pauta	12,7	3,91	47
6º (a los 21 días)	Igual pauta	12,5	4,34	54,6
INICIO-DURACIÓN	**FÁRMACOS**	**OBSERVACIONES**		
Tras 6º ciclo, durante 20 días	Paracetamol 1 g/8 h vo. Ibuprofeno 600 mg/8 h vo. Omeprazol 20 mg/24 h vo.	Tratamiento de dolores óseos cervicales asociados a Filgastrim.		
Tras pauta analgesia previa, durante 10 días	Tetrazepam 50 mg/24 h vo.	Dolor con sospecha componente tensional.		
Tras Tetrazepam, durante 3 meses.	Gabapentina 300 mg/8 h vo.	Dolor con sospecha componente neuropático.		
Al mes de finalizar 6º Ciclo	Tamoxifeno 20 mg/24 h	Hasta completar 5 años		
C:Ciclofosfamida, 5-FU: 5-Fluorouracilo, E: Epirubicina. Terapia antiemética: Ondasetrón 16 mg iv. + 10 mg Dexametasona media hora antes de la administración del ciclo + ondansetrón 4mg/8 h durante 2 o 3 días postquimioterapia en caso de náuseas o vómitos. vo.: vía oral				

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres de todo el mundo, donde durante el año 2002 se diagnosticaron aproximadamente 1.151.000 nuevos casos. Después del cáncer de pulmón, considerando ambos sexos, es la neoplasia más numerosa. En el año 2002 se diagnosticaron en España 16.000 casos nuevos, lo que representó el 24% de todos los tumores diagnosticados en las mujeres, con una tasa de incidencia ajustada (por edad) de 50,9 casos por 100.000 habitantes y de mortalidad de 20,64 casos por 100.000 habitantes[10].

Aunque la etiología del cáncer de mama es desconocida, existen una serie de características que se relacionan con un riesgo relativo superior de desarrollarlo: historia familiar, nuliparidad, primer embarazo después de los 30 años de edad, menarquia precoz o menopausia tardía, edad avanzada, antecedentes personales de cáncer de mama y número de biopsias realizadas. Un 5-10% de los cánceres de mama están asociados a factores genéticos hereditarios. Entre los genes identificados relacionados con el desarrollo de dicha patología destacamos: BRCA1, BCRA2, P53 y HER-2.

El sistema clínico más ampliamente utilizado para la clasificación de los tumores, es la clasi-

ficación TNM (T: tamaño tumoral, N: afectación ganglionar, M: metástasis) mostrada en la tabla 2.

ESTADÍO	CLASIFICACIÓN TNM
0	Tis (tumor *in situ*), N0, M0
I	T1(≤2 cm), N0, M0
II A	Tis-T1, N1, M0 T2(>2 cm y <5cm), N0, M0
II B	T2, N1, M0 T3(>5cm), N0, M0
III A	Tis-T3, N2, M0 T3, N1, M0
III B	T4 (extensión pared torácica o piel) , Cualquier N, M0
III C	Cualquier T, N3, M0
IV	Cualquier T, Cualquier N, M1

Tabla 2. Clasificación TNM.

Nos encontramos ante un caso de paciente joven, diagnosticada de cáncer de mama en estadío IIB, con los siguientes factores de riesgo: menarquia precoz y nuliparidad.

El abordaje terapéutico para el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante estadío IIB, cuya intención va a ser curativa, incluye varias posibilidades:

– Tratamiento locorregional (Cirugía y/o radioterapia), que suele realizarse en la mayoría de los pacientes con estadíos tempranos y tamaño tumoral adecuado, bien a través de mastectomía total o simple más linfadenectomía (extirpación total de la mama en pacientes no candidatas a cirugía conservadora seguida de radioterapia si tumor primario >5cm, con márgenes positivos o con 4 o más nódulos axilares positivos), o bien a través de cirugía conservadora más linfadenectomía más radioterapia.

  Nuestra paciente no fue candidata a cirugía conservadora, dada la presencia de márgenes positivos y tumoración residual tras una primera intervención, realizándose una mastectomía total unilateral con linfadenectomía sin necesidad de radioterapia por no presentar más de 3 ganglios afectos.

– Quimioterapia neoadyuvante o administración de quimioterapia previa a la intervención quirúrgica para disminuir el tamaño tumoral permitiendo conservar la mama. Se ha demostrado con antraciclinas (AC: adriamicina 60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 cada 21 días x 4 ciclos), que la tasa de conservación de la mama es superior con quimioterapia neoadyuvante frente a la misma terapia en adyuvancia, aunque sin presentar diferencias en supervivencia (estudio NSABP B18). En caso de respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante, se realizará cirugía conservadora seguida de quimioterapia adyuvante más radioterapia.

  La terapia neoadyuvante no estuvo indicada en este caso porque el tamaño tumoral permitió realizar la cirugía sin necesidad de recibir quimioterapia previa.

– Terapia sistémica adyuvante que intenta curar al paciente, prevenir recurrencias y erradicar la enfermedad micrometastásica. Los tratamientos adyuvantes posibles son la terapia endocrina, terapia biológica y quimioterapia, que se aplicarán en cada caso en función del riesgo de los pacientes. Para clasificar el riesgo de nuestra paciente consideramos tres diferentes categorías en pacientes tras cirugía, establecidas por el consenso de St. Gallen 2005[1]:

  a) Riesgo Bajo: pacientes con nódulos negativos que cumplan todas las siguientes características; pT ≤2 cm, Grado 1 (histológico y/o nuclear), ausencia de invasión vascular peritumoral, amplificación del gen HER-2 negativo y edad ≥35 años.

b) Riesgo intermedio: nódulos negativos y al menos una de las siguientes características: pT>2 cm o Grado 2-3 o invasión vascular peritumoral o HER-2 positivo o edad <35 años, o bien pacientes con nódulos positivos (1-3) y amplificación del HER-2 negativo.

c) Riesgo Alto: nódulos positivos (1-3) y HER-2 positivo o bien >4 nódulos positivos.

La novedad aportada por dicho consenso se refiere a la clasificación del riesgo asociado a la patología y las opciones de tratamiento en función de la respuesta endocrina (tabla 3)[1]:

CATEGORÍA DEL RIESGO	RESPUESTA ENDOCRINA POSITIVA	RESPUESTA ENDOCRINA INCIERTA	RESPUESTA ENDOCRINA NEGATIVA
Bajo Riesgo	TE sin quimioterapia	TE sin quimioterapia	-
Riesgo Intermedio	TE solo o Quimioterapia → TE	Quimioterapia → TE	Quimioterapia
Alto Riesgo	Quimioterapia → TE	Quimioterapia → TE	Quimioterapia

Tabla 3. Tratamiento quimioterapéutico según el riesgo y la respuesta endocrina. TE: terapia endocrina.

El riesgo de nuestra paciente es intermedio con receptores hormonales positivos, correspondiéndole, basándonos en esta clasificación, tratamiento con quimioterapia seguido de terapia endocrina.

Las diferentes posibilidades de la **terapia endocrina** en pacientes que expresen receptores hormonales se resumen en la tabla 4[2]:

Premenopáusica	TAM x 2-3 años +/- supresión ovárica	Premenopaúsica	Completar 5 años con TAM	Si postmenopáusica Letrozol x 5 años
		Postmenopáusica	Completar 5 años con TAM	
			Exemestano o anastrozol hasta completar 5años	
Postmenopáusica	Anastrozol x 5 años			
	TAM x 2-3 años		Exemestano o anastrozol hasta completar 5años	
	TAM x 4,5 – 6 años		Letrozol x 5 años	
	Inhibidores de la aromatasa contraindicados TAM x 5 años			

Tabla 4. Diferentes posibilidades de terapia endocrina. TAM: tamoxifeno.

El tamoxifeno (antiestrógeno, 20 mg/24 h), se considera el tratamiento de elección en las mujeres premenopáusicas aunque también se puede utilizar en postmenopáusicas en determinadas situaciones. El beneficio de la asociación de un agonista LHRH en premenopausia aún no está confirmado (ensayos en curso). La duración del tratamiento suele ser de 5 años, y, según las últimas recomendaciones, se aconseja iniciar el tratamiento con tamoxifeno después de la quimioterapia. Otra opción sería la ablación ovárica o supresión, sólo planteable en mujeres premenopáusicas. Se ha demostrado que el beneficio de la ablación ovárica quirúrgica o por radiación es similar a la supresión ovárica con agonistas LHRH. Sin embargo, no existen datos comparativos entre esta técnica y la administración de tamoxifeno.

Los inhibidores de la aromatasa son otra opción utilizada en terapia hormonal: anastrozol (1 mg/24 h), es el tratamiento de elección en mujeres postmenopáusicas con RE+, letrozol (2,5 mg/24 h), y exemestano (25 mg/24 h), son utilizados en mujeres postmenopáusicas tras recaídas o progresión de la enfermedad después de recibir antiestrógenos.

La terapia endocrina con tamoxifeno 20 mg/24 h tras la quimioterapia estaría indicada en nuestro caso al tratarse de una paciente premenopáusica con receptores hormonales estrogénicos y progestagénicos positivos. La paciente comienza tratamiento con tamoxifeno al mes de finalizar la quimioterapia.

El trastuzumab deberá ser asociado al resto del tratamiento en aquellas pacientes que sobreexpresan receptores HER-2. Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER-2), inhibiendo la proliferación de las células tumorales y mediando la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo en células que sobreexpresan este gen. Está indicado en el tratamiento del cáncer de mama precoz en pacientes con HER-2 positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede). Su pauta de administración incluye 2 posibilidades: como pauta trimestral, 8 mg/kg inicialmente, seguido de 6 mg/kg 3 semanas después y continuando en intervalos de 3 semanas (según ensayo HERA) y como pauta semanal: 4 mg/kg en primera dosis, seguido de 2 mg/kg cada semana (según ensayo ROMOND y FinHer).

En función de los resultados observados en los ensayos clínicos, el trastuzumab parece presentar beneficio en términos de recurrencia y mortalidad, utilizándose en adyuvancia en pacientes con HER-2 positivo. El principal inconveniente asociado a su utilización es la cardiotoxicidad, por lo que debe evitarse la administración concurrente con antraciclinas. Sería además de gran interés la selección de aquellos esquemas que hayan mostrado menor incidencia de cardiotoxicidad. En este sentido, la utilización del esquema del estudio FinHer (docetaxel + trastuzumab x 9 ciclos seguido de FEC), muestra un perfil beneficio/riesgo más favorable además de un menor coste.

El uso de trastuzumab en esta paciente no estaría indicado ya que la sobreexpresión o amplificación del gen HER-2 es negativa.

En cuanto a las distintas opciones de quimioterapia, podemos decir que no existe un régimen óptimo específico para cada situación clínica. Desde la aprobación de los taxanos en adyuvancia en pacientes con ganglios positivos, la selección del tratamiento se determina en función de la afectación positiva o negativa de estos, aconsejándose quimioterapia con antraciclinas (esquema AC), o CMF (ciclofosfamida 600 mg/m^2 +metotrexate 40 mg/m^2 + 5-fluorouracilo 600 mg/m^2 cada 21 días), en nódulos negativos y antraciclinas asociadas a taxanos en nódulos positivos, opción terapéutica apoyada en la actualidad por la mayoría de los expertos[1,2] por el aumento de supervivencia global en administración concurrente de ambos.

La duración de la terapia más de 3-6 meses no parece mejorar la supervivencia. Tal como expusimos anteriormente, aunque la afectación ganglionar sigue siendo el factor más importante de categoría de riesgo (tabla 5), ésta no va a definir directamente un riesgo alto ya que la respuesta endocrina juega un papel fundamental en la elección del tratamiento sistémico[1]:

CATEGORÍA DEL RIESGO	RESPUESTA ENDOCRINA			QUIMIOTERAPIA
	Positiva	Incierta	Negativa	
Bajo Riesgo	TE	TE	-	No procede
Riesgo Intermedio	TE o QT → TE	QT→TE	QT	Regímenes menor intensidad: AC, CMF. Regímenes de mayor intensidad: AC o A seguido de CMF, FEC (c/21 días) y asociación con Taxanos: AC o A seguido de paclitaxel, FEC 100 seguido de docetaxel, TAC.
Alto Riesgo	QT → TE	QT→TE	QT	Regímenes: AC o A seguido de CMF, CEF o CAF (días 1 y 8 c/28 días), FEC (c/21 días), AC o A seguido de paclitaxel, FEC 100 seguido de docetaxel, TAC. "Terapia densidad de dosis".

Tabla 5. Esquemas de quimioterapia según el riesgo y respuesta endocrina. QT: quimioterapia. TE: terapia endocrina.

Otra posibilidad de tratamiento en situaciones de alto riesgo es la densidad de dosis, definida como la administración de ciclos de antraciclinas y taxanos secuenciales o concurrentes cada dos semanas (ensayos clínicos recién concluidos), que muestran mayor beneficio a la vez que un mayor número de reacciones adversas[4].

Con todo lo expuesto anteriormente, a la hora de seleccionar el tratamiento adyuvante tras valorar nuestro caso (estadío IIB, RE+, RP+, HER-2 negativo con 3 ganglios positivos), estaría indicado tratamiento quimioterápico. La selección del régimen quimioterápico en adyuvancia incluye 2 posibilidades en función del riesgo considerado: régimen basado en antraciclinas o esquemas de antraciclinas + taxanos concurrentes o secuenciales. La paciente recibe un régimen basado en antraciclinas, concretamente 6 ciclos de FEC-100 según criterio clínico (ya que en el momento del abordaje terapéutico, los regímenes de antraciclinas + taxanos no estaban consolidados en esta situación). Posiblemente, hoy día, tras la aprobación de los taxanos en adyuvancia, la paciente sería candidata a régimen con antraciclinas + taxanos concurrentes o secuenciales. Este es un aspecto controvertido, pues algunos expertos consideran que en pacientes de riesgo intermedio, con respuesta endocrina positiva, las antraciclinas siguen constituyendo una buena opción terapéutica con independencia de la presencia de ganglios positivos. Cabe destacar que los tratamientos con taxanos han añadido complejidad, toxicidad y coste con respecto a las terapias anteriores.

En cuanto a la diferencia en el perfil de seguridad podríamos destacar en la tabla 6, las siguientes reacciones adversas seleccionando los esquemas posibles para esta situación clínica según la tabla 5:

	FEC100 (IIHV)*	AC→ PACLITAXEL		FEC100 → TXT (IIHV)*	TAC (IIHV)*
		AC (IHV)*	Paclitaxel (IHV)*		
Neutropenia	25,2%	62%	16%	93%	-
Náuseas vómitos	34,7%	32% 27%	3% 1%	5% 3%	9%
Estomatitis	3,8%	10%	1%	9%	7%
Toxicidad cardiaca	4 casos	11%	-	-	-
Alopecia	78,8%	-	-	-	-
Anemia	0,8%	-	-	-	-
Hipersensibilidad	-	-	6%	5,3%	-
Neuropatía sensorial	-	-	3%	4%	-
Parestesias	-	-	15%	-	-
Astenia	-	-	-	16%	11%
Retención líquidos grave	-	-	-	8%	-
Neutropenia febril	-	-	-	9%	7%
Poder emetizante	Nivel 5	Nivel 4	Nivel 2	Nivel 2	Nivel 4
Doxorubicina y epirubicina vesicantes					

Tabla 6. Grado según Criterios de toxicidad del NCI.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Abordaje terapéutico	Revisar las distintas posibilidades: - tratamiento locorregional (cirugía y/o radioterapia). - quimioterapia neoadyuvante. - quimioterapia adyuvante y terapia endocrina.	Indicada mastectomía total unilateral por tener márgenes positivos, con linfadenectomía sin radioterapia al presentar <3 ganglios afectos. No se administra quimioterapia neoadyuvante por el tamaño tumoral. Tratamiento con quimioterapia adyuvante seguido de terapia endocrina (receptores hormonales positivos).
Selección del tratamiento adecuado	Definir categoría de riesgo de la paciente (estadío IIB, RE+, RP+, HER2-, 3 ganglios positivos) según consenso de St. Gallen 2005. En función de la categoría definida: a) elección del tratamiento sistémico adyuvante. b) elección de la terapia endocrina.	a) Quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas (FEC 100) por tener ganglios positivos (tras aprobación de taxanos en adyuvancia hoy en día indicada combinación taxano+antraciclina). El uso de trastuzumab en esta paciente no indicado ya que es HER2-. b) Indicada terapia endocrina con tamoxifeno tras la quimioterapia al tratarse de una paciente pre-menopáusica con receptores hormonales positivos.

Tabla 7. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Efectividad terapia	Revisiones durante el tratamiento quimioterápico y posteriormente: - Previo a la administración de cada ciclo: hematología, bioquímica, marcadores tumorales y electrocardiograma. - Posteriormente (1mes después, cada 3 meses durante 2 años y finalmente cada 6 meses): placa de tórax y ecografía abdominal. - Mamografías: preoperatoria y anualmente después de la quimioterapia.	Realizadas las revisiones con resultados dentro de la normalidad excepto: - El marcador tumoral CA 15.3 aumentó levemente en 2 ocasiones, sin relación con la evolución favorable de la enfermedad.
Duración del tratamiento	Comprobar que la paciente recibe: - el número correcto de ciclos de quimioterapia. - el tiempo correcto de terapia endocrina.	Quimioterapia adyuvante: FEC 100 X 6 ciclos (día 1, cada 21 días). La paciente recibe dosis plena de cada ciclo y en la fecha estipulada. La paciente inicia tratamiento endocrino con tamoxifeno al mes de finalizar la quimioterapia.
Dosis	Monitorización y ajuste de dosis en: - Aclaramiento de creatinina <0,3 mg/min disminuir ala 50% ciclofosfamida. - Niveles de bilirrubina: disminución de dosis de epirrubicina y 5-fluorouracilo (según aumento por encima de LSN). - Mielosupresión: disminuir o posponer el tratamiento y valorar la administración de factores estimulantes de colonias según protocolo del hospital. Toxicidad cardiaca: disminuir, posponer o suspender la administración de epirrubicina.	Recomendar al prescriptor la valoración de la función renal, hepática y cardiaca previo a la administración de cada ciclo, además de hemograma.
Valores analíticos	Seguimiento de los valores analíticos de Hb, leucocitos y neutrófilos. Valorar las situaciones de riesgo.	Indicado administración de filgastrim profiláctico en quimioterapia de riesgo de neutropenia Grado III-IV ≥20%.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar posibles RAMs de la quimioterapia: neutropenia Grado III-IV, anemia Grado III, náuseas o vómitos, estomatitis y alopecia.	Informar al paciente de las posibles reacciones adversas del tratamiento. Se prescribe pauta antiemética como profilaxis de las náuseas y vómitos de la quimioterapia. Comunicación de las RAMs.
Administración	Informar sobre la correcta administración: - Quimioterápicos: administrar la ciclofosfamida por la mañana para evitar la permanencia de metabolitos tóxicos en la vejiga por la noche, que podrían producir cistitis hemorrágica. Tomar muchos líquidos el día del tratamiento y el posterior. - La epirrubicina y la doxorubicina, son agentes vesicantes por lo que pueden causar necrosis extensa en caso de extravasación. - Fármacos antieméticos. - Filgastrim	- Información a enfermería. - Información a enfermería de antídotos de extravasación. - Información al paciente sobre cómo debe tomar los fármacos antieméticos. - Información al paciente sobre administración subcutánea.

Tabla 7. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

El coste por ciclo orientativo, calculado según PVL y considerando la superficie corporal de nuestra paciente (sc=1,68m^2) para cada esquema es el siguiente (tabla 8):

	FEC^{100}	FEC → TXT	AC→ Pacli	TAC
Coste por ciclo	191,83 €	1.338,83 €	1.249,1€	899,67 €
Coste por tratamiento	1.151 €	4.016,49 €	4.996,4 €	5.398,02 €

Tabla 8. Coste orientativo por ciclo.

– FEC^{100}: 5-fluorouracilo 500 mg/m^2 día 1 + ciclofosfamida 500 mg/m^2 día 1 + epirubicina 100 mg/m^2 día 1/21días x 6 ciclos.

– FEC →TXT: 5-fluorouracilo 500 mg/m^2 día 1 + ciclofosfamida 500 mg/m^2 día 1 + epirubicina 100 mg/m^2 día 1/21 días x 3 ciclos seguido de docetaxel 100 mg/m^2 día 1 c/21 días x 3 ciclos.

– AC→Pacli: doxorubicina 60 mg/m^2 día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 día 1/21días x 4 ciclos seguido de paclitaxel 175 mg/m^2 c/21días x 4 ciclos.

– TAC: docetaxel 75 mg/m^2 día 1 + doxorubicina 50 mg/m^2 día 1 + ciclofosfamida 500 mg/m^2 día 1/21 días x 6 ciclos.

Hay que tener en cuenta que la aparición de genéricos en el mercado, tales como el paclitaxel, está suponiendo una disminución considerable de los costes de los ciclos de hasta cinco veces menos, como en el caso de AC® Pacli.

En cuanto a la toxicidad hematológica de la quimioterapia, destacar que la paciente mantuvo niveles de hemoglobina normales durante todo el tratamiento sin necesidad de terapia soporte con factores hematopoyéticos. En cambio, el valor de los leucocitos disminuyó por debajo del límite inferior en los tres últimos ciclos recibidos. En esta situación estaría indicado el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF). Sin embargo, la paciente recibe tratamiento profiláctico desde el primer ciclo, situación justificable en base a las últimas recomendaciones de la ASCO 2006 donde se considera que el esquema FEC-100 es de alto riesgo (riesgo de neutropenia Grado III-IV ≥20%)[5,6].

Otras de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a este ciclo y que más afectan a la calidad de vida del paciente en tratamiento con quimioterapia son las náuseas y los vómitos. En nuestro caso la paciente recibe quimioterapia clasificada (según niveles de Hesketh) como altamente emetógena, siendo candidata a la aplicación del protocolo antiemético que, desde septiembre del 2006, se encuentra implantado en el hospital. Se trata de un protocolo consensuado de antiemesis retardada que permite al farmacéutico prescribir las pautas antieméticas más apropiadas, en función del riesgo emetógeno de la quimioterapia y las características del paciente. El protocolo, diseñado tras evaluación de las principales guías de antiemesis[8,9], no recomienda la asociación de antagonistas 5-HT3 más corticoides y propone el uso de metoclopramida asociada a corticoides en la fase retardada de quimioterapia altamente emetógena, o de aprepitant en caso de no respuesta. Actualmente, la paciente candidata al protocolo no recibiría ondansetrón profiláctico. El farmacéutico dispensaría un kit con jarabe de dexametasona y comprimidos de metoclopramida junto con un tríptico informativo, en el que se detalla la forma de administración de los medicamentos, además de medidas higiénico-alimentarias para prevenir episodios de náuseas y vómitos y mejorar la adherencia al tratamiento.

En cuanto al resto de las reacciones adversas relacionadas con el ciclo, (alopecia, estomatitis, toxicidad cardiaca), no existe información reflejada en la historia clínica. Cabe destacar que la epirubicina junto con la doxorubicina, son agentes vesicantes por lo que pueden causar necrosis extensa en caso de extravasación (salida de líquido intravenoso hacia el espacio perivascular, motivado por factores pro-

pios del vaso, o accidentales derivados del desplazamiento de la cánula). Existe un tratamiento específico para la extravasación que consiste en aplicar DMSO (dimetilsulfóxido) vía tópica más frío. Se aplican 1-2ml de DMSO 95% alrededor de la zona de extravasación y se deja secar al aire, repitiendo /6 h en la primera semana y /12 h durante la segunda o hasta resolución, junto con la aplicación de frío por 15-30 min/4-6 h hasta 72 h.

A nivel nutricional, los tumores de mama se consideran poco caquectizantes al igual que la leucemia, linfomas y sarcomas, (entre otros). Esto, junto con el estadío temprano de la enfermedad, explica que en nuestro caso no se tomara ninguna medida excepcional en cuanto a soporte nutricional, ya que la paciente ha conservado su *"Performance Status"* (PS=0), desde el inicio del tratamiento.

Si la paciente sufriera una recaída (progresión de la enfermedad), la línea terapéutica a seguir sería la utilización de un régimen que incluya taxanos. El tratamiento de una situación metastásica va a depender de varios factores como la afectación ósea o visceral y las complicaciones derivadas.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD *et al.* Thurlimann B, Senn HJ & Panel Members. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Ann Oncol. 2005; 16:1569–83.

2. Breast Cancer practice guideline. Clinical Practical Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) V.I.2007. Disponible en: *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf* [consultado: el 20 de enero de 2007].

3. Breast Cancer disease site group. Cancer Care Ontario. Disponible en: *http://www.cancercare.on.ca.* [consultado: 25 de noviembre de 06].

4. Boehnke L, Pharm D. Breast Cancer: overview of disease & management. The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. 2006.

5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH *et al.* 2006 Update of Recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. ASCO 2006. Disponible en: *http://www.asco.org/portal/site/ASCO* [consultado: el 20 de enero de 2007].

6. Cajaraville G, Clopés A, Constenla M *et al.* Guía de regímenes de quimioterapia anticancerosa y sus efectos adversos. Primera edición enero 2005.

7. Trastuzumab en tratamiento adyuvante de cáncer de mama HER2 positivo. Informe de evaluación para la GFT de Hospitales de Andalucía. Disponible en: *http://genesis.sefh.es* [consultado: 5 de febrero de 07].

8. Aprepitant: prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Informe de evaluación para la GFT de Hospitales de Andalucía. Disponible en: *http://genesis.sefh.es* [consultado: el 5 de febrero de 2007].

9. Protocolo de antiemesis. Aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica en julio 2006. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Puerto Real.

10. La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: *http://193.146.50.130* [consultado: el 17 de enero de 2007].

Cuidados paliativos en cáncer de ovario terminal

Enrique Tévar Alfonso y Mª Pilar Díaz Ruiz.
Coordinador: Francisco Javier Merino Alonso.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 60 años que acude a urgencias para estudio de masa abdominal con dolor recurrente de una semana de evolución localizado en epigastrio y hemiabdomen izquierdo. Antecedentes personales: hernia de hiato, fumadora activa y que hace veinte años se le realizó una histerectomía con doble anexectomía por útero miomatoso. Unos meses antes se le había realizado una colonoscopia en la que se objetivaron varios pólipos colónicos hiperplásicos, con signos de displasia leve-moderada.

Exploración física: abdomen globuloso, distendido, con una masa dura que ocupa meso e hipogastrio, no desplazable y con percusión mate.

La paciente es ingresada y se le realiza una ecografía y un TAC abdómino-pélvico en el que se observa un pequeño implante intrabdominal. En pelvis se encuentra una masa bien delimitada de 11,5 cm de aspecto quístico, con múltiples tabiques en su interior en relación con el ovario izquierdo. Existen otras imágenes de similares características en relación con el anejo derecho.

Diagnóstico posible: Proceso neoformativo de probable origen ovárico (cistoadenocarcinoma seroso) frente a carcinomatosis peritoneal.

Ante estos hallazgos se sospecha que la ooforectomía realizada hacía años no hubiera sido completa. Se solicita una serología completa que incluye marcadores tumorales. El CA-125 estaba elevado: 831,9 UI/ml <35 UI/ml mientras que el CA-19,9 tenía un valor normal: 3,2 UI/ml. Aunque el CA-125 no es un marcador específico de cáncer de ovario y puede verse aumentado en neoplasias de endometrio o carcinomas pulmonares, su positividad en pacientes con una masa abdominal suele indicar, sobre todo en mujeres posmenopáusicas, la existencia de una neoplasia ginecológica, principalmente ovárica. Asimismo se ha visto que el CA-125 predomina en los tumores serosos papilares, mientras que el CA 19,9 suele estar muy elevado en los tumores mucinosos.

Se le realiza una laparotomía exploradora en la que se extrae parte de la pared abdominal y epiplon infiltrado. El diagnóstico postoperatorio, a expensas de los resultados de anato-

mía patológica, orienta a un probable cancer ovárico de tipo seroso papilar.

Tras la realización del estudio de extensión y con los resultados del resto de pruebas complementarias el tumor queda clasificado como adenocarcinoma de ovario estadio III-C.

La realización de una citorreducción seguida de seis ciclos del esquema paclitaxel + carboplatino es el tratamiento indicado por las actuales guías de práctica clínica en el estadio III-C del cáncer de ovario[1].

Tras la cirugía la paciente inicia tratamiento quimioterápico en el servicio de oncología médica con paclitaxel + carboplatino.

A los 7 días de la administración del primer ciclo de quimioterapia la paciente vuelve a ingresar debido a un cuadro de neutropenia febril. El hemograma muestra una hemoglobina de 9,4 g/dl y unos leucocitos de 0,4 $x10^9$/l (Intervalo normal: 4,5-11).

Al evaluar mediante el índice de Klastersky (tabla 1) el riesgo de sufrir complicaciones en la neutropenia febril, vemos que se trata de una paciente de bajo riesgo (consideramos pacientes de bajo riesgo aquellos que obtienen una puntuación mayor de 21).

CARACTERÍSTICAS	SCORE
Extensión de la enfermedad - elegir una opción	
Sin síntomas	5
Síntomas leves	5
Moderados	3
No hipotensión	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o no infección fúngica	4
No deshidratación	3
Paciente no hospitalizado al inicio de la fiebre	3
Edad menor a 60 años	2

Tabla 1. Guía para identificación de pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo de complicaciones y mortalidad.

Se decide no usar factores estimulantes de colonias (CSF) y a la espera de los resultados de los hemocultivos, se instaura un tratamiento antibiótico empírico.

Inicia tratamiento con amikacina y ceftazidima para cubrir un mayor espectro antibacteriano.

La fiebre remite al 3er día sin haber sido localizado ningún foco de infección. Casi un mes después de haber iniciado con la quimioterapia, se le administra el segundo ciclo. En esta ocasión la dosis fue del 75% para reducir la mielotoxicidad y se mantuvo así hasta finalizar los seis ciclos con paclitaxel y carboplatino.

Tras los tres primeros ciclos el valor de CA-125 casi se había normalizado (54,5 UI/ml), llegando a ser <35 UI/ml al tercer mes de haber iniciado la quimioterapia. La negatividad del CA-125 al diagnóstico o su negativización durante los 2 primeros meses de tratamiento, es un signo de buen pronóstico. Al finalizar los tres primeros ciclos la paciente presentaba una Hb de 9,3 mg/dl por lo que se decidió iniciar tratamiento con 10.000 UI de epoetina-a 3 veces a la semana de forma indefinida hasta normalización hematológica.

Los siguientes ciclos de quimioterapia fueron administrados sin incidencias.

Al finalizar los seis primeros ciclos con el esquema paclitaxel-carboplatino a la paciente se le realiza una nueva cirugía citorreductora en la que se encuentran metástasis adenocarcinomatosas en 17 de los 20 ganglios aislados. El TAC de control realizado muestra una franca mejoría con respecto al que se había hecho al inicio del tratamiento.

Tras la cirugía se valora el uso del esquema placlitaxel-carboplatino tras la buena respuesta obtenida, pero debido a la presencia de importantes parestesias en los últimos ciclos, se decide iniciar terapia adyuvante con topotecan semanal.

A los tres meses de haber iniciado con el nuevo esquema quimioterápico se observa una tendencia ascendente en el antígeno CA-125 que llega a alcanzar valores superiores a 1.000 UI/ml.

Ésto junto con la detección de un nódulo en la mama izquierda que había aumentado de tamaño indica la realización de un nuevo TAC de control en el que se encuentran imágenes nodulares en ambas mamas, hígado y bazo.

Ante la mala respuesta obtenida con el topotecan se inicia tratamiento con gemcitabina-carboplatino, del cual sólo se llega a administrar el primer ciclo, debido al empeoramiento que sigue sufriendo la paciente que lleva nuevamente a su ingreso por una neutropenia febril, acompañada de hemorragia digestiva alta, émesis tardía no controlada y anemia. Tras la valoración de la situación actual se decide su traslado a la unidad de cuidados paliativos, donde tras tres días en los que la paciente tuvo el dolor controlado, causó *exitus*.

En la tabla 2 se resumen los distintos tratamientos que recibió la paciente en los diferentes ingresos.

FÁRMACOS	1er INGRESO CITORREDUCCIÓN (DÍA 35)		2º INGRESO NEUTROPENIA FEBRIL		3er INGRESO 2ª CITORREDUCCIÓN (DÍA 2)		4º INGRESO CUIDADOS PALIATIVOS	
	FECHA INICIO	FECHA FIN	FECHA INICIO	FECHA FIN	FECHA INICIO	FECHA FIN	FECHA INICIO	FECHA FIN
Glucosalino + 30 meq KCl	Día 2	Día 5	Día 1	Día 11	Día 4	Día 11	Día 1	Día 7
Pantoprazol 40 mg/24 h vía intravenosa (iv.)	Día 5	Día 25			Día 4	Día 11	Día 1	Día 5
Pantoprazol 20 mg/24 h vía oral (vo.)					Día 12	Día 17		
Ranitidina 150 mg/12 h vo.	Día 35	Día 49						
Metoclopramida 10 mg/6 h iv.	Día 5	Día 25					Día 1	Día 7
(si precisa sólo en 1er ingreso)	Día 35	Día 49						
Lactulosa 15 ml/8 h vo.	Día 26	Día 49					Día 4	Día 7
Enema casen 240 ml/72 h si no deposición							Día 4	Día 7
Ciprofloxacino 500 mg/12 h vo.	Día 12	Día 25						
Cefminox 2 g pre-quirófano+1 g/12 h iv.	Día 35	Día 37			Día 3	Día 5		
Enoxaparina 40/24 h SC	Día 2	Día 55	Día 1	Día 19	Día 4	Día 11		
Metamizol 1g si precisa iv.	Día 5	Día 33	Día 1	Día 19				
Metamizol 575 mg/8 h si precisa					Día 11	Día 17	Día 1	Día 5
Bomba elastomérica: ketorolaco 90 mg +tramadol 200 mg + ondansetron 8 mg+ranitidina 150 mg/24 h	Día 35	Día 37			Día 3	Día 5		
Paracetamol 1g/8 h iv. si precisa					Día 6	Día 11		
Lorazapam 1mg si precisa/24 h	Día 51	Día 55						
Fentanilo transdérmico 25 µg/h/72 h			Día 1	Día 19				
Amikacina 1g/24 h			Día 1	Día 4				
Ceftazidima 2 g/8 h			Día 1	Día 4				
Nitrofurantoina 50 mg/8 h vo.					Día 11	Día 17		
Filgrastim 30 mU/24 h							Día 1	Día 3
Dexametasona 4 mg/24 h iv.							Día 4	Día 7
Cloruro mórfico 10 mg/24 h iv.							Día 4	Día 7
Butilescopolamina 240 mg/24 h							Día 4	Día 7
Cloruro mórfico 2,5 mg iv. si disnea							Día 4	Día 7
Haloperidol 2,5 mg iv. si agitación							Día 4	Día 7

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

Ante una paciente con cáncer de ovario en estadio III nos debemos plantear varias cuestiones. Nuestra aportación como farmacéuticos es promover la implantación de las guías de práctica clínica en el hospital, con criterios clínicos y farmacoeconómicos, favorecer su cumplimiento y realizar la validación farmacéutica. Por otro lado, colaborar con el clínico en la prevención y control de las toxicidades asociadas a la quimioterapia.

En el caso de nuestra paciente el abordaje terapéutico definido en las oncoguías[2,3] consiste en la resección de la masa tumoral seguido de tratamiento quimioterápico. En caso de recidiva, se pueden diferenciar varias situaciones:

a) Pacientes sensibles a platino, es decir, aquellas en las que el tiempo transcurrido tras completar el régimen inicial con platino y la aparición de la recidiva es superior a 6 meses, podría considerarse retratar a la paciente con un esquema con platino.

b) Pacientes refractarios a platino, es decir, la enfermedad ha recurrido en un periodo inferior a 6 meses tras finalizar el régimen inicial con platino se deben considerar otras alternativas, entre las que se encuentran la doxorubicina liposomal, topotecán y etopósido vo.

Esta primera resección no fue completa por lo que siguiendo las recomendaciones internacionales cuando hay evidencia o sospecha de que la resección no ha sido total requiere tratamiento con quimioterapia. El esquema mayoritariamente aceptado como tratamiento de elección es: paclitaxel 175 mg/m^2 en infusión de 3 h asociado a carboplatino AUC 5-7,5, cada 21 días durante 6 ciclos para realizar posteriormente una segunda resección. La toxicidad más frecuente con este esquema consiste en mialgias y artralgia, neuropatía periférica, mielosupresión, náuseas y vómitos y reacciones de hipersensibilidad.

Existen estudios en los que se propone esta segunda resección de forma precoz, tras el tercer ciclo, y continuar con los tres restantes aunque no hay claras evidencias de que esto aumente la supervivencia.

En el metaanálisis realizado por Kyrgiou y cols[4]. la gran heterogeneidad de protocolos y dosis de quimioterapia en los ensayos clínicos randomizados publicados durante los últimos 40 años en esta patología tumoral demuestra la dificultad para llegar a un consenso. En estadios avanzados la recomendación se basa en la administración postquirúrgica de 6 ciclos de paclitaxel con platino. Estudios randomizados que comparan paclitaxel + carboplatino versus paclitaxel + cisplatino, no han podido mostrar diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ni en la supervivencia libre de progresión, sin embargo el perfil de toxicidad se mostró favorable a la primera combinación.

Al presentar progresión de la enfermedad tras la segunda resección se decidió el régimen de topotecan semanal[5] 3,5 mg/m^2. No existen claras diferencias en la eficacia de los tratamientos propuestos para segunda línea[1]. Las principales diferencias están en relación a la toxicidad, por lo que debe considerarse la toxicidad que presentó la paciente en el esquema inicial (mielotoxicidad tras el 1er ciclo y toxicidad neurológica importante al finalizar el 6º ciclo). La toxicidad del topotecan consiste fundamentalmente en una toxicidad hematológica de grado 4 en el 4% y toxicidad no hematológica grado 3/4 en el 4% por lo que se decidió su prescripción. Está descrita una posible toxicidad neurológica para la doxorrubicina liposomal, que hubiera sido la otra opción.

Ante la nueva progresión de la enfermedad en la paciente y la decisión de prescribir una tercera línea de tratamiento, se plantea el esquema gemcitabina 1.000 mg/m^2/24 h 1 y 8 más

carboplatino AUC 4 día 1 cada 21 días[6]. Un estudio randomizado de Pfisterer y cols. demostró que este esquema incrementa la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario recurrente, sensibles a platino. Presenta una incidencia de toxicidad hematológica aceptable y una incidencia de neurotoxicidad baja. Proponen este esquema para pacientes que tras una primera línea de paclitaxel y platino presenten neurotoxicidad.

Nuestra paciente había presentado una relativa buena respuesta al tratamiento de paclitaxel y carboplatino, aunque con una neurotoxicidad Grado 3. La elección de este esquema por tanto se ajusta a las recomendaciones, aunque la paciente sólo recibió una dosis debido al deterioro de su estado clínico que llevó a su derivación a cuidados paliativos y a la suspensión del tratamiento quimioterápico.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación de los tratamientos quimioterápicos seleccionados según la adecuación a las oncoguías.	Comprobar la aparición de efectos adversos graves que pudieran contraindicar el esquema seleccionado.
Profilaxis Infecciones	Revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento profiláctico prequirúrgico.	Ajustar si fuera necesario la profilaxis qrequirúrgica a los protocolos existentes en el hospital.
Efectividad terapia	**Control de la quimioterapia:** ajustar dosis y monitorizar la efectividad. **Monitorización farmacológica:** amikacina Profilaxis Infecciones: revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento profiláctico prequirúrgico.	Ajustar dosis según AUC para minimizar aparición de efectos adversos. Monitorizar efectividad a los seis meses mediante técnicas de imagen. Recomendar al prescriptor la monitorización de la amikacina si continuara un tratamiento prolongado.
Duración del tratamiento	Comprobar correcta duración de la profilaxis antibiótica y de los tratamientos citostáticos. Comprobar asimismo que se administren los tratamientos en el tiempo recomendado.	No prolongar profilaxis antibiótica durante más de 48 h. Administrar paclitaxel a un ritmo creciente en aproximadamente 3 h para minimizar riesgo de reacciones anafilácticas.
Síntoma no tratado	Vigilar que el paciente esta recibiendo una correcta pauta analgésica para el dolor postoperatorio y en la fase terminal.	Ajuste de la pauta analgésica recomendando una pauta fija de analgésico con medicación de rescate en caso necesario.
Dosis	Ajustar la dosis de carboplatino según el área bajo la curva (AUC) para reducir la toxicidad potencial del tratamiento.	Reducir dosis según las recomendaciones de las oncoguías en caso de aparición de reacciones adversas graves.
Actuaciones en hospitalizaciones prolongadas	Pacientes encamados durante largos períodos: Prevenir estreñimiento, vigilar ulceras por presión, prevenir complicaciones tromboembólicas.	Incrementar el contenido en fibra de la comida. En caso de estreñimiento recomendar uso de laxantes. Uso de heparinas de bajo peso molecular ajustada por peso e indicación.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar neurotoxicidad producida por el esquema paclitaxel-carboplatino, neutropenia, mucositis, alopecia, estreñimiento...	Informar al prescriptor. Comunicación de la RAM y recomendar ajuste de dosis si fuera necesario. Informar a la paciente de consejos para la prevención de mucositis: higiene dental con cepillo suave, usar colutorios con clorhexidina, mantener mucosas hidratadas.
Administración		Información a enfermería de la correcta administración de Paclitaxel, por ejemplo. Información al alta del paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento.	Entrega al paciente de información en forma de díptico para facilitar la comprensión e informarle de posibles efectos adversos que pueda detectar.
Soporte nutricional	Seguir unas recomendaciones generales que mejoren la tolerancia y disminuyan efectos secundarios.	Comidas poco abundantes, sin calorías vacías y que coincidan con los momentos en los que se encuentre mejor. Evitar aromas fuertes. Complementos calóricos y proteicos en las comidas.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

En los distintos episodios que hemos descrito se deben tener en cuenta una serie de recomendaciones a la prescripción. En la tabla 3 se recogen algunas de las actuaciones o aspectos a tener en cuenta en la atención farmacéutica.

Toxicidad hematológica

Se trata de un tratamiento con potencial para producir neutropenia inferior al 40%. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) aconseja la profilaxis primaria de la neutropenia con factores estimulantes de colonias en pacientes cuyo riesgo potencial de producirla sea superior al 40%. Tampoco está indicado el uso de eritropoyetina recombinante humana ya que su valor Hb es superior a 8 g/dl. Por lo que se aconseja una actitud expectante ante posibles síntomas de mielosupresión.

Toxicidad gastrointestinal

La combinación de estos principios activos da lugar a un esquema con muy alto poder emetógeno por lo que será muy importante la profilaxis antiemética que se lleve cabo. Desde el servicio de farmacia se recomienda una profilaxis de este tipo:

- Lorazepam 1 mg iniciando 24 h antes del inicio de la quimioterapia y administrándolo cada 8 h vo.

- Día 1: el día en que se inicia la quimioterapia se administra por vía oral: 8 mg de ondansetron y 8 mg de dexametasona.

- Día 2 y 3: metoclopramida 0,5 mg/kg vo. y dexametasona 4 mg vo., administrados ambos cada 8 h.

- Días 4 y 5: metoclopramida 0,5 mg/kg vo. cada 8 h.

Alopecia

Aunque es una toxicidad menor desde el punto de vista clínico, la caída del pelo tiene gran trascendencia desde el punto de vista emocional del paciente por lo que hay que advertirle de la posibilidad de aparición de dicho efecto adverso y de las medidas generales que debe tomar:

– Debe mantener la higiene del cabello usando para ello champús neutros.

– Evitar el uso de laca, horquillas…, así como la aplicación de tintes y permanentes ya que dañan el cabello.

– Usar cepillos suaves y no usar aire caliente para secarse el pelo.

– Proteger la cabeza del sol y el frío.

Es muy importante explicar al paciente que es posible que sienta algo de dolor en el cuero cabelludo y recordarle que el pelo volverá a crecer cuando finalice el tratamiento, aunque puede cambiar su color y textura.

Posteriormente la paciente sufrió un episodio de neutropenia febril. Ante una neutropenia febril cuyo origen infeccioso es desconocido hay que iniciar una terapia antimicrobiana empírica que cubra Gram+ y Gram- incluyendo *Pseudomona aeruginosa,* tal y como se ha hecho con el tratamiento antibiótico pautado.

Se trata de una neutropenia febril no complicada ya que la paciente presenta fiebre con menos de 10 días de evolución y no evidencia ninguna infección y su enfermedad está controlada. La ASCO[7] recomienda para la neutropenia febril no complicada, no emplear factores estimulantes de colonias (CSF) ya que la disminución de la duración de la neutropenia no se acompaña de un beneficio clínico significativo. Por otro lado recomienda que cuando no esté justificada la necesidad de mantener la intensidad de la dosis del tratamiento antineoplásico y en situaciones de neutropenia prolongada durante el ciclo anterior, la opción terapéutica de elección en profilaxis secundaria es la disminución de la dosis. Por tanto desde farmacia se recomienda en este caso la disminución de la dosis al 75% y no emplear CSF como profilaxis secundaria de la neutropenia.

Con respecto al cuadro de anemia posquimioterapia, se recomienda iniciar tratamiento con eritropoyetina humana recombinante cuando el valor de hemoglobina sea inferior a 8 g/dl o se sitúe entre 8 y 10 g/dl pero existan signos y síntomas que causan una alteración significativa en la calidad de vida de los pacientes. Este tratamiento debe suspenderse al situar los valores de hemoglobina entre 12 y 13 g/dl evitando valores superiores a 13 g/dl e incrementos de hemoglobina superiores a 1 g/dl en dos semanas.

A la hora de iniciar el tratamiento quimioterápico con topotecan, se debe tener en cuenta el alto riesgo de mielosupresión (>40%), aunque el esquema de administración semanal podría ser adecuado para pacientes con riesgo de neutropenia grave, ya que permite un mejor seguimiento de los pacientes. El porcentaje de pacientes en los que cabría esperar una neutropenia grado 4 es de un 4%, lo que en este caso se consideró para la elección del esquema. Inicialmente podría recurrirse a profilaxis primaria con CSF.

El resto de las recomendaciones son similares a las del tratamiento antineoplásico anterior.

El tratamiento quimioterápico que recibió la paciente con gemcitabina-carboplatino se trata de un tratamiento paliativo. La paciente presentaba ya un mal estado general.

El control del dolor es un aspecto fundamental en estos pacientes. Se ha llevado a cabo por la unidad del dolor y farmacia suele colaborar en la elaboración de fórmulas magistrales y resolución de dudas de ajuste posológico en caso de insuficiencia renal y hepática, en este caso se ha preparado una fórmula magistral de dexametasona 1mg/ml para facilitar la administración de la dosis a la paciente.

Durante la estancia en cuidados paliativos se dejó de usar el fentanilo trasdérmico, mediante el que se había realizado el control del dolor durante gran parte del tratamiento, para usarse infusiones de morfina y butil-escopolamina a dosis variables.

En la neutropenia se recomienda una dieta sin crudos y enjuagues orales con un colutorio antiséptico en la higiene bucal tras cada comida.

Durante los cuidados paliativos la paciente en todo momento ha podido usar la vo. En esta etapa se eliminan las restricciones dietéticas y se da a la paciente lo que pueda tolerar. Siempre intentado reducir las porciones de comida y los olores fuertes.

En los pacientes oncológicos es necesario recalcar una serie de pautas de higiene personal para proteger a las personas con las que convive y a ella misma de posibles efectos tóxicos derivados de esta medicación, se dan consejos generales:

- El paciente debe cuidar mucho su higiene personal y sus utensilios de aseo, debe evitar compartirlos con demás miembros de su familia.
- La ropa que utilice debe ser lavada separada del resto de la del hogar y se debe añadir lejía al detergente.
- Limpiar el inodoro con lejía y tirar de la cisterna dos o tres veces siempre que lo utilice. Hacerlo desde el inicio hasta 2 semanas después del final.

Durante el episodio de neutropenia febril se recomienda:

- Aislamiento del paciente.
- Lavados corporales con un antiséptico (clorhexidina).
- Enjuagues orales con un colutorio antiséptico.

Al igual que para otros tratamientos citostáticos, el estudio farmacoeconómico es muy importante. Éste se ha realizado teniendo en cuenta sólo los costes directos del tratamiento. No se han contemplado los costes indirectos como los asociados al personal de enfermería de hospital de día, o los que pudieran ser derivados de posibles episodios de hospitalización.

Costes del tratamiento paclitaxel + carboplatino (tabla 4).

	DOSIS/SC-AUC	DOSIS	COSTE/CICLO	COSTE/6 CICLOS
Paclitaxel	175 mg/m^2	350 mg	262,89 €	1.577,36€
Carboplatino	7,5xAUC mg	870 mg	324,80€	1.948,80 €
			TOTAL 3.526,14€	

Tabla 4. Coste tratamiento paclitaxel + carboplatino para superficie corporal de 2 m^2

Al estudiar los costes asociados al segundo ciclo que recibió hemos comparado dos alternativas (tabla 5). Los costes del tratamiento con topotecan comparado con doxorrubicina liposomal.

No se ha incluido el análisis de coste/eficacia incremental ya que ambos tratamientos tienen tasas de respuesta similares[8].

ESQUEMA	DOSIS/SC	DOSIS	COSTE /24 H	COSTE/CICLO (Topotecan=1 vez/semana x 3 semanas/28 días) (Doxo-lipo=1 día/21 días)	COSTE INCREMENTAL/ 4 CICLOS
Topotecan	4 mg/m2	7 mg	420 €	1.260 €	0 €
Doxo-lipo	50 mg/m^2	100 mg	1.850 €	1.850 €	2.360 €

Tabla 5. Costes comparativos entre tratamiento con topotecan y doxorrubicina liposomal.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Vasey PA, Herrstedt J, Jelic S: ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of epithelial ovarian carcinoma. Ann Oncol. 2005; 16(Supp 1):13-5.

2. Morgan RJ, Álvarez RD, Armstrong DK *et al*. Practice Guidelines in Ovarian Cancer v.1.2007 [monografía en internet]. Yenkintown: NCCN; 1995. Disponible en: *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf* [consultado: en septiembre de 2007].

3. Covens A, Carey M, Bryson P *et al*. First-line chemotherapy for postoperative patients with stage II, III or IV epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer Practice Guideline Report # 4-1-2 [monografía en internet]. Toronto, Ontario: CCO; 1998- [actualizada en febrero de 2006]. Disponible en: *http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc4-1-2f.pdf* [consultado: en septiembre de 2007].

4. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Martin-Hirsch P *et al*. Ovarian cancer screening. Anticancer Res. 2006; 26(6C):4793-801.

5. Bhoola SM, Coleman RL, Herzog T *et al*. Retrospective analysis of weekly topotecan as salvage therapy in relapsed ovarian cancer. ynecol Oncol. 2004; 95(3):564-9.

6. Pfisterer J, Plante M, Vergote I *et al*. AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol. 2006; 24(29):4699-707.

7. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL *et al*. American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol. 2000;18(20):3558-85.

8. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D *et al*. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol. 2001; 19(14):3312-22.

Cáncer de próstata

Susana Martín Clavo e Inmaculada Rangel Bravo .
Coordinador: Juan Francisco Rangel Mayoral.

Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 66 años de edad, 82 kg de peso y 1,76 cm de altura, con antecedentes personales de hipertensión arterial, cólicos nefríticos de repetición, estreñimiento, insomnio y ex-fumador. En cuanto a la farmacoterapia, está en tratamiento con enalaprilo 20 mg/24 h, hidroclorotiazida 12,5 mg/24 h y lorazepam 1 mg/24 h. No presenta alergias medicamentosas conocidas. Sin antecedentes familiares a destacar.

Motivo de consulta: disuria, retención urinaria, hematuria y dolor lumbar en los últimos tres meses.

A la exploración, la próstata era blanda, homogénea y estaba aumentada de tamaño. Tras presentar un PSA (Antígeno Prostático Específico) de 10,74 ng/ml se realiza ecografía de próstata y biopsia transrectal. Se diagnostica de adenocarcinoma prostático estadio T2c y se decide realizar prostatectomía radical.

Al ingreso, para llevar a cabo la prostatectomía, el paciente presenta buen estado general, exploración física normal y buen estado nutricional. La analítica refleja valores normales en todos los parámetros.

Para la intervención se realiza preparación intestinal con solución de polietilenglicol. Se prescribe dieta habitual hasta la noche, después ayuno. El tratamiento domiciliario (enalaprilo e hidroclorotiazida) se suspende. Se pautan: esomeprazol vía intravenosa (iv.)/24 h, profilaxis tromboembólica con enoxaparina 40 mg vía subcutánea (sc.)/24 h que se mantuvo hasta 2 semanas postoperatorias y lorazepam 1 mg a las 23 h (tabla 1).

El día 2, día de la intervención quirúrgica, en el preoperatorio, como profilaxis antimicrobiana se administra tobramicina 200 mg iv. 30 min. antes de iniciar la incisión quirúrgica junto con la medicación preanestésica. Quince minutos antes del final de la intervención se administra a través del catéter epidural 20 ml de bupivacaina 0,1% para conseguir un buen nivel de analgesia inicial. Durante la operación se colocan una sonda vesical Foley, vía periférica y drenaje quirúrgico. El paciente es trasladado a la Unidad de Reanimación y posteriormente a planta.

El tratamiento postoperatorio comienza con analgesia en perfusión con bupivacaína 0,1% +

fentanilo 5 mg/ml a un ritmo de 1ml/h durante 48 h y ondansetrón 4 mg iv. si náuseas o vómitos y fluidoterapia con glucosado 5 % 1.500 ml+SSF 0,9 % 1.500 ml, alternos cada 4 h con 10 mEq de ClK en cada suero (60 mEq).

El tercer día se inicia tolerancia oral y reinicia medicación habitual. El informe anatomopatológico post-cirugía confirma afectación de las vesículas seminales y un gleason de 7 (4+3), diagnosticándose finalmente de adenocarcinoma prostático de alto grado estadío T3c, por lo que se decide administrar radioterapia externa adyuvante de 70 G y en los siguientes tres meses tras alta hospitalaria.

El cuarto día el paciente presenta fiebre de 38 ºC y leucocitosis de 18.000/mm^3 por posible infección por sonda vesical (principal causa de infección urinaria nosocomial). Se cursa urocultivo y estudio de sensibilidad de los gérmenes y se inicia tratamiento empírico con ciprofloxacino 400 mg/12 h.

Se agrava su estreñimiento habitual (problema frecuente después de la cirugía, como consecuencia de la falta de actividad y de los medicamentos que se toman para paliar el dolor). Se pauta enema y lactulosa 10 g/8 h y la evolución es favorable.

El resultado del urocultivo confirma la presencia de *Klebsiella spp*. resistente a ciprofloxacino y sensible a tobramicina por lo que se inicia tratamiento con 100 mg/12 h durante 5 días.

Se suspenden los sueros y la analgesia epidural y se inicia analgesia oral con paracetamol 1g/8 h (continuar dos días más tras el alta) y tramadol 100 mg/8 h. Se pauta omeprazol vía oral (vo.) 20 mg/24 h.

El paciente fue dado de alta tras 10 días de ingreso con buena situación clínica, no presentaba signos de infección ni fiebre, con orina clara y buen control del dolor con medicación oral. A los 20 días del postoperatorio se retiró la sonda y puntos de forma ambulatoria (Consultas Externas de Urología).

El paciente recibe tratamiento radioterápico durante los siguientes 3 meses.

Durante el seguimiento posterior se confirma nivel de PSA indetectable (PSA <0,1ng/ml).

El paciente no refirió síntomas hasta los once meses, cuando empieza a presentar dolor lumbar continuo que se exacerba con el decúbito y que cede mal a tratamiento con analgésicos. Las cifras de PSA han aumentado (52,3 ng/ml). Se solicita gammagrafía ósea en la que se objetiva una lesión única captante en L4-L5, lo que confirma la sospecha de lesiones metastásicas. Se descarta posible compresión medular con TAC. En este momento se contacta con el Servicio de Oncología para instaurar tratamiento hormonal y análgesico.

Servicio de Oncología

Tratamiento hormonal consistente en Bloqueo Androgénico Completo (BAC) con goserelina 3,6 mg/4 semanas más flutamida 250 mg/8 h. Se pauta analgesia con AINEs (ketorolaco 30 mg/8 h y paracetamol y/o metamizol a demanda) (tabla 2).

A los dos meses de comenzar el tratamiento los niveles de PSA disminuyen hasta 0,3 ng/ml. El dolor lumbar prácticamente ha desaparecido.

Ocho meses después, el paciente continúa asintomático, pero se detecta una constante elevación del PSA. Se decide retirar el tratamiento con flutamida, pero tras 4 semanas de seguimiento, los niveles de PSA siguen aumentando (64 ng/ml), con un tiempo de doblaje inferior a 2 meses. Se confirman niveles de castración de testosterona (<50 mg/ml) y, por tanto, un estado de hormonorresistencia. El paciente refiere de nuevo dolores óseos que le producen incapacidad funcional, ansiedad e insomnio. En este punto se reevalúa la extensión tumoral mediante TAC y Gammagrafía Ósea confirmándose nuevas lesiones metastásicas, por lo que se pauta ácido zoledrónico (4 mg/

4 semanas) durante 15 meses con suplementos diarios de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D, parches de buprenorfina 35 µg/h cada 72 h y clorazepato dipotásico 10 mg/12 h.

Desde el Servicio de Oncología se decide que el paciente recibirá tratamiento quimioterápico con docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas más prednisona 50 mg durante 2 días. El tratamiento con goserelina no se suspende. Tras el segundo ciclo de tratamiento se empieza a observar un descenso apreciable de los niveles de PSA (3,4 ng/ml) y una clara mejoría clínica del paciente (se suspende parche de buprenorfina), que recibió un total de 8 ciclos. Durante dicho tratamiento el paciente refirió mucositis (que se trató con xilocaína viscosa 2%), retención de líquidos (edema), diarrea, alopecia y neutropenia (tras cada ciclo recibió 30 mg de filgrastim sc durante una semana).

Actualmente, 8 meses después de finalizar el tratamiento quimioterápico, el paciente se encuentra estable y continúa en seguimiento por parte del Servicio de Oncología Médica.

FÁRMACO	DÍA	DÍA	DÍA	DÍA	DÍA	DÍA	DÍA	DÍA
	1 (Ingreso)	2	3	4	5	10 (Alta)	12	16
Esomeprazol 40 mg/24 h iv.	Inicio			Final				
Enoxaparina 40 mg/24 h sc.	Inicio							Final
Lorazepam 1mg/24 h vo.	Inicio							
Tobramicina 200 mg iv.		Dosis única						
Bupivacaína 0,1% 20 ml en bolo		Dosis única						
Bupivacaína 0,1% + fentanilo 5 µg/ml vía epidural		Inicio			Final			
Ondansetrón 4 mg iv. si náuseas o vómitos		Inicio			Final			
Enalaprilo 20 mg/24 h vo.			Inicio					
Hidroclorotiazida 12,5 mg/24 h vo.			Inicio					
Ciprofloxacino 400 mg/12 h iv.		Inicio	Final					
Enema				Dosis única				
Lactulosa 10 g/8 h vo.				Inicio	Final			
Tobramicina 100 mg/12 h iv.					Inicio	Final		
Paracetamol 1 g/8 h vo.					Inicio		Final	
Tramadol 100 mg/8 h vo.					Inicio	Final		
Omeprazol 20 mg/24 h vo.					Inicio	Final		

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica. Ingreso hospitalario.

FÁRMACO	MES	MES	MES	MES	MES	MES
	11 (Oncología)	12	20	21	22	26
Goserelina 3,6 mg/4 semanas sc.	Inicio					
Flutamida 250 mg/8 h vo.	Inicio		Final			
Ketorolaco 30 mg/8 h vo.	Inicio	Final				
Paracetamol 1 g vo. a demanda	Inicio					
Metamizol 575 mg vo. a demanda	Inicio					
Ácico zoledrónico iv. 4 mg/4 semanas				Inicio		
Calcio 500 mg + vitamina D3 400 UI vo.				Inicio		
Buprenorfina transdérmica 35 µg/h/72 h				Inicio	Final	
Clorazepato dipotásico 10 mg/12 h vo.				Inicio		
Docetaxel 75 mg/m^2/3 semanas				Inicio		Final
Prednisona 50 mg durante 2 días/3 semanas vo.				Inicio		Final
Filgrastim 30 µg/24 h sc. 7 días tras cada ciclo de QT				Inicio		Final
Xilocaína viscosa 2% enjuages					Inicio	Final

Tabla 2. Historia farmacoterapéutica. Ingreso hospitalario. Consultas externas/Hospital de día.

2. DISCUSIÓN

En los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado, la prostatectomía radical es uno de los tratamientos de elección. La radioterapia es otra opción a considerar. Hay estudios que demuestran que la administración concomitante con hormonoterapia aumenta la supervivencia con respecto a la radioterapia sola, fundamentalmente en grupos de enfermedad local con alto riesgo de recidiva[1].

En cuanto a la prostatectomía, es una intervención quirúrgica mayor. Un punto crucial de la misma lo constituye la profilaxis antibiótica, considerando por un lado el momento de administración de la misma (30 min antes de la incisión quirúrgica junto con la medicación preanestésica) y por otro, la elección del antibiótico; en general las cefalosporinas son los fármacos más empleados debido a su espectro antibacteriano y su baja incidencia de reacciones alérgicas y efectos secundarios[2].

Por otra parte la utilización de sonda vesical es una causa importante de infección urinaria. Uno de los microorganismos más comúnmente aislado en este tipo de infección es *Klebsiella spp*. El tratamiento de elección en este caso es una cefalosporina de 3ª generación o aztreonam. Como alternativas tenemos ciprofloxacino, un carbapenem, amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam o un aminoglucósido. La asociación de un betalactámico con un aminoglucósido suele comportarse de forma sinérgica y está indicada en caso de infección grave. Alrededor de un 5-10% de cepas son resistentes a cefalosporinas de 3ª generación (porcentaje variable según el área geográfica estudiada). La resistencia es debida a la presencia de betalactamasas de espectro ampliado[3]. Esto justificaría la utilización en nuestro paciente de tobramicina.

El uso de fluidoterapia en el paciente quirúrgico resulta obligatorio. Para calcular los requerimientos de fluidos, existen fórmulas de acuerdo

con la edad y peso del paciente. Se suele administrar un volumen de 2.000-3.000 ml/24 h o aproximadamente 30-35 ml/kg. Con respecto a los electrolitos y glucosa, los requerimientos oscilan aproximadamente alrededor de 70-120 mmol/24 h de Na^+, 70-120 mmol/24 h de Cl^-, 40-80 mmol/24 h de K^+ y 100-150 g/24 h de glucosa[4]. Nuestro paciente recibió un volumen dentro del intervalo recomendado. Sin embargo, el aporte de glucosa fue insuficiente y las cantidades de sodio y cloro excesivas. Se podría haber administrado glucosalino 1/3 2.500 ml, suero hipertónico que lleva glucosa y tiene bajas cantidades de ClNa, de manera que puede utilizarse en pacientes hipertensos y que, en general, se utiliza para mantener el balance de líquidos en enfermos normovolémicos y normosódicos. De esta manera recibiría un aporte de glucosa, sodio y cloro dentro de las recomendaciones establecidas.

En este tipo de intervenciones se pueden emplear soluciones de irrigación vesical con el propósito de asegurar una irrigación constante de la vejiga para mantener la misma libre de coágulos que pueden bloquear el drenaje urinario. Sin embargo, aún no se han solucionado completamente los problemas asociados con la absorción de grandes volúmenes de solución irrigadora, como son la hiperhidratación y la hiponatremia, y de ahí su escasa utilización.

Otro punto importante de toda intervención es el control del dolor. Las opciones para el tratamiento analgésico en el postoperatorio son:

1) Analgesia controlada por el paciente. 2) Analgesia epidural continua. 3) Epidural-Intradural. 4) Infusiones continuas de opioides o AINEs por vía intravenosa continua. 5) Bombas de infusión intra o epidural.

En la vía epidural es recomendable la combinación de opioides y anestésicos locales, pues la analgesia así obtenida es de mayor calidad debido a un efecto sinérgico, utilización de menor dosis de opiáceo y disminución de efectos secundarios. Parece claro que se debe comenzar la analgesia epidural postoperatoria con una dosis de carga seguida de una infusión continua para conseguir un buen nivel de analgesia desde el inicio de la intervención[5]. Como anestésico local, tanto bupivacaína como ropivacaína asociadas a fentanilo son eficaces. Debido a su prolongada duración de acción, el anestésico local más utilizado es la bupivacaína. La alternativa es la ropivacaína. La ventaja teórica de ésta es una menor toxicidad cardiovascular y sobre el Sistema Nervioso Central[5].

Con respecto a los opiáceos, los más utilizados por vía epidural son la morfina y el fentanilo y con menor frecuencia la meperidina. La decisión de utilizar un opioide determinado debe basarse en su distribución y en el acceso al tejido diana. La morfina, muy hidrofílica, presenta una mayor diseminación y prolongados efectos secundarios (depresión respiratoria). En cambio, el fentanilo, muy liposoluble, difunde en mayor proporción en la grasa epidural.

Se ha demostrado que la analgesia epidural en comparación con la administrada vía intravenosa presenta un mayor alivio del dolor, menor incidencia de complicaciones cardiovasculares y pulmonares, recuperación más temprana de la función intestinal y una menor incidencia de náuseas, y por consiguiente, del uso de antieméticos.

Si el alivio del dolor es inadecuado, debe tratarse este problema aumentando la dosis, administrando medicación adyuvante o cambiando de opioide. De los fármacos adyuvantes utilizados, los AINEs pueden utilizarse para mejorar la analgesia sin aumentar la dosis de opioide, siempre que no haya contraindicaciones para su uso.

La prostatectomía radical se lleva a cabo sólo si el cáncer no se ha diseminado fuera de la próstata. Dada la hormonodependencia de esta enfermedad, en caso de diseminación la supresión androgénica es el tratamiento de elección[1,6]. No obstante, como opciones iniciales de tratamiento podemos resumir las siguientes:

1) Observación: a tener en cuenta en pacientes mayores, con enfermedades concomitantes u otros factores. 2) Castración: quirúrgica mediante orquidectomía o médica con análogos de la hormona liberadora de la Gonadotropina (LH-RH). 3) Bloqueo Androgénico Completo (BAC). 4) Antiandrógenos como monoterapia, existiendo dos modalidades: tratamiento hormonal intermitente o secuencial.

La monoterapia con antiandrógenos de forma individual o dentro de un esquema de terapia secuencial, ofrece una mejor calidad de vida en cuanto a la esfera sexual y a la capacidad vital de los pacientes con cáncer de próstata metastásico y poca carga tumoral, pero no se han observado diferencias en supervivencia[1].

Con respecto al BAC, frente a la castración quirúrgica u hormonal, según la evidencia disponible procedente de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios, no existen diferencias significativas que favorezcan su uso. Aunque se asocia a un incremento en la supervivencia, éste es tan pequeño que no está claro si compensa el impacto en pérdida de calidad de vida debido a los mayores efectos adversos del bloqueo máximo (ginecomastia, impotencia, diarrea, alteraciones hepáticas...). Además habría que tener en cuenta el mayor coste asociado a esta opción terapéutica[1]:

- Dietilestilbestrol: $ 36 por año
- Orquidectomía : $ 3.360
- GnRH agonista: $ 4.995 por año
- BAC (GnRH agonista + un antiandrógeno): $7.837 por año.

En el caso del Cáncer de Próstata Hormonorresistente (CPHR) encontramos una importante heterogeneidad. El comportamiento clínico, la respuesta al tratamiento y la supervivencia varían dependiendo de subgrupos de pacientes[1]. Por este motivo es importante valorar los factores pronósticos de cada paciente antes de seleccionar la opción terapéutica más adecuada: maniobras hormonales secundarias o quimioterapia.

Entre las maniobras hormonales se encuentran:

1. Retirada del tratamiento antiandrógeno. Se ha demostrado efectiva en enfermos que han recibido un BAC y progresan al mismo.

2. Tratamiento hormonal de segunda y sucesivas líneas tras el abandono del tratamiento antiandrogénico: inhibidores de los andrógenos adrenales (aminoglutetimida, ketoconazol), antiandrógenos de segunda línea (nilutamida, bicalutamida, acetato de megestrol), otros (glucocorticoides a dosis bajas, estrógenos).

Con la quimioterapia se han obtenido históricamente respuestas muy pobres en el CPHR, pero en la última década esta situación ha mejorado considerablemente.

Docetaxel ha sido el primer quimioterápico con el que se ha observado una mejoría de la supervivencia de estos pacientes[1,6,7] con una toxicidad aceptable. Hasta este momento el citostático más eficaz para el tratamiento del CPHR era la mitoxantrona. Dos ensayos clínicos en fase III (SGOW 9916[8] y TAX 327[9]) compararon docetaxel con mitoxantrona en pacientes con CPHR metastásico, resultando en ambos casos que docetaxel administrado cada 3 semanas es superior a mitoxantrona: aumenta de manera significativa la supervivencia media, mejora el control del dolor, los niveles de PSA y la calidad de vida de estos pacientes. Por tanto, el tratamiento con docetaxel es la quimioterapia preferente en la actualidad[7].

Los efectos adversos de docetaxel son normalmente predecibles y tratables. Los más frecuentes son los relacionados con la neutropenia (fiebre e infecciones). También se asocian a este tratamiento mucositis, retención de líquidos (aparentemente vinculados a la dosis total administrada y duración del tratamiento), trastornos gastointestinales, astenia, estomatitis y neurotoxicidad.

El cáncer de próstata es una de las principales causas de morbilidad neoplásica debido a su tendencia a metastatizar a nivel óseo. La fisiología normal del hueso puede verse afectada negativamente, no sólo por la acción directa de la actividad tumoral, también por los efectos secundarios asociados al tratamiento de deprivación androgénica que reciben estos pacientes[7]. En ambos casos (metástasis óseas y osteoporosis) la destrucción de hueso influye en la fisiopatología del dolor. Como opciones de tratamiento tenemos las siguientes:

1) Analgésicos (AINEs, opioides…). 2) Radioterapia. 3) Bifosfonatos. 4) Radiofármacos (estroncio 89 y ácido etilendiaminotetrametilenfosfónico marcado con samario 53).

El ácido zoledrónico es un bifosfonato de tercera generación. Es el más utilizado para el tratamiento de las metástasis óseas. Está aprobado para la prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias avanzadas que afectan al hueso. Es un potente inhibidor de la resorción ósea, de manera que puede disminuir la tasa de morbilidad esquelética observada en estos pacientes[1,7] y consecuentemente, el dolor asociado a la misma.

Los beneficios obtenidos con los bifosfonatos deben ser contrastados con los efectos secundarios (insuficiencia renal…), la toxicidad (osteonecrosis mandibular asociada a tratamientos prolongados) y el alto coste asociado al tratamiento. En la tabla 3 se muestra el plan de atención farmacéutica.

FÁRMACO	ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Esomeprazol	Indicación Eficacia Terapia secuencial Eficiencia	Fármaco sin indicación para profilaxis de úlcera por estrés. Control de los síntomas (quemazón, pirosis, dolor epigástrico…). IBP mayor coste que anti-H2.	Recomendar al prescriptor la administración de ranitidina. Valorar posibilidad de terapia secuencial cuando el paciente comience a tolerar.
Enoxaparina	Indicación Dosis Efectos adversos Duración del tratamiento	Seguimiento de los efectos adversos (hemorragias, trombopenia, irritación..) Duración del tratamiento superior al recomendado.	Recomendar al prescriptor suspender el tratamiento cuando el paciente deambule.
Tobramicina (Profilaxis)	Indicación Eficacia Momento de administración Dosis Eficiencia	Infección de herida quirúrgica.	Recomendar al prescriptor el empleo de cefazolina 1g por presentar menor incidencia de reacciones alérgicas y efectos secundarios y menor coste.
Bupivacaína + fentanilo	Eficacia Vía de administración Efectos adversos Duración del tratamiento	Control analgesia. Comprobar antecedentes cardiovasculares y neurológicos. Seguimiento de efectos adversos (depresión respiratoria, íleo paralítico). Valorar si es la mejor alternativa terapéutica.	Recomendar al prescriptor controlar duración del tratamiento (no mayor de 24-48h) y vigilar posibles efectos adversos. Recomendar pauta concomitante con AINEs (mejora el control del dolor).
Ondansetrón	Indicación Eficacia Duración del tratamiento Terapia secuencial	Medida de la sensación nauseosa y el número de episodios eméticos. Biodisponibilidad oral: 60%.	Recomendar al prescriptor la vía oral cuando el paciente tolere, ya que parece ser tan efectiva como la iv. y con una mejor relación coste-efectividad.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACO	ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Ciprofloxacino	Indicación Dosis	Confirmar etiología de la infección (cultivo).	Recomendar tratamiento según antibiograma.
Tobramicina	Indicación Dosis Eficacia Antibiótico margen terapéutico estrecho Efectos adversos Toxicidad	Control de la progresión de la infección (cultivos, Tª, leucocitos…). Control de función renal (urea, creatinina, aclaramiento de creatinina). Evaluar duración del tratamiento. Controlar tratamiento concomitante con otros fármacos nefro/ototóxicos.	Recomendar modificación de dosis inicial (2,5 mg/kg/12 h en ITU), monitorización de función renal y suspender antibiótico a los 5-7 días.
Lactulosa	Indicación Eficacia Efectos adversos	Controlar número de deposiciones y electrolitos séricos.	
Paracetamol	Eficacia Dosis	Control de la analgesia.	
Tramadol	Indicación Eficacia Dosis Duración del tratamiento Efectos adversos	Control de la analgesia. Valorar otras alternativas terapéuticas Monitorizar efectos adversos (náuseas, vómitos,…).	Se recomienda la dosis menor con eficacia analgésica y no administrar más tiempo del estrictamente necesario. Recomendar suspender y cambiar a metamizol dada su menor incidencia de efectos adversos.
Goserelina	Indicación Eficacia Condiciones de administración Efectos adversos	Evaluar respuesta clínica. Monitorización de efectos adversos (sofocos, disminución del deseo sexual, astenia, aumento de peso, dolor de huesos…) .	Información sobre pauta y forma de administración al alta (inyección sc cada 4 semanas).
Flutamida	Indicación Eficacia Efectos adversos	Evaluar respuesta clínica. Valorar el momento de iniciar el tratamiento. Monitorizar función hepática (transaminasas, …).	Se recomienda iniciar el tratamiento 1-3 días antes que goserelina, para disminuir incidencia y gravedad de RAM de ésta y monitorizar función hepática.
Ketorolaco	Indicación Efectos adversos Duración del tratamiento	Control de la analgesia. Valorar otras opciones terapéuticas (no indicado en tratamientos de larga duración).	Recomendar limitar la duración de tratamiento a 7 días por el riesgo de alteraciones gastrointestinales. Dosis máxima 90 mg/24 h. Valorar pautar otro AINEs.
Metamizol	Indicación Efectos adversos Régimen posológico	Control hematológico.	Recomendar pauta fija (no a demanda), alternando con paracetamol.
Paracetamol	Indicación Efectos adversos Régimen posológico	Control de la función hepática y tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos (flutamida).	Recomendar pauta fija (no a demanda) alternando con metamizol.
Ácico zoledrónico	Indicación Eficacia Duración del tratamiento Reacciones adversas y toxicidad	Control del dolor. Monitorizar función renal. Revisar antecedentes odontológicos y vigilar posible toxicidad a nivel mandibular (osteonecrosis).	Recomendar duración máxima del tratamiento 12 meses.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

FÁRMACO	ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Buprenorfina	Indicación Eficacia Efectos adversos	Control del dolor. Valorar si existen alternativas terapéuticas	Recomendar tratamiento con tramadol (en un nivel anterior en la escala del dolor). Información sobre pauta (cambiar 2 veces por semana a intervalos regulares, máximo 96 h de forma continuada), y forma de administración.
Clorazepato dipotásico	Indicación Dosis Posología Reacciones adversas Interacciones	Valorar posibles interacciones.	Informar sobre posible potenciación del efecto depresor del SNC al administrar concomitante buprenorfina (sustituir por tramadol).
Docetaxel	Indicación Esquema terapéutico Dosis Efectos adversos	Monitorización de efectos adversos (náuseas, vómitos, mucosistis, estomatitis, toxicidad hematológica).	Recomendar al prescriptor medicación adyuvante apropiada (pauta antiemética, factores estimulantes, eritropoyetina …) Recomendar al paciente profilaxis de la mucositis: realizar enjuagues con suero fisiológico y/o bicarbonato sódico. Recomendar tratamiento de mucositis con xilocaína viscosa (elaboración como fórmula magistral).
Filgrastim	Indicación Eficacia Efectos adversos Duración del tratamiento	Control de niveles de neutrófilos, presencia de fiebre, cultivos microbiológicos. Monitorización de efectos adversos (dolor musculoesquelético…).	Recomendar al prescriptor la monitorización periódica del recuento de neutrófilos. Información al paciente sobre: conservación (nevera), forma de administración (sc 24 h después de finalizada la quimioterapia y cada 24 h) y posibilidad de tomar analgésicos para evitar RAM.
Loperamida	Síntoma no tratado	Diarrea	Informar al prescriptor de la necesidad de administrar loperamida: 4 mg iniciales, seguido de 2 mg tras cada deposición.

Tabla 3. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Savarese D, Dawson N. Overview of treatment for advanced prostate cancer. UpToDate® online [consultado: 14 de marzo de 2007].

2. Bratzler DW, Houck PM. For the surgical infection prevention guidelines writers workgroup. Antimicrobial prophylasis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis. 2004; 38(12):1706-15.

3. Mensa J. Guía terapéutica antimicrobiana 2007. 17ª ed. Masson Elsevier Ediciones.

4. Campo M, García P, Martínez C *et al*. Utilización de fluidoterapia de mantenimiento en cirugía. Farm Hosp. 2004; 28(2): 84-89.

5. Carr DB, Sukiennik A, Heinrich-Wurm M. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio: protocolos y procedimientos del New England Medical Center de Boston. Rev Soc Esp Dolor. 2002; 9(3):176-88.

6. National Cancer Institute. U.S. National Institute of Health. Prostate Cancer. Disponible en: *http://www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate* [consultado: 12 de enero de 2007].

7. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer -V.I. 2007.

8. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH *et al*. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351(15):1513-1520.

9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR *et al*. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351(15):1502-12.

Cáncer de próstata metastásico

Mª Carmen Guillén Ruiz de Balbuena y Belén Calabozo Freile.
Coordinador: Sonsoles García Rodicio.

Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

1. DESCRIPCIÓN

Varón de 58 años, con una talla de 171 cm y 100 kg de peso, fumador de 20-30 cigarrillos al día, con antecedentes de esofagitis por reflujo (en tratamiento actualmente con antiácidos a demanda) y sin otros antecedentes personales de interés. Entre los antecedentes familiares cabe destacar el diagnóstico de cáncer de próstata en padre y tío paterno.

Hace 2 años acude a su médico de familia refiriendo un síndrome prostático con el hallazgo de cifras de Antígeno Prostático Específico (PSA) elevadas (916 ng/ml –rango normal 0,0-4,0 ng/ml–), motivo por el que el paciente fue remitido a la consulta de urología donde se confirma mediante biopsia prostática el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata grado histológico Gleason 7 (3+4) (diferenciado precariamente o no diferenciado –anaplasia marcada–). En el estudio óseo con 99Tc-MDP (oxidronato de sodio marcado con tecnecio^{99}) se observaron incrementos focales hipercaptantes patológicos de radiofármaco a nivel del tercio superior de húmero izquierdo, tercio distal de clavícula derecha así como a nivel de L4; se informó que dados los antecedentes clínicos, las lesiones óseas podían corresponder a lesiones metastásicas. Con el diagnóstico de adenocarcinoma prostático metastásico (estadio IV) se inició el bloqueo androgénico completo (BAC) con bicalutamida a dosis de 50 mg/24 h por vía oral (vo.) y leuprorelina a dosis de 22,5 mg en inyección intramuscular cada tres meses, observándose en menos de un mes, un descenso en las cifras de PSA desde 916 a 104,6 ng/ml. En revisiones posteriores se confirmó el descenso de PSA hasta cifras de 5,5 ng/ml.

A los seis meses de inicio del tratamiento, el paciente acude a revisión de urología refiriendo malestar general y dolor intenso en región lumbar e inguinal derecha con irradiación hasta el pie, con parestesias y sin pérdida de fuerza. Por este motivo es remitido a oncología. Desde entonces el paciente es seguido por ambos servicios. Se consigue una mejoría clínica discreta con tratamiento analgésico (paracetamol a demanda). El PSA desciende a 2,37 ng/ml, el resto de la analítica (incluyendo fosfatasa alcalina), radiografía de columna lumbar y pelvis y

TAC toraco-abdominal no mostraron alteraciones. El paciente continúa con el BAC y paracetamol a demanda sin una mejoría clínica significativa.

En sucesivas revisiones se observa una tendencia al aumento de los niveles de PSA (9,9 ng/ml a los siete meses, 25 ng/ml dos meses después, 76 ng/ml dos meses más tarde) y de fosfatasa alcalina (124 UI/l, 150 UI/l y 165 UI/l en los mismos meses respectivamente; rango normal 40-129 UI/l). El paciente refiere escasa mejoría del dolor durante este periodo de tiempo a pesar del tratamiento con paracetamol. Se le realiza una nueva gammagrafía ósea a finales de año que muestra lesiones sospechosas en acetábulo izquierdo que se suman a las que ya presentaba previamente.

Dada la refractariedad al tratamiento hormonal se inicia tratamiento quimioterápico con docetaxel a dosis de 75 mg/m^2 de superficie corporal por vía intravenosa en ciclos de 21 días junto con prednisona a dosis de 5 mg vía oral cada 12 h de forma continua y ácido zoledrónico a dosis de 4 mg por vía intravenosa. Se consigue una moderada mejoría clínica del dolor con aceptable tolerancia al tratamiento, salvo la presencia de molestias gástricas, náuseas y vómitos. En el control analítico previo al inicio de la quimioterapia, el PSA fue de 128 ng/ml y la fosfatasa alcalina de126 UI/l. El resto de la analítica era normal. En la tabla 1 se recoge toda la historia farmacoterapéutica del paciente así como los distintos parámetros analíticos que se evalúan para medir su efectividad.

Apellidos:
Nombre:
Nº Historia:
Nacimiento:

Diagnóstico: Adenocarcinoma de próstata mestastásico (estadio IV)
Factores de riesgo: Antecedentes familiares de cáncer de próstata
Peso: 100 kg
Talla: 171 cm

MEDICACIÓN AL INGRESO
Antiácidos a demanda

			Mes 0	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 11	Mes 15	Mes 17	Mes 18	Mes 19	Mes 20	Mes 21	
FÁRMACOS	Bicalutamida 50 mg vo.													
	Leuprolelina 22,5 mg im.													
	Paracetamol 500 mg vo.													
	Docetaxel 75 mg/m^2 iv.													
	Prednisona 5 mg vo.													
	Ác. zoledrónico 4 mg iv.													
	PSA	ng/ml	916	104,6	5,55	2,37	2,17	9,85	25,02	48,81	76,01	112,7	128	81
	Fosfatasa Alcalina	UI/l			88	95		124	150		165		126	101
	GOT	UI/l			16	16		17	15	16	14		17	16
	GPT	UI/l			19	21		30	28	27	26		22	29
	Bb total	mg/dl			0,54	0,44		0,6	0,76	0,92			0,54	0,7
	Neutrófilos	%			45,3	45,6		45,5	46,7	42,3			55,5	56,3

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica.

2. DISCUSIÓN

Ante el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastásico, el servicio de urología comienza con terapia hormonal. Se empleó bicalutamida como antiandrógeno asociado a un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH), la leuprorelina, lo que se conoce como bloqueo androgénico completo.

La terapia hormonal representa el principal tratamiento en el cáncer de próstata metastásico. Ha demostrado un control de la enfermedad en el 80% de los pacientes, aunque la mediana de supervivencia en estos pacientes es de 12 meses, sin verse aumentada con ningún tratamiento[1]. El tratamiento hormonal no cura el cáncer, solamente detiene su crecimiento y reduce su tamaño durante un tiempo aproximado de dos años. Cuando el tratamiento deja de ser efectivo, el tumor vuelve a crecer y se dice que el tumor se ha hecho hormonorresistente.

Como terapia hormonal inicial en el cáncer de próstata estadio IV disponemos de varias opciones:

- Orquiectomía bilateral sola o asociada con un antiandrógeno.

- Agonistas de LHRH, tales como leuprolida en preparaciones diarias o de depósito. La castración farmacológica consigue efectos similares a los logrados con la cirugía, en cuanto a supresión de testosterona, mejoría clínica, duración de la respuesta y supervivencia[2]. Aunque con efectos secundarios semejantes, tiene la ventaja de la reversibilidad. Es posible encontrar en algunos pacientes un agravamiento transitorio de la clínica durante la primera semana de tratamiento, debido al aumento inicial de la testosterona. La supresión de los andrógenos testiculares mediante la castración quirúrgica o farmacológica no modifica la secreción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales.

- Agonistas de LHRH en combinación con un antiandrógeno (como corresponde a nuestro caso clínico). Como antiandrógenos no esteroideos disponemos de flutamida y bicalutamida. Seleccionaremos aquel con una pauta de administración simple y cómoda, que pueda proporcionar una máxima supresión androgénica, mostrando a la vez una buena tolerancia. Bicalutamida posee una vida media larga que permite su administración una vez al día y a dosis de 50 mg al día es bien tolerado, por eso es el antiandrógeno que elige el médico de nuestro paciente.

- Estrógenos. Se utilizaron durante años como alternativa a la castración quirúrgica en el cáncer de próstata metastásico. Actualmente están en desuso por los importantes efectos cardiovasculares secundarios que producen.

En el hombre los andrógenos proceden de dos fuentes principales: los testículos y las glándulas suprarrenales. Existen pruebas de que los andrógenos de las glándulas suprarrenales son capaces de seguir estimulando el crecimiento de un tumor prostático después de la rápida disminución de los niveles de testosterona tras la castración quirúrgica o farmacológica. Los resultados de diversos estudios sugieren que la inhibición de los efectos de los andrógenos suprarrenales (mediante el empleo de un antiandrógeno), junto con la eliminación de la testosterona de origen testicular (mediante castración quirúrgica o farmacológica con análogos de LHRH), aumenta las tasas de respuesta y la duración de la supervivencia en comparación con la castración aislada.

El metaanálisis de Seindenfeld[3] de Annals of Internal Medicine concluyó que no parece existir diferencias en la supervivencia entre la orquiectomía y el empleo de los diferentes análogos de la LHRH (la elección final suele quedar a criterio

del paciente), no parecen existir diferencias entre los distintos antiandrógenos (en nuestro paciente se eligió bicalutamida en lugar de flutamida por la mayor comodidad posológica. Hay que tener en cuenta que la flutamida se administra tres veces al día, mientras que la bicalutamida en una sola dosis diaria), y la supervivencia a dos años podría ser igual al utilizar un antiandrógeno en lugar de un análogo de LHRH, aunque en monoterapia el perfil de toxicidad es mejor para el análogo.

La monoterapia con antiandrógenos, como bicalutamida, no está aprobada en el tratamiento del cáncer de próstata, debiéndose asociar a la castración quirúrgica –orquiectomía bilateral– (técnica menos preferida por los pacientes por motivos psicosociales), o farmacológica, utilizando análogos de la LHRH –leuprorelina o goserelina–. Se realizó un metaanálisis que comparaba el bloqueo androgénico completo frente a monoterapia con análogos de LHRH en terapia inicial. Los antiandrógenos estudiados fueron acetato de ciproterona, flutamida y nilutamida. Se vio un posible aumento en la supervivencia a los 5 años del 2-3% en los pacientes tratados con bloqueo completo[4]. Todavía no está claro que el bloqueo androgénico completo aporte beneficios significativos frente a la monoterapia con análogos de LHRH. Ante este pequeño beneficio se han de considerar los posibles efectos adversos, la disminución de la calidad de vida, las prioridades de los pacientes y los costes asociados de este tratamiento. Existe un ensayo multicéntrico, randomizado fase III, doble ciego, publicado en enero de 2007 en el que se compara la terapia combinada de bicalutamida a dosis de 80 mg diarios con análogos de LHRH frente a la monoterapia con agonistas de LHRH en cáncer de próstata avanzado. Demuestra una reducción de la progresión de la enfermedad aunque no se ha visto un aumento en la supervivencia[5]. Hay otros ensayos que han demostrado que el BAC produce una mejoría en las tasas de respuesta objetiva, en la supervivencia sin progresión y en la supervivencia global en comparación con la castración aislada.

La terapia hormonal temprana frente a la tardía en el cáncer de próstata metastásico ha sido evaluada en ensayos controlados randomizados. En una revisión sistemática de cuatro de esos ensayos, con 2.167 hombres, la terapia temprana se asoció a los siguientes beneficios: aumento significativo de la supervivencia a 1 y 5 años, y una pequeña pero significativa supervivencia a los 10 años.[6] La mayoría de los autores recomiendan comenzar lo antes posible. En nuestro caso, el paciente inició el tratamiento en el momento del diagnóstico (ya se trataba de un adenocarcinoma de próstata metastásico).

La utilización de análogos de LHRH se asocia a ginecomastia, disminución de la líbido, disfunción eréctil, debilidad, fatiga, sofocos, pérdida de masa muscular, cambios en la personalidad, anemia, depresión y pérdida de masa ósea con aumento del riesgo de producirse fracturas óseas.

Los efectos tóxicos de los antiandrógenos incluyen ginecomastia (que puede ser importante), fatiga, aumento de las transaminasas séricas y diarrea, siendo ésta última la causa más frecuente de interrupción del tratamiento. También incrementan el remodelado óseo y disminuyen la densidad mineral ósea, con un mayor riesgo de fractura ósea. La pérdida de densidad ósea puede detectarse a los seis o nueve meses de iniciar el tratamiento. Las fracturas osteoporóticas ocurren en el 20% de los pacientes a los 5 años de iniciado el tratamiento.

El uso de bifosfonatos puede prevenir el aumento de remodelación ósea y la pérdida de densidad que ocasiona el uso crónico de antiandrógenos[7]. El ácido zoledrónico ha demostrado una disminución en la evolución de los efectos adversos relacionados con el hueso (incluidas fracturas) en varones con cáncer de próstata metastásico. Está aprobado por la FDA en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico refractario a terapia hormonal. Sin embargo, en Europa se ha aprobado para todos

los pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas.

Respecto a la idoneidad del tratamiento llevado a cabo hasta este momento en nuestro paciente, cabe destacar varios aspectos:

En primer lugar, la opción terapéutica elegida (BAC con bicalutamida y leuprorelina) es una opción válida. Consiste en asociar un antiandrógeno con un análogo de LHRH. Aunque como hemos descrito anteriormente aún no está muy claro que el BAC aporte beneficios significativos frente a la monoterapia con análogos de LHRH.

En segundo lugar, quizá no se manejó adecuadamente el dolor. Como referimos en la exposición del caso clínico el paciente comenzó con una lumbociática que no consiguió mejorar significativamente con el uso de paracetamol. Es probable que hubiera conseguido una mejoría clínica de haber utilizado antiinflamatorios no esteroideos. Estos han demostrado ser eficaces en el tratamiento del dolor producido por metástasis óseas. De haber sido necesario se podía haber acudido a la asociación con opiáceos. Además se podían haber introducido esteroides por su acción antiinflamatoria. Los corticoides son eficaces en el tratamiento del dolor óseo y en el dolor secundario a compresión medular o radicular (como probablemente ocurría en este caso).

Por otro lado, como hemos descrito anteriormente el tratamiento hormonal se asocia a una pérdida de masa ósea con aumento del riesgo de producirse fracturas óseas. Por ello hubiera sido aconsejable haber recomendado al paciente un régimen de ejercicio moderado durante la terapia, abandonar el hábito tabáquico, así como aconsejar el empleo de calcio (a dosis de 1.000 mg/24 h) y vitamina D (a dosis de 800 UI/24 h). Respecto al empleo del ácido zoledrónico, nuestro paciente no comenzó con el tratamiento hasta una vez iniciada la quimioterapia. Podía haberse introducido más precozmente. Como apuntamos anteriormente, en nuestro medio está aprobada la indicación del ácido zoledrónico para todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico. En el paciente con metástasis óseas, los bifosfonatos han demostrado disminuir el riesgo de fracturas patológicas, al prevenir la pérdida ósea y paliar el dolor. En un estudio aleatorizado en pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente y metástasis óseas (sintomáticas o no), el tratamiento con zoledronato redujo el porcentaje de eventos óseos y el tiempo medio hasta el primer evento óseo[8].

Hasta que el paciente no inicia tratamiento quimioterápico nuestras posibilidades de intervención eran mínimas. El paciente era valorado en consultas externas. Todos los datos que hemos aportado hasta el momento del inicio de la quimioterapia han sido extraídos de su historia clínica y comentados con su médico. Hasta el momento en que se inició el tratamiento quimioterápico no pudimos comenzar con la atención farmacéutica. En la tabla 2 resumimos el plan de atención farmacéutica que deberíamos haber llevado a cabo desde que el paciente inició el tratamiento con el BAC.

Una vez que nuestro paciente deja de responder al tratamiento hormonal el servicio de oncología inicia el tratamiento quimioterápico con docetaxel a dosis de 75 mg/m^2 iv. en ciclos de 3 semanas, asociado a prednisona a dosis de 5 mg/12 h vo. y ácido zoledrónico a dosis de 4 mg iv., tratamiento que discutiremos más a fondo a continuación.

El cáncer de próstata se considera como una neoplasia quimiorresistente, en la que el índice de respuesta de los fármacos se sitúa alrededor del 15-20%. La mediana de supervivencia de los pacientes es de 30-40 semanas. No existe un tratamiento estándar de quimioterapia. Con el tratamiento quimioterápico no hay un aumento en la supervivencia, pero sí del intervalo libre de progresión y mejora de la calidad de vida.

Desafortunadamente, el tratamiento hormonal en el cáncer de próstata produce importantes respuestas pero de corta duración en la mayoría de los pacientes, siendo la duración mediana de la

respuesta de unos 18 meses. Todos los pacientes tratados con deprivación androgénica desarrollarán, tarde o temprano una resistencia al tratamiento hormonal que hará que la enfermedad progrese, bien porque el tratamiento hormonal deje de ser efectivo, bien porque exista una población de células tumorales andrógeno-independientes para las que las maniobras hormonales no sean eficaces. Dicha progresión será detectada inicialmente por la elevación del PSA, que puede adelantarse a la recurrencia clínica en meses o años. La detección precoz de una situación de enfermedad avanzada mediante la detección del PSA puede permitir la instauración temprana de medidas terapéuticas que pueden resultar beneficiosas para los pacientes. En este momento se puede instaurar el tratamiento quimioterápico con los siguientes fármacos: fosfato de estramustina, mitoxantrona, taxanos (paclitaxel y docetaxel) y platinos (fundamentalmente carboplatino asociado a estramustina o taxanos); aunque en la actualidad los únicos aprobados para el tratamiento del cáncer de próstata refractario al tratamiento hormonal son mitoxantrona, estramustina y docetaxel. Con los nuevos regímenes, concretamente los que incluyen docetaxel, se ha observado un aumento significativo de supervivencia a 20 meses. Antiguamente, los regímenes quimioterápicos usados eran de mitoxantrona más un corticoide. En 2004 se publicó el ensayo multicéntrico randomizado TAX-327[9] en el que se comparó el tratamiento con docetaxel en dos brazos (75 mg/m^2 cada 3 semanas o 30 mg/m^2 semanalmente) más prednisona a dosis de 5 mg dos veces al día frente a mitoxantrona (12 mg/m^2 cada 3 semanas) con prednisona a la misma pauta. Este ensayo se realizó sobre 1.006 hombres con cáncer de próstata metastásico hormonorresistente. La variable principal fue la supervivencia. Comparando el régimen de docetaxel cada 3 semanas más prednisona con mitoxatrona más prednisona, se obtuvo una modesta pero significativa diferencia en la supervivencia (18,9 *vs* 16,5 meses respectivamente), una mayor respuesta del PSA (45 versus 32 %) y una mejor respuesta al dolor (35 versus 22 %). El brazo de docetaxel semanalmente no aportó ninguna ventaja frente al trisemanal. A raíz de este estudio, la FDA aprobó el docetaxel en combinación con prednisona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonorresistente.

El estudio del *Southwest Ocology Group 99-16* comparó la combinación de docetaxel/estramustina con mitoxantrona/prednisona en 674 pacientes. La observación de una mayor toxicidad cardiovascular en el grupo con estramustina obligó a modificar el estudio para permitir la administración de warfarina y ácido acetilsalicílico. La media de supervivencia fue superior en el brazo de docetaxel (17,5 meses frente a 15,6 meses en mitoxantrona). La media de tiempo hasta la progresión fue de 6,3 frente 3,2 meses. Se vio una respuesta mayor de PSA con la combinación docetaxel/estramustina. La incorporación de estramustina en la pauta de docetaxel provocó un aumento de toxicidad, especialmente cardiovascular. La adición de medidas preventivas con la modificación del protocolo, no redujo la toxicidad cardiovascular[10].

De los resultados obtenidos en los últimos estudios se puede concluir que la pauta de tratamiento quimioterápico estándar en los pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente es la combinación de docetaxel (administrado cada 3 semanas) y prednisona, por demostrar mayores beneficios con menos efectos secundarios. Esta fue la opción elegida como tratamiento para nuestro paciente, elección más que correcta.

El primer ciclo de quimioterapia se le administró a los dos años de establecido el diagnóstico. El PSA de inicio fue de 128 ng/ml. La tolerancia al primer ciclo de tratamiento fue aceptable, presentando únicamente náuseas y vómitos a pesar de la administración previa de ondansetrón a dosis de 8 mg iv. No presentó trastornos hematológicos (citopenias), cardiovasculares, hepato-

biliares, ni reacciones de hipersensibilidad. Además, se consiguió mejorar moderadamente el control del dolor. Aconsejamos sustituir el ondansetrón por tropisetrón a fin de mejorar la tolerancia digestiva en el próximo ciclo de quimioterapia. El motivo por el que propusimos el cambio fue por razones de costo-efectividad, ya que habría sido necesario incrementar la dosis de ondansetrón a 16 ó 32 mg y probablemente repetir alguna dosis más (hasta una dosis máxima de 32 mg/24 h). El tropisetrón tiene la ventaja de tener una vida media mayor que el ondansetrón (8 h y 4 h respectivamente), lo cual permite su administración cada 24 h. La administración de 16-32 mg de ondansetrón supondría un gasto entre 38 y 76 €/24 h a PVP, mientras que 5 mg de tropisetrón supondría 23 € diarios a PVP, resultando por lo tanto más costo-efectivo que el ondansetrón para los pacientes que precisen 2-3 dosis diarias. Propusimos la posibilidad de asociar dexametasona por vía parenteral al tropisetrón con la finalidad de aumentar la eficacia de éste último.

En el siguiente ciclo se administraron 5 mg de tropisetrón 30 min antes de la quimioterapia, consiguiéndose una mejor tolerancia gástrica. No fue necesario asociar dexametasona.

Hasta la fecha, el paciente únicamente ha recibido dos ciclos quimioterápicos, a los que hemos podido comprobar que ha respondido correctamente con las correspondientes analíticas de control. Los valores de PSA previos a la administración del segundo ciclo disminuyeron desde valores de 128 ng/ml hasta cifras de 81,1 ng/ml. Además de la intervención en el manejo de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia, aconsejamos al paciente iniciar tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (ibuprofeno a dosis de 600 mg cada 8 h) en el intento de controlar el dolor, así como acudir a su médico de familia para seguimiento y valorar la posible introducción de un segundo o tercer escalón analgésico en caso necesario. Además, le indicamos la necesidad de asociar a su tratamiento (prednisona 5 mg cada 12 h e ibuprofeno 600 mg/8 h) un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol a dosis de 20 mg al desayuno) dado el antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento adecuado	Revisar la indicación para el cáncer de próstata metastásico de los fármacos bicalutamida y leuprorelina, así como del régimen quimioterápico con docetaxel y prednisona con ácido zoledrónico en el tratamiento cuando hay hormonorresistencia.	La bicalutamida asociada con leuprorelina tienen la indicación para realizar el bloqueo androgénico completo en el cáncer de próstata metastásico. Así mismo, el protocolo quimioterápico de docetaxel con prednisona es de elección en el cáncer de próstata hormonorresistente.
Efectividad terapia	Control de la respuesta al tratamiento: vigilar elevación de las concentraciones plasmáticas PSA y Fosfatasa alcalina. Vigilar parámetros hematológicos, cardiovasculares y hepatobiliares con la administración de la quimioterapia, así como reacciones de hipersensibilidad. Tratamiento de efectos secundarios: revisar que el paciente recibe un adecuado tratamiento a los efectos secundarios de la propia enfermedad.	Al cabo de un año el tumor se hizo hormonorresistente (con elevación de PSA), y se inicia tratamiento quimioterápico, continuando con el seguimiento analítico. No se observaron citopenias, alteraciones cardiovasculares ni hepatobiliares, ni reacciones de hipersensibilidad. Recomendaríamos tratar la lumbociática con analgésicos más potentes que el paracetamol, como los AINEs (con o sin opiáceos) y/o corticoides. No hubo posibilidades de intervención puesto que durante ese período desconocíamos al paciente.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Duración del tratamiento	Comprobar que hay un cambio de tratamiento en el momento en que se detecta hormonorresistencia, y que el paciente recibe los ciclos quimioterápicos cuando le toca.	
Síntoma no tratado	Vigilar que el paciente está recibiendo una correcta pauta analgésica para la lumbociática.	Ajuste de la pauta analgésica recomendando cambiar el paracetamol por un AINEs (con o sin opiáceos) y/o corticoides.
Dosis	Ajustar las dosis de docetaxel en caso de cambio de peso: Docetaxel 75 mg/m^2 Disminuir también en caso de neutropenia febril o reacciones cutáneas graves o neuropatía periférica, de 75 mg/m^2 a 60 mg/m^2.	Informar al prescriptor si hay algún cambio.
Insuficiencia orgánica Función renal	Seguimiento de los valores de Creatinina, enzimas hepáticos y bilirrubina, neutrófilos y fosfatasa alcalina.	Informar al prescriptor en caso de insuficiencia hepática ya que aumenta la semivida de eliminación de la bicalutamida. No administrar docetaxel si neutrófilos <1500/mm3, Bilirrubina > rango superior, y/o GOT y GPT >3,5 veces rango superior junto a fosfatasa alcalina>6 veces rango superior.
Interacciones fármacológicas	Revisar interacciones clínicamente significativas, ya que el docetaxel tiene un metabolismo oxidativo del grupo éster terbutilo mediado por el citocromo P450. En nuestro caso no tenemos interacciones.	Informar al prescriptor de aquellas interacciones de relevancia clínica.
Reacciones adversas reales o potenciales	Vigilar signos de pérdida de masa ósea asociada al tratamiento hormonal, con aumento de riesgo de fracturas óseas; vigilar si aparecen signos de alergia (rash cutáneo), alteraciones hematológicas, intolerancia digestiva a la quimioterapia.	Informar al prescriptor. Recomendar al paciente un régimen de ejercicio moderado durante la terapia, abandonar el tabaco, tomar calcio más vitamina D, a fin de disminuir el riesgo de producirse fracturas óseas debido al tratamiento hormonal que estaba tomando. No hubo posibilidades de intervención puesto que durante ese período desconocíamos al paciente. Recomendar para las náuseas que le ocasionó la quimioterapia el uso de tropisetrón por razones de costo-efectividad, y valorar la posibilidad de asociar dexametasona. Se notó mejoría significativa sin necesidad de asociar la desametasona. Comunicación de la RAM.
Administración	Informar sobre la correcta administración de docetaxel: Se recomienda administrar en 250 ml de suero fisiológico, protegido de la luz, a pasar en una hora.	Información a enfermería. Información al alta del paciente.
Adherencia al tratamiento	Informar y hacer comprender al paciente la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento quimioterápico, en las fechas previstas, haciendo hincapié en la importancia de tomarse la prednisona como parte del ciclo de quimioterapia cada 12 h.	Información al alta del paciente: Uso de AINEs para controlar el dolor de forma ambulatoria, asociado a un inhibidor de la bomba de protones dado el antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico que presenta.

Tabla 2. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Smaletz O, Scher HI, Small EJ *et al*. Normogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. J Clin Oncol. 2002; 20(19):3972-82.

2. Loblaw PA, Mendelson DS, Talcott JA *et al*. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. J Clin Oncol. 2004; 22(14):2927-41.

3. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V *et al*. Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2000; 132(7):566-77.

4. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials of Collaborative Group. Lancet. 2000; 355:1491-8.

5. Usami M, Akaza H, Arai Y *et al*. Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Prostate Cancer and Prostatic Diseases advance online publication 2 January 2007; doi: 10.1038/sj.pcan. 4500934.

6. Nair B, Wilt T, Mac Donald R *et al*. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2002; CD003506.

7. Smith MR, Eastham J, Gleason DM *et al*. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. J Urol. 2003; 169(6): 2008-12.

8. Saad F, Gleason DM, Murray R *et al*. A randomised, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastasic prostate carcinoma. J Nat Cancer Inst. 2002; 94(19):1458-68.

9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR *et al*. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351(15):1502-12.

10. Petrylak DP, Tange CM, Hussain MH *et al*. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351(15):1513-20.

Cáncer colorrectal

Elena Purón Villarreal y Aránzazu Aguinagalde Toya.
Coordinadora: Mª Ángeles García del Barrio.

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 55 años diagnosticada de cáncer colorrectal avanzado.

Sin alergias medicamentosas conocidas. No fumadora. No ingesta alcohólica. Cólico biliar; colecistectomizada. Menorragias ocasionales. Trastorno depresivo; en tratamiento crónico con paroxetina.

Padre diagnosticado de cáncer de estómago, fallecido a los 55 años. Madre diagnosticada de cáncer de mama, fallecida a los 42 años.

Tras el diagnóstico de adenocarcinoma de colon sigmoide la paciente es intervenida mediante resección segmentaria. El análisis anatomopatológico de la pieza resecada fue compatible con un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de sigma pT4, pN0, pM1 puesto que se hallaron dos implantes en la serosa peritumoral.

Posteriormente se administró quimioterapia complementaria según el esquema FOLFIRI (tabla 1). Recibió un total de 12 ciclos finalizando el tratamiento ocho meses después del diagnóstico, no detectándose en ese momento evidencia de enfermedad residual.

Esquema FOLFIRI (Douillard JY, *et al*. Lancet 2000; 355:1041-47) cada 14 días
Irinotecán 180 mg/m^2 iv. en 2 h: día 1
Leucovorín 200 mg/m^2 iv. en 2 h (al mismo tiempo que el irinotecán): días 1-2
5FU 400 mg/m^2 en bolus seguido de 600 mg/m^2 en infusión iv. 22 h: días 1-2

Tabla 1. Esquema FOLFIRI. iv.: vía intravenosa

Tras siete meses sin evidencia de progresión se detectó una masa pélvica de nueva aparición en contacto con el ovario izquierdo. Se realizó histerectomía total con salpingooforectomía bilateral. La anatomía patológica fue compatible con metástasis de un adenocarcinoma intestinal con afectación ovárica bilateral. La resección fue completa. Tras la intervención quirúrgica la paciente recibió tratamiento de quimioterapia según esquema FOLFOX (tabla 2) y radioterapia externa sobre región pélvica.

Esquema FOLFOX-4 (Rothenberg ML, *et al.* J Clin Oncol 2003; 21:2059-69) cada 14 días
Oxaliplatino 85 mg/m^2 iv. en 2 h: día 1
Leucovorín 200 mg/m^2 iv. en 2 h (al mismo tiempo que el oxaliplatino): días 1-2
5FU 400 mg/m^2 en bolus seguido de 600 mg/m^2 en infusión iv. 22 h; días 1-2

Tabla 2. Esquema FOLFOX.

Después de dos años en programa de revisiones periódicas, la paciente acude a consulta para realización de una tomografía axial computerizada (TAC) de control en la que se observa progresión de la enfermedad con afectación múltiple de nueva aparición en ambos campos pulmonares. Se recomienda iniciar una tercera línea de tratamiento de quimioterapia valorando la adición de anticuerpos monoclonales como cetuximab o bevacizumab. Concretamente se propone la administración de un esquema que combina capecitabina, irinotecán y bevacizumab (tabla 3).

Capecitabina, irinotecan, bevacizumab cada 14 días
Capecitabina 800 mg/m^2/12 h vo. durante 7 días
Irinotecán 150 mg/m^2 iv. en 90 min
Bevacizumab 5 mg/kg iv. en 90 min

Tabla 3. Combinación capecitabina, irinotecán y bevacizumab.

Al inicio del tratamiento de quimioterapia la paciente presenta ECOG de 0 y Karnofsky del 90%.

Tras la administración del 2º ciclo de quimioterapia presenta deposiciones diarreicas Grado II/III (6-7 deposiciones diarias durante 3 días) y neutropenia Grado II. La paciente se encuentra afebril y no presenta náuseas ni vómitos.

Después del 3er ciclo de quimioterapia se realiza un TAC abdomino-pélvico de control en el que no se observan cambios significativos respecto al estudio previo. Refiere excelente estado general. No náuseas ni vómitos. Afebril. Ritmo deposicional normal. No disnea. Presenta eritemas pruriginosos en cuadrantes externos de mama derecha de nueva aparición.

Al administrar el 5º ciclo, la paciente refiere presentar un cuadro de diarrea Grado III/IV que requiere la administración de loperamida e ingreso para hidratación. Asimismo presenta un cuadro de eritemas en zonas de flexión de ambas extremidades requiriendo tratamiento tópico con corticoide y antifúngico (nitrato de isoconazol y diflucortolona). Afebril. No tos ni expectoración. Presenta mucositis Grado III. Se disminuye un 20% la dosis de capecitabina e irinotecán por diarreas Grado III/IV.

La paciente presenta correcta tolerancia al 6º ciclo de tratamiento sin náuseas, vómitos ni fiebre, pero con un cuadro de diarreas (5-6 deposiciones/24 h durante 2 días) que cede con la toma de loperamida. Mejoría de los eritemas en la zona de flexión de ambas extremidades. No mucositis.

Tres meses después del inicio de la tercera línea de tratamiento, mediante un TAC toraco-abdominal, se objetiva un nuevo nódulo hepático compatible con diseminación metastásica y ningún cambio en las metástasis pulmonares respecto al anterior control realizado. También se observa un aumento significativo del antígeno carcinoembrionario (CEA). Se decide cambio de línea de quimioterapia: gemcitabina 1.000 mg/m^2, oxaliplatino 85 mg/m^2 y cetuximab 500 mg/m^2 cada 14 días.

2. DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) depende del estadio del tumor en el momento del diagnóstico.

Existen varios sistemas de clasificación del cáncer colorrectal, que son los sistemas de Dukes, Astler-Coller (MAC) y TNM. Actualmente la clasificación TNM es el sistema más extendido.

La clasificación TNM puede ser clínica o patológica. Inicialmente se establece un diagnóstico clínico (cTNM) a partir de la exploración física y exploraciones complementarias: ecografía, TAC, radiografía, colonoscopia, rectosigmoidoscopia, etc. El TNM patológico (pTNM) se determina a partir del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica resecada.

La tabla 4 recoge los criterios de clasificación TNM para el cáncer de colon y la tabla 5 las correspondencias entre las distintas clasificaciones.

T (tumor): se refiere a la extensión del tumor primario
Tx: no puede evaluarse el tumor primario
T0: ninguna evidencia de tumor primario
Tis: carcinoma in situ: intraepitelial (células tumorales en la membrana basal de la glándula) o invasión de la lámina propia (intramucosa). Sin extensión a la submucosa
T1: el tumor invade la capa submucosa
T2: el tumor invade la capa muscular
T3: el tumor invade la capa subserosa o tejidos pericólicos o perirrectales
T4: el tumor invade otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo
N (node): refleja la presencia y extensión de las metástasis en ganglios linfáticos regionales
Nx:no puede evaluarse la afectación de ganglios regionales
N0: sin afectación de ganglios regionales
N1: afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N2: metástasis de 4 ó más ganglios linfáticos regionales
M (metastasis): representa la existencia o no de metástasis a distancia
Mx:no puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
M0: sin metástasis a distancia
M1: presencia de metástasis a distancia

Tabla 4. Criterios de clasificación TNM para el cáncer de colon

DUKES	MAC	TNM	ESTADIO
-	-	TisN0 m0	0
A	A	T1N0 m0	I
B	B1	T2N0 m0	I
	B2	T3N0 m0	IIA
	B3	T4N0 m0	IIB
C	C1	T1-2N1M0	IIIA
	C2/C3	T3-4N1M0	IIIB
	C1/C2/C3	TN2M0	IIIC
-	D	TNM1	IV

Tabla 5. Correspondencias entre clasificaciones.

Aproximadamente un 30-40% de los pacientes son diagnosticados en estadio IV (metastásico).

El tratamiento del cáncer de colon avanzado pretende controlar los síntomas de la enfermedad, frenar el crecimiento tumoral y así prolongar la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes. Es un tratamiento paliativo.

La cirugía es el tratamiento de elección tras el diagnóstico en los casos en que es posible la resección quirúrgica. En determinadas ocasiones es necesario someter al paciente a quimioterapia o radioterapia previa a la cirugía con el fin de reducir la extensión tumoral y así facilitar la resección posterior.

Establecido el estadio patológico (pTNM) se decide la administración o no de quimioterapia adyuvante.

Cuando el tumor es metastásico, el tratamiento depende de la localización, el número y el tamaño de las metástasis. Una vez determinados estos aspectos se decide administrar quimioterapia, resecar las metástasis o someter al paciente a radioterapia.

El tratamiento de quimioterapia tradicional en primera línea ha sido con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorín. A partir de los años 90 se fueron introduciendo nuevos agentes quimioterápicos como oxaliplatino e irinotecán, y más recientemente otros como capecitabina, raltitrexed, bevacizumab y cetuximab. La elección de uno u otro depende de la quimioterapia anterior recibida por el paciente y del perfil de toxicidad de cada fármaco.

Las recomendaciones actuales contemplan la utilización de bevacizumab en primera línea de tratamiento en CCR metastásico.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); factor implicado en la angiogénesis. Este proceso es necesario para el crecimiento y progresión de tumores sólidos. El VEGF es expresado por muchos tipos de células tumorales.

Este nuevo fármaco ha demostrado en varios ensayos clínicos fase II y III aumentar la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la tasa de respuesta en el tratamiento del CCR, particularmente en combinación con quimioterapia, sin aumentar significativamente la toxicidad.

Los esquemas a los que se ha asociado son:
- FOLFOX o FOLFIRI.
- Capecitabina/oxaliplatino (CapOX).
- 5-FU/leucovorín.
- Bolus 5-FU/leucovorín/irinotecán.

En España está aprobado su uso en combinación con 5-FU y leucovorín o 5-FU, leucovorín e irinotecán en carcinoma de colon o recto metastásico como primera línea de tratamiento. La dosis recomendada es de 5 mg/kg cada dos semanas[1].

En la tabla 6 se muestran diferentes ensayos en los que se emplea bevacizumab en combinación con diferentes agentes antineoplásicos para CCR avanzado.

Algunas reacciones adversas frecuentemente atribuidas al bevacizumab y puestas de manifiesto en estos ensayos clínicos son hipertensión, proteinuria y sangrado. Otras toxicidades menos frecuentes pero graves son perforación gastrointestinal y episodios tromboembólicos.

El primer ciclo de quimioterapia que recibe la paciente incluye 5FU, leucovorín e irinotecán (FOLFIRI) y el segundo 5FU, leucovorín y oxaliplatino (FOLFOX). Se ha demostrado que no existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia de ambos esquemas. Tampoco se han encontrado diferencias respecto a la secuencia de empleo de uno u otro en cuanto a tasa de respuesta, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad[10]. Habitualmente se decide comenzar por uno u otro esquema dependiendo de su perfil de toxicidad, ya que es diferente.

Posteriormente la paciente recibe capecitabina/irinotecán/bevacizumab como tercera línea de tratamiento. Aunque actualmente el be-

AUTORES	DISEÑO	LÍNEA	TRATAMIENTO	N	TR (%)	THP (MESES)	SGM (MESES)
Kabbinavar (2003)[2]	Fase II	1ª	5FU/LV/Bev[a] 5FU/LV/Bev[a] 5FU/LV	35 33 36	40 24 32	9,0 7,2 5,2	21,5 16,1 13,8
Hurwitz (2004)[3]	Fase III	1ª	IFL/Bev[a] IFL/placebo	402 411	44,8* 34,8	10,6* 6,2	20,3* 15,6
Giantonio (2005)[4]	Fase III	2ª	FOLFOX-4/Bev[a] FOLFOX-4 Bev[a]	290 289 243	-	7,4* 5,5 3,5	12,5* 10,7 10,2
Kabbinavar (2005)[5]	Fase II	1ª	5FU/LV/Bev[a] 5FU/LV/placebo	104 105	26,0 15,2	9,2* 5,5	16,6 12,9
Kabbinavar (2005)[7]	Fase III	1ª	5FU/LV/Bev[a] IFL ó 5FU/LV	249 241	34,1* 24,5	8,8* 5,6	17,9* 14,6

N: nº pacientes randomizados; TR: tasa de respuesta; THP: tiempo hasta progresión; SGM: mediana de supervivencia global; 5FU: 5-fluorouracil; LV: leucovorín; Bev[a]: bevacizumab; IFL: bolus 5FU/leucovorin/irinotecan; *: estadísticamente significativo; Bev[a]: dosis de 10 mg/kg; -: no disponible

Tabla 6. Ensayos bevacizumab en combinación con agentes antineoplásicos para CCR avanzado.

vacizumab está aprobado para su empleo en primera línea, en el momento del diagnóstico no se encontraba comercializado. Con los datos actuales parecería justificado añadir bevacizumab al tratamiento de quimioterapia en primera línea dado el beneficio que ha mostrado con un perfil de toxicidad aceptable.

En lugar de administrar 5FU/LV se emplea capecitabina. Ambas opciones de tratamiento han mostrado la misma eficacia[9], y aunque el coste de la capecitabina es mayor presenta ventajas asistenciales tales como mayor conveniencia para la paciente por su administración oral, evitar asistencias prolongadas, incomodidad y complicaciones del uso de infusores continuos, etc. Exige en cambio un seguimiento más preciso de cumplimiento, sobretodo a la hora de interpretar respuestas al tratamiento.

Aunque la pauta habitual de administración de capecitabina contempla 14 días de tratamiento y posteriormente una semana de descanso, su incorporación a este esquema de administración bisemanal, junto a bevacizumab e irinotecán, condiciona una adecuación de la pauta: se administra durante 7 días y se mantiene una semana de descanso entre ciclos.

Plan de atención farmacéutica

Se revisa la premedicación asociada al tratamiento de quimioterapia.

El irinotecán presenta un riesgo moderado (30-90%) de producir emesis aguda y la capecitabina un riesgo bajo (10-30%). El bevacizumab también puede producirla pero la incidencia se considera mínima (<10%). Con el fin de prevenir la posible emesis asociada al tratamiento se premedica a la paciente con antagonistas serotonérgicos y corticoide: 1 mg de granisetrón + 12 mg de dexametasona iv. 30 min antes de la quimioterapia. Se aprovecha el efecto antiemético sinérgico de la asociación de ambos fármacos.

La emesis tardía es infrecuente en este esquema de tratamiento. Además, un óptimo control en fase aguda es un buen factor pronóstico respecto a la aparición de emesis tardía. No obstante, se prescribe *pro re nata* (PRN) 0,5 mg/kg de metoclopramida cada 6 h iv. el día del tratamiento y posteriormente vo. y dexametasona 4 mg cada 12 h vo. durante los días 2-4 tras el tratamiento.

Se aprovechan también las propiedades inmunosupresoras de la dexametasona en la

prevención de posibles reacciones alérgicas debidas al bevacizumab. La incidencia de este tipo de reacción es menor que con otros anticuerpos monoclonales (ej: cetuximab, rituximab) por lo que no se considera necesario a priori el empleo de antihistamínicos. Posteriormente se monitoriza a la paciente en el resto de ciclos de quimioterapia pero no se introduce antihistamínico como premedicación al no presentar ningún síntoma asociado a su administración.

Antes del inicio de la quimioterapia también se administra 50 mg de ranitidina iv. como protector gastrointestinal y se pauta PRN 300 mg/24 h vo. los 3 días siguientes al tratamiento por si la paciente recibiera corticoide.

Un efecto adverso bastante frecuente asociado con el irinotecán es la aparición de diarrea. Ésta puede ser aguda o tardía. Los mecanismos fisiopatológicos de ambas son distintos y por tanto su tratamiento difiere. La diarrea aguda está relacionada con un síndrome colinérgico y puede prevenirse con la administración del 0,25-1 mg subcutáneo de atropina antes del tratamiento. En este caso se administra atropina 0,5 mg subcutáneo antes del irinotecán. Para el tratamiento de la diarrea tardía se indica tomar loperamida si la paciente presentara deposiciones diarreicas: una dosis de 4 mg después de la primera deposición y posteriormente 2 mg vo. cada 2 h hasta ausencia de deposición durante al menos 12 h.

No se considera el soporte con factores estimulantes de colonias (filgastrim 5 µg/kg) debido a que la paciente no presenta en ningún ciclo toxicidad hematológica importante.

Se revisa el **tratamiento crónico** de la paciente por si pudiera haber alguna interacción con la quimioterapia. Sólo recibe paroxetina y no se encuentran interacciones relevantes. La paroxetina actúa como sustrato e inhibidor del CYP2D6.

En relación con el empleo de **bevacizumab** se confirma que el tiempo de administración inicial sea de 90 min. Como la paciente no presenta reacción a la infusión, en el siguiente ciclo se disminuye el tiempo de administración a 60 min y en los posteriores a 30 min. Se comprueba también que la administración del bevacizumab precede en el primer ciclo al resto del tratamiento para descartar una posible reacción a la infusión. En ciclos posteriores pasa a administrarse en último lugar. Otro factor considerado es que la dilución de dicho fármaco sea en suero fisiológico, puesto que en glucosa 5% es incompatible.

Como el **irinotecán** requiere ajuste posológico según pruebas de función hepática y muchos pacientes con CCR presentan alteración de las mismas, se comprueba que la paciente las tiene dentro del rango de normalidad antes de administrar el tratamiento por si hubiera que reducir la dosis del fármaco.

En el caso de la **capecitabina** está indicado disminuir dosis en pacientes con fallo renal. La paciente presenta buena función renal por lo que no es necesario una reducción de dosis.

Tras la administración de la quimioterapia se hace un seguimiento de las posibles **toxicidades** asociadas al tratamiento

Se monitoriza durante el tratamiento con bevacizumab posibles signos de sangrado, hipertensión asociada al tratamiento o fenómenos de trombosis. La función renal y las cifras de tensión arterial permanecen controladas durante el tratamiento. La hemoglobina sérica se mantiene estable.

La dermatitis que presenta la paciente podría ser una dermatitis de contacto o deberse al bevacizumab. No se reduce la dosis debido a que no es una toxicidad limitante.

El bevacizumab también puede producir como efecto adverso la aparición de disnea, pero no se da ningún episodio durante la quimioterapia.

Se decide reducir dosis de capecitabina e irinotecán por diarreas. Éstas pueden deberse a ambos citostáticos por lo que sería interesante monitorizar concentraciones plasmáticas de ambos fármacos para dilucidar cuál es el causante.

La mucositis que presenta la paciente en el quinto ciclo de quimioterapia puede ser debida a la capecitabina o al irinotecán.

Otro aspecto importante a considerar es la **información al alta.**

Se indica a la paciente cómo debe ser la administración de capecitabina: dosis, días de tratamiento, administración con alimento, etc. También se informa acerca de los posibles efectos adversos, conservación del medicamento y precauciones que debe tener en cuenta.

La paciente recibe premedicación al alta por si presentara emesis tardía (dexametasona y metoclopramida), molestias gástricas (ranitidina) o diarrea tardía (loperamida). Se le indica la pauta de administración que debería seguir.

También se considera la **valoración nutricional** como un aspecto más del cuidado integral de la paciente.

A parte de la toxicidad gastrointestinal de muchos citostáticos, el propio tumor colorrectal puede producir sintomatología gastrointestinal: obstrucción, alteración de función hepática y vesícula biliar, etc. Muchas veces es aconsejable un soporte nutricional.

Tras la administración de 5° ciclo de quimioterapia la paciente precisa nutrición artificial (parenteral) durante una semana por empeoramiento del estado general. Presenta diarrea y mucosistis intensa (Grado III) que dificulta la ingesta de alimentos sólidos. Refiere perdida de apetito y náuseas y vómitos después de las comidas. Ha perdido 5 kg de peso en el último mes.

Parámetros nutricionales: peso 69 kg, talla 157 cm, IMC 28 kg/m^2. Presenta una albúmina sérica de 2,03 g/dl y prealbúmina de 9,91 mg/dl.

Se estiman unos requerimientos energéticos basales de 2.027 kcal (Harris-Benedict) y totales de 2.635 kcal considerando un factor de estrés del 30%. Se inicia nutrición parenteral con un aporte de 1.553 kcal, que se aumenta progresivamente hasta 2.500 kcal. La paciente recibe nutrición durante 8 días, inicia tolerancia oral y tras 48 h es dada de alta.

En la tabla 7 quedan recogidos distintos aspectos evaluados a la hora de revisar el tratamiento farmacológico recibido por la paciente.

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Selección del tratamiento	Revisar la indicación de la asociación capecitabina/irinotecán/bevacizumab para el CCR metastásico.	El bevacizumab está aprobado para CCR mesastásico en combinación con 5FU/LV/irinotecán por lo que es necesaria la tramitación del uso compasivo.
Premedicación	Comprobar que la paciente recibe la premedicación adecuada al tratamiento quimioterápico prescrito y la duración de la misma. Emesis aguda: granisetrón + dexametasona. Emesis tardía: metoclopramida PRN + dexametasona. Protector gastrointestinal: ranitidina. Diarrea: atropina; loperamida PRN. Toxicidad hematológica: no necesario factor estimulante de colonias (filgastrim).	
Efectividad de la terapia	Evidencia clínica y/o radiológica de respuesta al tratamiento.	
Duración del tratamiento	Comprobar que la paciente recibe toda la premedicación pautada (administración al alta). Comprobar que la duración del tratamiento con capecitabina es de una semana.	Informar al alta de la paciente.

Tabla 7. Plan de atención farmacéutica *(continúa en la página siguiente).*

ASPECTOS A EVALUAR	ANÁLISIS	PLAN
Duplicidades terapéuticas	Comprobar la existencia de posibles duplicidades.	Informar al prescriptor
Dosis	Comprobar la correcta dosificación de citostáticos por superficie corporal o peso de la paciente. Ajustar la dosis de capecitabina para administración c/7 días por ciclo bisemanal.	
Función hepática Función renal	Revisar pruebas de función hepática (transaminasas, biblirrubina) al inicio del tratamiento y en posteriores ciclos El irinotecán requiere ajuste de dosis en fallo hepático. Revisar pruebas de función renal (creatinina, aclaración de creatinina, diuresis). La capecitabina requiere ajuste posológico en pacientes con alteración de la función renal.	Informar al prescriptor.
Interacciones farmacológicas	Revisar interacciones entre medicación concomitante, citostáticos y premedicación. No existen interacciones significativas.	Informar al prescriptor de posibles interaciones relevantes.
Reacciones adversas reales o potenciales	Confirmar la existencia o no de posibles efectos adversos. **Bevacizumab:** pruebas de coagulación, hemoglobina, hematocrito, pruebas de función renal, tensión arterial, reacción postinfusional, signos de tromboembolismo/sangrado. **Capecitabina:** hemograma, pruebas de función hepatica, INR, mucositis, síndrome mano-pie, náuseas, diarrea, signos de infección. **Irinotecán:** hemograma, pruebas de función hepática, diarrea aguda y tardía, signos de infección.	Ajustar dosis o suspender el tratamiento en función de la severidad de la reacción adversa. Se decide disminuir la dosis de capecitabina e irinotecán por la aparición de diarrea. Informar al prescriptor y comunicar la reacción adversa. Informar al alta de la paciente.
Administración	Comprobar la correcta administración de los medicamentos. Bevacizumab: tiempo de infusión inicial de 90 min y diluir en suero fisiológico (incompatibilidad en G5%).Administrar en primer lugar para descartar posibles reacciones a la infusión. Capecitabina: administrar tras las comidas.	Informar al prescriptor y a enfermería del tiempo de infusión y modo de preparación de los medicamentos parenterales. Informar al alta de la paciente.
Valoración nutricional	Pérdida de peso, IMC, pliegues cutáneos, albúmina y prealbúmina séricas.	Calcular el requerimiento energético total y diseñar un soporte nutricional adecuado a la situación diaria de la paciente. Seguir evolución para evaluación de necesidades (glucemia, triglicéridos, electrolitos, etc).

Tabla 7. Plan de atención farmacéutica *(continuación).*

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Chung KY, Saltz LB. Antibody-based therapies for colorectal cancer. Oncologist. 2005; 10(9):701-9.

2. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L *et al*. Phase II, randomiced trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003; 21:60-5.

3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W *et al*. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 350:2335-12.

4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ *et al*. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX-4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal symposium, Hollywood, Florida, 2005.

5. Kabbinavar F, Schulz J, McCleod M *et al*. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomiced phase II trail. J Clin Oncol. 2005; 23:3697-705.

6. Díez-Fernández R, Salinas P, Girón-Duch C. Revisión del tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico. Farm Hosp. 2006; 30:359-369.

7. F, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sakar S. Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2005; 23:3706-12.

8. Nacional Comprehensive Cancer Network: Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer; 2007. Available at: *www.nccn.org*.

9. Hoff PM, Ansari R, Batist G *et al*. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as fist-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomiced phase III study. J Clin Oncol. 2001; 19:2282-92.

10. Tournigand C, Andre T, Achille E *et al*. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomiced GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22:229-37.

Dolor crónico oncológico

Clara Martorell Puigserver y Elisabet Leiva Badosa.
Coordinadora: María Badía Tahull.

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

1. DESCRIPCIÓN

Se trata de una mujer de 60 años con antecedentes de *diabetes mellitus* (DM), diagnosticada de neoplasia de mama izquierda hace 8 años. Recibió tratamiento neoadyuvante con CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo) cada 21 días durante 3 ciclos tras los cuales fue sometida a intervención quirúrgica. El análisis de anatomía patológica mostró un carcinoma ductal infiltrante Grado 2 con afectación de 5/34 ganglios por lo que recibió tratamiento coadyuvante con 4 ciclos de adriamicina más radioterapia. Hace 4 años presentó recidiva metastásica ósea, pulmonar y mediastínica iniciándose tratamiento de 1ª línea con paclitaxel y trastuzumab durante 19 ciclos, continuando después con trastuzumab y letrozol. Al mes de iniciar trastuzumab + letrozol, ingresó por progresión ósea con compresión medular C5 que precisó de collarín de sujeción e inició QMT de 2ª línea con vinorelbina y trastuzumab durante 4 meses, así como ácido zoledrónico cada 3 semanas. Un mes antes del ingreso la paciente fue diagnosticada mediante RMN de una infiltración tumoral metastásica de la región lumbosacra con ocupación del canal raquídeo sacro y compromiso radicular. En estos momentos se encuentra en tratamiento con ácido zoledrónico y trastuzumab cada 3 semanas y fulvestrant mensual.

Antecedentes de tratamiento del dolor

La paciente acude a su primera visita en la unidad de cuidados paliativos hace 1 año y medio. En dicha visita refiere dolor de 2 años de evolución que está siendo tratado con morfina de liberación retardada 30 mg/12 h y gabapentina 600 mg/12 h con mal control del dolor. La evolución del tratamiento desde su primera visita hasta el ingreso actual ha sido el siguiente:

- Rotación de opioides (ROP) a metadona oral (vo.)con intolerancia a la misma (náuseas y vómitos) que impide su uso posterior.
- Aumento de la dosis de gabapentina a 600 mg/8 h.
- Cambios en la analgesia extra que incluyen la utilización de morfina vo. en comprimi-

dos y solución y fentanilo vo. en comprimidos para chupar.
- Sucesivos aumentos de la dosis de morfina de liberación retardada (desde 60 mg/24 h hasta 180 mg/24 h).
- Radioterapia (RDT) paliativa (iniciada quince días antes del ingreso) para el tratamiento de la radiculopatía lumbosacra.

Ingreso actual y evolución (35 días)

La paciente acude a Urgencias por mal control del dolor lumbosacro (EVA=8/10) con irradiación ciática bilateral de predominio derecho con componente neuropático e incidental que aumenta con la movilización. Está en tratamiento con RDT paliativa. Presenta además un cuadro de síndrome miccional y tendencia a la constipación por el uso de opioides.

Se orienta el cuadro como una radiculopatía lumbosacra decidiéndose el ingreso para control del dolor y continuación del tratamiento con RDT.

La medicación habitual de la paciente en el momento del ingreso era:
- Ibuprofeno 600 mg/8 h.
- Cloruro mórfico 20 mg/4 h vo. (con extras de 15 mg si dolor).
- Gabapentina 600 mg/8 h.
- Parafina líquida 1 sobre (7,3 g)/8 h.

Al ingreso se le mantiene la medicación habitual, excepto la substitución de parafina líquida por lactulosa 10 g/12 h, la adición de dexametasona 4 mg/8 h vo. y el cambio a cloruro mórfico 15 mg/4 h subcutáneo (sc.) (extras de 10 mg si dolor).

Durante el ingreso la evolución de la paciente es la siguiente (tabla 1):

1. Síndrome miccional por infección de orina por *E. faecalis* resuelto con amoxicilina-clavulánico.

2. Cuadros alternos de constipación y diarreas que se van tratando según el protocolo establecido en el hospital para el tratamiento del estreñimiento por opioides (lactulosa + senósidos A y B).

3. Mal control del dolor. La paciente presenta además del dolor habitual crisis de dolor en cola de caballo, que precisan sucesivos aumentos de dosis.

4. Además de la dificultad en el control del dolor la paciente va presentado síntomas de depresión del SNC, que obligan a la reducción de las dosis de opioides (dificultando más el tratamiento del dolor) y la ROP a otros opioides.

5. Aparición de un dolor abdominal de tipo cólico (tipo abdomen agudo) que manifestó progresión de la enfermedad y una enteritis sin perforación de origen multifactorial (opiáceos, plexopatía sacra, secundaria a RDT).

La paciente presenta un deterioro rápido con clínica no resuelta de oclusión intestinal e insuficiencia respiratoria severa, siendo finalmente exitus tras 35 días de ingreso hospitalario.

En la figura 1 se resumen los cambios en el tratamiento opioide durante el ingreso.

DÍAS DESDE EL INGRESO	PROBLEMA	CAUSA PROBABLE	ACTUACIÓN
Día 1	Constipación.	Efecto adverso opioides.	Lactulosa 15 g/12 h.
Día 2	Crisis de dolor en silla de montar.		↑ Morfina sc.: 20 mg/4 h + RDT.
	Ansiedad y labilidad emocional.		Amitriptilina 25 mg/24 h + alprazolam 0,25 mg/8 h.
	Constipación sin mejoría.	Efecto adverso opioides.	Lactulosa 15 g/12 h + senósidos/8 h.
Día 3	Crisis de dolor EVA 10/10.		Morfina a infusión continua sc. (ICSC): 160 mg/24 h.
Día 5	Depresión SNC.	Efecto adverso: opioides *vs* benzodiacepinas.	↓ Morfina ICSC: 140 mg/24 h.
Día 8	Continua depresión SNC.		↓ Morfina ICSC 130 mg/24 h. ↓ Alprazolam 0,25 mg 1-1-0.
	Deposiciones diarreicas.	Enteritis radica.	Stop laxantes y fin RDT.
Día 9	Desorientación.	Efecto adverso: opioides *vs* benzodiacepinas.	Stop alprazolam, haloperidol y lorazepam.
	Aparición dolor tipo cólico.	Enteritis radica *vs* plexopatía sacra *vs* efecto adverso opiáceos.	Butilescopolamina 10 mg/8 h y metamizol si dolor.
Día 25	Constipación.	Efecto adverso opioides.	Parafina líquida.
	Somnolencia.	Intoxicación por opioides.	Se suprimen algunas dosis de morfina.
Día 30	Dolor mal controlado. Crisis EVA 10/10.	Analgesia insuficiente.	ROP Morfina solución oral 40 mg/4 h a fentanilo ICSC 1.000 µg/24 h.
	Cuadro suboclusión intestinal.	Efecto secundario morfina *vs* progresión de la enfermedad.	
Día 33	Empeoramiento estado general con intensa labilidad emocional.		Inicio pauta confort: morfina ICIV, midazolam ICIV, escopolamina ICIV y levomepromazina ICIV.

Tabla 1. Problemas y resolución durante el ingreso.

Morfina sc. 15 mg/4 h (extras 10 mg).
↓
Crisis de dolor en silla de montar.
Morfina sc. 20 mg/4 h (extras 20 mg).
↓
Empeoramiento de las crisis (dolor escala EVA 10/10).
Morfina infusión continua sc. (ICSC) 160 mg (extras 25 mg sc.).
↓
Dolor controlado sin extras.
Morfina ICSC 140 mg (extras 25 mg sc.).
↓
Depresión del SNC (somnolencia, disartria, pesadez cefálica).
Morfina ICSC 130 mg (extras 25 mg sc.).
↓
Dolor controlado sin extras. Continúa somnolencia.
Morfina 25 mg/4 h sc. (extras 25 mg sc.).
↓
Continúan síntomas de depresión del SNC.
Morfina 20 mg/4 h sc. (extras 20 mg sc.).
↓
Mejor control del dolor y del estado general de la paciente.
Solución de morfina 40 mg/4 h vo. (extras 25 mg sc.).
↓
Aumento de las crisis (EVA 10/10). Precisa 2 o más extras al día.
Fentanilo ICSC 1000 µg (extras 40 µg sc.).
↓
Empeoramiento general: enteritis multifactorial, suboclusión intestinal, labilidad emocional.
Se inicia pauta confort.

Morfina ICIV 100 mg	ICIV 130 mg	ICIV 180 mg
Midazolam ICIV 10 mg →	ICIV 30 mg →	ICIV 25 mg
Escopolamina iv. sp	ICIV 2 mg	ICIV 3 mg
Levomepromazina iv. sp	sp	ICIV 25 mg
Haloperidol iv. sp	sp	

Figura 1. Evolución posológica opioides durante el ingreso.

2. DISCUSIÓN

Los Cuidados Paliativos consisten en la atención integral, individualizada y continuada de personas, y sus familias, con una enfermedad avanzada, progresiva o terminal, que tienen síntomas múltiples, multifactoriales y cambiantes, con alto impacto emocional, social y espiritual, y alta necesidad y demanda de atención. Estas necesidades deben ser atendidas de manera competente, con los objetivos de mejora del confort y la calidad de vida, definida por enfermos y familias, y de acuerdo con sus valores, preferencias, y creencias[1].

El buen control del dolor es uno de los pilares centrales de los cuidados paliativos en el paciente oncológico ya que entre el 60-80% de los pacientes con cáncer avanzado manifiestan dolor de moderado a severo, convirtiéndose en uno de los factores que más afecta su calidad de vida[1]. El dolor, en alrededor del 80% de dichos pacientes puede ser controlado, siendo la morfina el fármaco de elección en el dolor de moderado a grave[2]. La causa más frecuente de la falta de respuesta al tratamiento analgésico es la intolerancia a los efectos adversos relacionados con el opiáceo, que impide el aumento de la dosis hasta el punto de máxima analgesia. Para el tratamiento de estos pacientes se utilizan alternativas como la rotación de opioi-

des (ROP); la asociación de fármacos de diferentes grupos terapéuticos entre los que destacan algunos antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivantes indicados en el dolor neuropático; y técnicas como la radioterapia (RDT), la analgesia espinal, el bloqueo simpático, la estimulación de cordón espinal, la neurolisis y otras técnicas quirúrgicas[3].

El dolor oncológico puede ser consecuencia del tumor, de las intervenciones o tratamientos antineoplásicos, o no tener ninguna relación con el cáncer. En función de las características del dolor se clasifica en dolor visceral, dolor somático y dolor neuropático[3]. Esta paciente manifestaba dolor lumbosacro, frecuente en las metástasis del cáncer de mama. La plexopatía lumbosacra es de origen neuropático, habiendo afectación radicular en el 85% de los casos. Las lesiones de las raíces lumbares y sacras afectan a toda la extremidad siguiendo la distribución de las raíces afectadas y produciendo alteraciones motoras y sensitivas. En este caso el dolor se manifestaba con irradiación ciática bilateral y en forma de crisis en silla de montar, como consecuencia de lesiones de la cola de caballo (L4-S5)[4].

La intensidad del dolor puede medirse con diferentes escalas. Generalmente, se utiliza la escala analógica visual (EVA), que consiste en una línea de 10 cm de longitud donde el paciente marcará el punto en el que se encuentra el dolor: 0 indica no tener dolor y 10, tener el peor dolor imaginable[4]. Otras escalas son la escala numérica verbal o el *µgill Pain Questionnaire*.

El tratamiento del dolor oncológico se basa en tratar la causa del dolor, en una instauración precoz para evitar el sufrimiento del paciente y en la selección entre las diferentes alternativas (farmacológicas y no farmacológicas) para conseguir el control más adecuado del dolor.

Una de las alternativas utilizadas en el dolor por metástasis óseas es la radioterapia antiálgica paliativa. En nuestro caso, se programa a la paciente para RDT paliativa como consecuencia de la progresión de la enfermedad que infiltra la región lumbosacra.

El tratamiento farmacológico del dolor oncológico se basa en la escala analgésica de la OMS[5], en la cual se van asociando fármacos de potencia progresivamente mayor. En primer lugar, se prescriben analgésicos del primer escalón (aspirina), para pasar progresivamente al segundo (codeína o dihidrocodeína), en caso de que el paciente no mejore. Si el dolor persiste, se pasará a opioides potentes (morfina), pudiéndose combinar con los del primer escalón. Cada uno de los escalones está indicado cuando el dolor, moderado o severo, no logra controlarse con las dosis del escalón anterior (tabla 2). Otro aspecto importante es la selección de la vía de administración que mejor se adapte a las necesidades del paciente.

		Opioides potentes
	Opioides débiles	
No opioides		Morfina Fentanilo Metadona
AINEs/paracetamol +/- coanalgésico	Codeína Tramadol Dihidrocodeína	Oxicodona Buprenorfina +/- coanalgésico

Tabla 2. Escala analgésica de la OMS.

Cuando la paciente acude a la primera visita a la unidad de cuidados paliativos presenta un grado de dolor avanzado, que se trata con morfina asociada a gabapentina para el dolor neuropático (tercer escalón). Durante los 17 meses de evolución hasta el ingreso, debido al mal control del dolor, se intenta rotar a metadona vía oral a dosis equipotentes, pero la paciente manifiesta intolerancia gastrointestinal al fármaco y se decide volver a tratar con morfina vía oral con sucesivos aumentos de dosis. La metadona puede producir alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento) en un 10-25%. En estos casos, se recomienda reducir a 1/3 la dosis

diaria y repartir cada 12 h[6]. La paciente sufre náuseas y vómitos y se decide parar el tratamiento, en lugar de intentar una reducción de dosis, descartando la metadona como una alternativa del tratamiento antiálgico.

Debido a la dificultad de controlar el dolor, se decide ingresar a la paciente (EVA 8/10, al ingreso). Ésta requiere cada vez más dosis de morfina sc., por lo que se van aumentando las dosis totales diarias del orden de un 33% en función de los episodios de dolor diarios o las dosis extras requeridas, tal como indican las guías clínicas[6].

El ajuste posológico de morfina para el control de dolor se ve limitado por los efectos secundarios. La morfina no tiene un techo terapéutico, excepto por la aparición de efectos adversos, que deben de analizarse detenidamente. La constipación se manifiesta en un 10-25% de los casos y puede tratarse con laxantes, limitando relativamente el ajuste de dosis[7]. En este caso, la persistencia de constipación es tratada con diferentes laxantes desde lactulosa + senósidos hasta parafina líquida.

No obstante, existen otros efectos de alarma de toxicidad opioide como consecuencia de la depresión del SNC. La paciente manifiesta somnolencia persistente y desorientación, que obliga a reducir la dosis de morfina. A la vez, se reduce la dosis hasta parar el tratamiento con alprazolam puesto que la afectación del SNC podría estar potenciada por la administración concomitante de benzodiacepinas.

Como consecuencia del mejor control del dolor y del buen estado general de la paciente, se pasa de vía subcutánea a vía oral a dosis equipotentes (tabla 3)[6]. Sin embargo, vuelven a aparecer las crisis (EVA 10/10), por lo que se decide rotar a fentanilo en infusión continua a dosis equipotentes (10 mg morfina: 100 µg fentanilo).

Aunque no se comprende bien la base científica de la variabilidad entre individuos con respecto a la respuesta opiácea, el cambio a un opiáceo alternativo (ROP) suele disminuir la toxicidad y aumentar el alivio del dolor[8]. No existe una evidencia sólida para la práctica del cambio de opiáceos. A pesar de ello, el cambio de opiáceo puede ser, para los pacientes con dolor crónico oncológico, la única alternativa para mejorar el alivio de dolor y reducir la toxicidad del opiáceo.

OPIOIDE	EQUIPOTENCIA
Morfina sc., im., iv.	3 mg morfina vo.: 1 mg morfina parenteral
Oxicodona vo.	1,5 – 2 mg morfina vo.: 1 mg oxicodona
Metadona vo.	30-90 mg/24 h morfina → 4:1 90-300 mg/24 h → 8:1 >300 mg/24 h → 12:1
Metadona sc.	ROP morfina a metadona vo. Metadona vo., sc. = 2:1
Metadona iv.	ROP morfina a metadona vo. Metadona vo., iv. = 3:1
Fentanilo transdérmico, sc., iv.	10 mg morfina iv. = 100 µg fentanilo
Buprenorfina transdérmica	1,5 - 2 mg morfina vo. = 1 µg/h buprenorfina

Tabla 3. Equipotencia analgésica entre opioides.

En este caso se prescribe fentanilo basándose en una posible menor producción de estreñimiento que la morfina y a que podría ser el opioide de elección en pacientes con alteración del tránsito intestinal u oclusión intestinal[6]. No obstante, se trata de un opioide altamente lipófilo que podría producir depresión respiratoria. La paciente había desarrollado un cuadro de suboclusión intestinal de origen multifactorial, en el que participaban los opioides, la plexopatía lumbosacra y una posible enteritis radica.

Finalmente, el deterioro del estado general de la paciente lleva a la instauración de la pauta de confort que incluye morfina, clorhidrato de escopolamina (para el tratamiento de los estertores), midazolam (para conseguir un estado de sedación que aumente el confort del paciente) y levomepromazina (para el tratamiento de la agitación).

La atención farmacéutica en el paciente con dolor crónico oncológico es compleja como la propia patología. La actuación debe ir dirigida a:

- La validación de la posología tanto en los sucesivos cambios de dosis como en las ROP, para asegurar la equipotencia de las dosis.
- La monitorización de los efectos adversos y su correcto tratamiento.
- La identificación de posibles interacciones para evitar tanto la potenciación de los efectos adversos como la disminución de la efectividad del tratamiento.

A la vez, la dificultad del acceso venoso en pacientes con tratamientos de larga duración hace necesaria la utilización de vías alternativas (sc.) y mezclas de fármacos con escasez de datos sobre compatibilidad/estabilidad.

El dolor crónico oncológico puede tener componentes agudos, intermitentes o continuos. A pesar de que el dolor es crónico, pueden existir episodios agudos como consecuencia de la progresión de la enfermedad. La afectación del sistema nervioso periférico, la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía son factores que pueden contribuir a la sensación de dolor. La consciencia por parte del paciente de que el dolor es un proceso crónico puede provocar ansiedad, depresión e insomnio, y estos sentimientos destructivos pueden acentuar la percepción del dolor. Por ello es necesario un abordaje multidimensional del paciente que incluyen aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de cuidados paliativos 2002. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Disponible en: *www.secpal.com*.

2. Zech DFJ, Grond S, Lynch J *et al*. Validation of the World Health Organisation Guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. Pain. 1995; 63(1):65-76.

3. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? Cancer Control. 2000; 7(2):149-56.

4. Silva M, Aldámiz-Echevarría B, Lamelo F *et al*. Manejo del dolor oncológico. Guías clínicas. 2006; 6(34):1-8.

5. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser, 804: World Health Organ; Geneva, Switzerland, 1990, pp.1-75.

6. Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A. Manual: Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y Terminal. ICO formación. Madrid: Aran Ediciones; 2004.

7. Catálogo de especialidades farmacéuticas 2006. *www.portalfarma.com*

8. Quigley C. Cambio de opiáceo para mejorar el alivio del dolor y la tolerancia del fármaco. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: *http://www.update-software.com.*

Melanoma metastásico

Marta Aparicio Cueva y Raúl Prats Ortega.
Coordinadora: Amparo Burgos San José.

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

1. DESCRIPCIÓN

Mujer de 65 años de edad. Peso: 97 kg; talla: 162 cm y superficie corporal: 2 m^2.

Diagnosticada de melanoma maligno Grado II-III de Clark y 1,3 cm de reslow hace 20 años, que se interviene quirúrgicamente con posterior tratamiento con timoestimulina durante un año.

A los 2 años presenta recidiva local de melanoma en dermis e hipodermis y adenopatía inguinal. Se interviene quirúrgicamente para limpiar la zona y se administra dacarbacina e interferón con respuesta completa.

Después de 2 años aparece una nueva lesión a nivel dérmico. Se practica una biopsia escisional completa, sin enfermedad residual. Se decide no realizar tratamiento post-quirúrgico sistémico y mantener seguimiento periódico.

Pasados 2 años aparece una nueva lesión en área pretibial de 3 mm, en la que se le practica una resección quirúrgica completa.

A los 7 meses se le realiza un TAC (Tomografia axial computerizada) en el que se observa un nódulo de partes blandas infraclavicular sin lesiones viscerales y se procede a su resección quirúrgica. En el estudio anatomo-patológico se evidencia infiltración dermo-epidérmica por melanoma maligno. En post-operatorio se evidenció nódulo supraclavicular derecho, que es reintervenido. Ante situación clínica descrita, localización, secuencia de recidivas, intervalo libre de recaída y tratamientos administrados se decide iniciar 3 meses después de la intervención un nuevo tratamiento inmunoterápico adyuvante con interferón 20 millones UI/m^2/24 h, 5 días por semana durante 4 semanas, vía intravenosa (iv.) infusión durante 20 minutos en 100 ml de ClNa 0,9%. En los dos meses de tratamiento presentó mala tolerancia física y subjetiva al tratamiento, desarrollando: astenia Grado 3, anemia Grado 1, fiebre Grado 2, mialgias Grado 1, mucositis Grado 3, dificultad respiratoria junto depresión anímica. Tras la interrupción del tratamiento durante un mes, mostró progresiva recuperación con normal situación funcional (PS 0-1) y con persistencia de molestia dolorosa en región inguinal. Se decide iniciar tratamiento con interferón subcutáneo (sc.) a bajas dosis por intolerancia.

A los 2 meses de iniciar interferón sc. se le practica: hemicolectomía derecha con anasto-

mosis íleo-cólico latero-lateral por adenocarcinoma de ciego T3N2M0. Se suspende tratamiento con interferon y se administra quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo 400 mg/m^2 + folínico 20 mg/m^2 durante 5 días, un total de 6 ciclos.

Después de 5 meses tras el término del tratamiento adyuvante, se realiza resección biopsial escisional de una lesión en cuero cabelludo, con diagnostico histológico de melanoma maligno y adenopatía reactiva y se realiza un TAC, en el que se objetivan lesiones ocupantes de espacio hepáticas, con confirmación mediante punción hepática eco-dirigida. Considerando la situación clínica se propone tratamiento sistémico con dacarbacina 900 mg/m^2 por ciclo como agente único. Se administran un total de 6 ciclos.

Enfermedad actual

A los diez meses de haber finalizado el tratamiento con dacarbazina, acude a Urgencias por crisis comicial, unas semanas antes había notado breves episodios autolimitados de parestesias peribucales, dificultad para articular palabras y desviación de la comisura bocal. El episodio que motiva el ingreso fue acompañado de pérdida de conciencia de unos minutos de duración y mordedura de lengua seguido de cefalea, sin movimientos tónico-clónicos ni relajación de esfínteres.

En el TAC cerebral se visualiza imagen hiperdensa y captante de contraste en el área de los ganglios basales derechos con edema perilesional.

En RMN se encuentran lesiones supratentoriales.

Se diagnostica melanoma metastásico cerebral y se administra dosis de carga de fenitoína 1.000 mg iv. (10 mg/kg/dosis) y se extrae una muestra de sangre a las 8 h de la administración de fenitoína, para determinar concentraciones plasmáticas y decidir pauta de mantenimiento. La concentración plasmática es de 12 µ/ml, presenta función hepática y renal normal y con una albúmina plasmática normal, por lo tanto, se inicia tratamiento con fenitoína 100 mg/8 h vía oral (vo.) y dexametasona 4 mg/8 h iv. y se administra radioterapia durante una semana con buena tolerancia.

Ante situación clínica descrita (control sintomatológico, mantenimiento de la remisión hepática y melanoma). Teniendo en cuenta los tratamientos previos acumulados y los efectos adversos de los mismos se decide plantearle a la paciente iniciar quimioterapia con fotemustina, medicamento indicado en melanoma metastásico de localización en SNC (sistema nervioso central). Se le explica la eficacia y toxicidad de fotemustina, especialmente la hematológica (trombopenia y leucopenia), las náuseas, los vómitos y elevaciones transitorias pero reversibles de parámetros hepáticos. La paciente accede a iniciar tratamiento con fotemustina.

Fotemustina no es un medicamento incluido en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital. Mientras se realizan las gestiones para obtener el tratamiento se le solicita analítica al paciente, donde se mantiene hemograma normal y función hepática y renal normal.

Se comprueba que hacía más de 4 semanas que no había recibido tratamiento quimioterápico y que las plaquetas y los granulocitos estaban por encima de 100 10^3/ µl y 2 10^3/ µl respectivamente.

Se realiza la siguiente programación del tratamiento:

Inducción con fotemustina (100 mg/m^2/semana): 200 mg semana iv. durante 3 semanas.

Mantenimiento con fotemustina (100 mg/m^2 cada 21 días): 200 mg iv.

Profilaxis de emesis:

– Previo a administración de quimioterapia: granisetron 1 mg iv. + dexametasona 12 mg iv. + aprepitant 125 mg vo.

– A partir del segundo día:
  - dexametasona 8 mg vo.: días 2 - 4
  - aprepitant 80 mg vo.: día 2 y 3.

Profilaxis de la neutropenia

Filgrastim 170 µg/24 h sc. (7días).

La carmustina produce una disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No hemos encontrado bibliografía que refleje esta interacción con fotemustina. Por lo tanto, se solicitará monitorización pre y postadministración de fotemustina. Se solicitará analítica previa a cada administración de fotemustina.

La fotemustina no esta incluida en la Guía de manejo de la extravasación de nuestro hospital y como no se había utilizado antes, se advierte al personal de enfermería que en caso de extravasación, lavar abundantemente la vena con solución glucosada al 5% (4ml/min), inmovilizar el miembro y dejar enfriar con una bolsa de hielo para evitar la difusión de la solución de perfusión.

La administración de la primera dosis de fotemustina (día 1) trascurre sin incidencias y 4 h después de la administración de fotemustina se determinan las concentraciones plasmáticas de fenitoína, que se mantienen dentro del intervalo terapéutico (10-20 µg/ml).

A los seis días (día 6) de la administración de la primera dosis, la paciente presentó un fractura patológica tibial izquierda, que tras la valoración de Cirugía Ortopédica y Traumatológica se consideró subsidiaria de colocación de fijación externa, que se lleva a cabo a las 48 h del diagnóstico.

Debido a la intervención se retrasa una semana la administración de la segunda dosis de fotemustina (día 15) y la tercera dosis de fotemustina (200 mg, la superficie corporal sigue siendo 2 m^2) se administra el día 21, la paciente presentaba alteraciones hematológicas (tabla 2) que no requieren de ajuste posológico de fotemustina.

A las tres semanas de la administración (día 42) de la tercera dosis de fotemustina, la paciente acude a revisión y se observa celulitis en la herida quirúrgica (infección Grado 3), así como alteraciones hematológicas (tabla 2). Dada la neutropenia que presenta el paciente se decide su ingreso. El tratamiento se detalla en la tabla 1.

MEDICAMENTO	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES
Enoxaparina	Profilaxis TVP	40 mg/24 h sc.	Dosificación por peso magro
Filgastrim	Tratamiento neutropenia	300 µg/24 h sc.	
Fluoxetina	Depresión	40 mg/24 h vo.	
Hierro2+	Anemia ferropénica	105 mg/12 h vo.	Aumento de dosis por persistencia de anemia
Meropenem	Neutropenia/celulitis	1 g/8 h iv.	
Metamizol	Dolor/ fiebre	2 g/6 h iv.	
Midazolam	Insomnio	2,5 mg/24h sc.	Condicionado a insomnio
Morfina	Dolor	5 mg/4 h sc.	Condicionado a presencia de dolor
Paracetamol	Fiebre/ dolor	1g/6 h iv.	

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica. TVP: Trombosis venosa profunda

Se envían muestras del exudado de la herida quirúrgica a bacteriología, siendo el resultado de los cultivos negativo. La paciente evoluciona favorablemente durante los quince días de ingreso y es dada de alta (día 57), la analítica se detalla en la tabla 3.

REACCIÓN ADVERSA	INICIO DE SÍNTOMAS	DATOS ANALÍTICOS	TRATAMIENTO	RESOLUCIÓN
Dolor cólico abdominal	Día 3		– Butilescopolamina 10 mg/4-6 h vo. – Metamizol 575 mg/6 h vo.	Sí
Diarrea	Día 4		Dieta astringente	Sí
Anemia grado 1	Día 15	– Eritrocitos 3,90 106/µl (4,2-5,4) – Hb 9,90 g/dl (11,5-16,0) Ver evolución en tabla 3	Fe^{2+}: 105mg/24 h vo.	No
Neutropenia grado 3	Día 42	Neutrófilos 0,8 103/µl (1,5-7)	– Filgastrim 300 µg/24 h sc. – Meropenem 1g/8 h iv.	Sí
Infección grado 3	Día 42	Celulitis en herida quirúrgica		Sí

Tabla 2. Toxicidad del tratamiento con fotemustina. Entre paréntesis se detallan los límites de normalidad de cada uno de los parámetros.

A las 6 semanas de la tercera dosis de fotemustina (día 63) se realiza un TAC, objetivandose ligera disminución de la imagen hiperdensa y captante de contraste en el área de los ganglios basales derechos sin edema perilesional y en la RMN se encuentran lesiones supratentoriales. Por lo tanto se decide iniciar tratamiento de mantenimiento la semana siguiente previa analítica de control (tabla 3).

	DÍA 15	DÍA 21	DÍA 42	DÍA 57	DÍA 63
Eritrocitos 106/µl (4,2-5,4)	3,90	3,77	3,32	3,71	3,4
Hb g/dl (11,5-16,0)	9,9	9,6	9,10	10,10	9,6
Hematocrito % (38-47)	32,5	31,5	29	32,5	29,9
HCM pg (27-31)	25,4	25,5	N	N	N
CHCM: g/dl (32-36)	30,5	30,5	31,4	31,1	N
Ancho de distribución eritrocitaria (11-16)	18,4	19,8	25,6	24,8	22,6
Hierro µg/l (30-160)	29	-	-	-	28
Saturación de hierro (22-46)	8,66	-	-	-	7,2
Neutrófilos 103/µl (1,5-7)	N	N	0,8	1,04	N
Leucocitos 103/µl (4,5-11)	N	3,89	1,68	2,44	N

Tabla 3. Evolución analítica durante el tratamiento con fotemustina. Hb: hemoglobina, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, N: Normal. Entre paréntesis se detallan los límites de normalidad para los parámetros analíticos.

El resto de datos analíticos (incluidos función hepática y renal) que no se detallan en la exposición del caso se mantuvieron dentro de los rangos de normalidad.

2. DISCUSIÓN

El lugar más frecuente en el que los humanos desarrollan cáncer es en la piel. En conjunto, el melanoma es la quinta neoplasia maligna más frecuente en hombres y la sexta más frecuente en mujeres.

Entre el 82 y el 85% de los pacientes con melanoma presentan inicialmente enfermedad localizada en estadio I o II; el 10-13% presenta enfermedad regional en estadio III y el restante 2-5% muestra enfermedad con metástasis distante en estadio IV.

El estadio IV incluye a todo paciente con metástasis a distancia. El pronóstico depende en gran medida del emplazamiento y del número total de metástasis. La piel y los ganglios son localizaciones principales y obvias de metástasis, mientras que los pulmones, el hígado, el cerebro, los huesos y el tracto gastrointestinal se consideran localizaciones secundarias.[4]

Las metástasis cerebrales de melanoma son el tercer sitio de frecuencia de metástasis después del tejido subcutáneo y ganglios linfáticos[4,9].

Tratamiento del melanoma metastásico

El tratamiento del melanoma metastásico en estadio IV sigue siendo motivo de polémica, sin un estándar de atención bien definido. Para tratar a pacientes con enfermedad diseminada se usa la quimioterapia sistémica, la inmunoterapia, la bioquimioterapia y la participación de ensayos clínicos de investigación. Los regímenes combinados no son recomendables en pacientes mayores de 65 años, con quimioterapia previa, con función hepática y renal alterada y con metástasis en el sistema nervioso central, ya que presentarán mayores efectos adversos[4].

Resección[2]

Aunque los estudios de resección quirúrgica sola, en enfermedad avanzada pueden conseguir supervivencias totales a los 5 años de incluso el 25%, estos resultados a menudo son sesgados porque incluyen a pacientes con metástasis aisladas. La supervivencia media en pacientes con enfermedad en estadio IV y metástasis a distancia sigue estando en 6-10 meses, sobreviviendo 5 años menos del 5%.

Radioterapia

No hay consenso sobre el papel de la radiación en el melanoma. La resistencia a la radiación es frecuente y a menudo da lugar al uso de dosis muy fraccionadas. Se puede plantear la radioterapia adyuvante si la enfermedad está extendida más allá de los ganglios, con lesiones en cabeza y cuello, con lesiones con escisión incompleta o afectación de múltiples ganglios linfáticos. Se puede plantear la radiación paliativa para pacientes con enfermedad metastásica más extensa.

Tratamiento farmacológico

Las opciones de tratamiento para el melanoma con metástasis amplia siguen siendo insatisfactorias, con una mediana de supervivencia de tan sólo el 1-2% a los 5 años. La opción de tratamiento utilizada indica la evolución prevista de los pacientes, mientras que el alcance y la agresividad de la enfermedad predicen mejor la supervivencia. La quimioterapia y la inmunoterapia citotóxicas, usadas solas o en combinación, son las principales opciones de tratamiento sistémico para pacientes con metástasis.

Quimioterapia sistémica con un único fármaco

Los fármacos citotóxicos activos tradicionales, usados como quimioterapia de un solo fármaco para el melanoma, obtienen diversos porcentajes de respuesta (como mucho el 10-25%). Las diversas clases de fármacos quimioterapéuticos probadas para tratar el melanoma metastásico comprenden la dacarbazina, las nitrosoureas, los taxanos, los fármacos con platino y los alcaloides de la vinca. Se han estudiado y usado clínicamente todos estos fármacos con diferentes resultados. En general, las respuestas a estos fármacos tienen duración breve, rara vez de más de varios meses y consiguen menos del 5% de respuestas completas. Los pacientes que más se benefician están asintomáticos y tienen metástasis de menor volumen en la piel, los ganglios linfáticos y los pulmones[9].

Dacarbazina

El fármaco más activo. Produce porcentajes de respuesta globales de 10-20 % y remisiones completas en hasta el 5% de los pacientes. Se logran remisiones a largo plazo en cerca del 25% de quienes obtienen respuestas completa pero se espera que menos del 2% de los pacientes sobreviva 6 años.[9]

La dacarbazina es un análogo imidazólico de la purina carboxamida que actúa como alquilante probablemente para inhibir la síntesis de DNA. Los principales efectos adversos de la dacarbazina suelen limitarse a náuseas y vómitos, combinados con anorexia, observada en 90% de los pacientes tratados después de la dosis inicial. La emesis suele iniciarse unas 2-6 h después de la administración y puede durar hasta 24 h. El alto potencial emetógeno de la dacarbazina suele disminuir con cada dosis posterior, pero se recomienda pretratar con un antagonista del receptor de tipo 5-HT3 más aprepitant más un corticosteroide para prevenir la emesis aguda. La emesis retardada debe tratarse con aprepitant oral y dexametasona. La supresión de la médula ósea suele ser leve y tratable, al igual que el cansancio y la alopecia.

Las pautas de tratamiento suelen diferenciarse según el número de días de tratamiento. Los tres regímenes estándar de dosificación de dacarbazina son:

– 850-1000 mg/m^2 iv. solo el día 1
– 200-250 mg/m^2 iv días 1-5
– 4,5 mg/kg/24 h iv. días 1-10

Todos tienen una repetición de 21-28 días. Ningún estudio ha demostrado más repuesta con una de las pautas de dacarbazina como único fármaco, pero el régimen de 1 día permite un enfoque más sencillo para tratar a los pacientes sin ingreso. Resulta preferible por razones de coste y comodidad, sobre todo porque los antieméticos más eficaces permiten a los pacientes tolerar la naturaleza muy emética de grandes dosis únicas de dacarbazina.

Modo de preparación: Reconstituir el vial con agua para inyección hasta obtener una concentración de 10 mg/ml. La solución así preparada puede diluirse de nuevo en 125-250 ml de CLNa 0,9% o glucosa 5%. Administrar en 15-30 minutos, protegiendo la infusión de la luz.

Debido a su elevada toxicidad gastrointestinal, algunos clínicos recomiendan no tomar líquidos o alimento 4-6 h antes del tratamiento.

Dado que la dacarbazina es muy irritante y puede causar daño en tejidos, deberían tomarse precauciones frente a la extravasación. Si se produce dolor venoso en el punto de inyección iv. rápida, debería procederse a la dilución y administrarse más lentamente. También puede resultar útil aplicar hielo al punto de inyección.

Temozolomida

Aprobado para neoplasias malignas del sistema nervioso central. Se está estudiando para tratar el melanoma metastásico. Es un profármaco de la dacarbazina por vo., con una biodisponibilidad del 100%, derivado de la imido-

tetrazina que a pH fisiológico se convierte espontáneamente en 3-metilo-(triazen-1-ilo) imidazol-4-carboxamida, el metabolito activo de la dacarbazina. El 30% de la concentración sérica atraviesa la barrera hematoencefálica.

Los primeros estudios demostraron una respuesta del 21%, con duración de cinco meses.[9]

Presenta un perfil de efectos adversos parecidos a dacarbazina. El farmacéutico deberá recomendar precauciones antieméticas similares para dacarbazina.

Se está investigando con temozolamida para identificar las nuevas pautas y combinaciones de dosificación, especialmente en pacientes con melanoma metastásico que puedan tener complicaciones en el SNC. Ensayos clínicos con temozolamida en combinación con talidomida, con o sin radiación de todo cerebro han demostrado sinergia en pacientes tratados con melanoma en estadio IV con metástasis en el sistema nervioso central. [3]

Al no tener la indicación autorizada para melanoma metastásico en SNC en España, es necesaria la solicitud de uso compasivo.

En esta paciente no estaría indicado porque ha recibido tratamiento con dacarbazina previo al diagnóstico de la metástasis en SNC.

Nitrosureas

La fotemustina es una cloroetilnitrosourea de efecto alquilante y carbamoilante, con un espectro de actividad antitumoral muy amplio. Su fórmula química incluye un bioisoéster de la alanina (aminoácido-1 etilfosfónico) con el fin de facilitar la penetración celular y el paso de la barrera hematoencefálica (elevada liposolubilidad). Como resultado de su efecto alquilante y carbamoilante, ejerce una actividad citostática sobre el ciclo celular induciendo la acumulación de células en la fase G2M. [5]

No tiene ninguna actividad inhibitoria de la glutation reductasa hepática, pulmonar o renal. Los estudios de inmunotoxicidad demostraron escasa actividad celular NK.

Eficacia: El estudio en fase II de Jacquillat *et al.* puso de manifiesto la eficacia de fotemustina en el tratamiento del melanoma maligno. La respuesta global depende de la localización de las metástasis con una respuesta global del 25% para las cerebrales (n =153). En este mismo estudio se objetiva una mejora significativa de la supervivencia (mediana de supervivencia =82 semanas; $p<0,001$)[3,5].

Presenta toxicidad hematológica retardada: leucopenia Grado III-IV (46%) y trombopenia III-IV (40%), cuyo nadir tiene lugar 5 a 6 semanas y 4 a 5 semanas respectivamente tras la primera administración. La leucopenia puede ir acompañada de riesgo de sepsis. La hematotoxicidad puede ser aumentada en caso de quimioterapia anterior y/o de asociación a medicamentos susceptibles de inducir una toxicidad hematopoyética.

– Se pueden observar:

– Náuseas y vómitos moderados en las 2 h que siguen a la inyección (46,7%).

Elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de las transaminasas, fosfatasas alcalinas y bilirrubina (29,5%).

No produce: alopecia, astenia, toxicidad renal y toxicidad neurológica.

Dosis usual: 100 mg/m^2.

En monoquimioterapia simple el tratamiento comprende:

– Inducción: tres administraciones consecutivas con una semana de intervalo, seguidas de un reposo terapéutico de 4 a 5 semanas.

– Mantenimiento: una administración cada 3 semanas.

Normas para la correcta administración: Para preparar la solución para perfusión, reconstituir el vial (fotemustina 208 mg) con la ampolla de 4 ml de solución alcohólica estéril; retirar la do-

sis y diluir en 250 a 400 ml de solución glucosada isotónica al 5% para la administración en perfusión iv. de 1 h.

La solución reconstituida debe prepararse inmediatamente antes de su administración. En caso necesario, se puede conservar durante 8 h por debajo de 25 °C protegida de la luz o durante 72 h en frigorífico.

La solución diluida en glucosa al 5%, con una concentración entre 0,5 y 2 mg/ml, puede conservarse durante 8 horas por debajo de 25 °C protegida de la luz o durante 72 h en frigorífico. A mayores concentraciones (entre 2 y 4 mg/ml), el tiempo límite para el uso de la solución es 4 h por debajo de 25 °C protegida de la luz.

Observación: En caso de vertido de la solución de fotemustina, neutralizar con 20 ml de solución descontaminante (solución de hidróxido sódico 1N en alcohol: alcohol etílico 95% v/v o alcohol desnaturalizado) por gramo de fotemustina. La solución descontaminante es cáustica, evitar el contacto con la piel.

Precauciones:

- Se recomienda no administrar a pacientes que hayan recibido quimioterapia en las 4 semanas anteriores (ó 6 semanas en caso de tratamiento anterior con nitrosourea).

- Se realizarán frecuentes recuentos sanguíneos (en particular antes de cada nueva administración) y las dosis se ajustarán en función del estado hematológico:

Plaquetas/ mm³	Granulocitos /mm³	% de dosis inicial a administrar
>100.000	>2.000	100
100.000-80.000	2.000-1.500	75
	1.500-1.000	50
<80.000	<1.000	posponer el tratamiento

- Se recomienda efectuar un control de los parámetros biológicos y hepáticos después de cada ciclo de quimioterapia.

- En caso de extravasación, lavar abundantemente la vena con solución glucosada al 5% (4 ml/min), inmovilizar el miembro y dejar enfriar con una bolsa de hielo para evitar la difusión de la solución de percusión.

- La administración de fármacos como el metronidazol pueden precipitar reacciones de tipo disulfiram, por lo que debe interrumpirse 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con fotemustina.

El farmacéutico deberá instruir al personal de enfermería para evaluar signos de irritación en el punto de infusión e informar a los pacientes sobre la posible irritación de las venas y síntomas a comunicar.

Profilaxis y tratamiento de los efectos adversos

Nauseas y vómitos[7]

Profilaxis de nauseas/vómitos post-quimioterapia de alto riesgo emetógeno:

- Previo a administración de quimioterapia: granisetron (2 mg oral o 1 mg iv) + dexametasona 12mg vo + aprepitant 125 mg vo

- A partir del segundo día:
  - dexametasona 8 mg vo.: días 2-4
  - aprepitant 80 mg vo.: día 2 y 3

Dado el alto poder emetógeno de fotemustina fue necesario administrar tratamiento profiláctico de gran actividad, con el cual la paciente no presentó nauseas ni vómitos.

Neutropenia[8]

Recomendaciones de profilaxis primaria

Profilaxis primaria se deberá realizar en tratamientos que produzcan neutropenia en más del 20% de pacientes, según ASCO. Por lo tanto se deberá administrar en pacientes con tratamiento con fotemustina y taxanos.

Por otra parte los pacientes oncológicos con afectación de la médula ósea, subsidiarios de quimioterapia no mielosupresora, pero con factores de riesgo que predisponen al desarrollo de neutropenia febril, pueden beneficiarse del tratamiento con factores estimuladores de colonias. Entre estos factores de riesgo se encuentra:

- Pacientes de más de 65 años.
- Estado general o nutricional deteriorado.
- Administración de quimioterapia combinada.
- Neutropenia secundaria a la enfermedad.
- Elevada intensidad de dosis en quimioterapia previa o antecedentes de neutropenia febril en tratamientos con intensidad de dosis similar.
- Situaciones clínicas de elevado riesgo de infección.
- La presencia de cáncer avanzado con estado de funcionalidad ECOG <2.
- Disminución de funcionalidad inmunológica.
- Presencia de heridas abiertas o la infección activa.
- Fotemustina produce neutropenia en el 47% de los pacientes, por lo tanto es necesario planificar una profilaxis primaria en este paciente, a parte de los factores de riesgo: edad, estado avanzado del tumor,…

Recomendaciones para la profilaxis secundaria

La profilaxis secundaria con factores estimulantes de colonia está recomendado para pacientes que hayan presentado complicaciones neutropénicas en un ciclo previo de quimioterapia (que no hayan recibido profilaxis previa), en los cuales la dosis reducida pueden comprometer supervivencia libre de enfermedad o total o el resultado del tratamiento. En muchas situaciones clínicas, la reducción de dosis o retraso puede ser una alternativa razonable.

Recomendaciones de uso de factores estimulantes de colonia para el tratamiento de la neutropenia

- Terapia en pacientes con neutropenia afebril: los factores estimulantes de colonias no se deberían usar rutinariamente para los pacientes con neutropenia sin fiebre.
- Terapia en pacientes con neutropenia y fiebre: los factores estimulantes de colonias no deberían ser usados como tratamiento adyuvante con terapia antibiótica para pacientes con fiebre y neutropenia. Sin embargo, deberían considerarse en pacientes con fiebre y neutropenia que tengan un elevado riesgo de complicaciones asociados a la infección o que tengan factores pronósticos que sean predictivos de respuesta clínica deficiente. Las características de alto riesgo incluyen:
  - Más de 10 días de evolución.
  - Neutropenia profunda (<0,1 10^3/µl).
  - Edad > 65 años.
  - Enfermedad primaria no controlada.
  - Neumonía.

- Hipotensión y disfunción multiorgánica (síndrome sepsis).
- Infección fúngica invasiva.
- Estar hospitalizado en el momento del desarrollo de fiebre.

La paciente presentaba cifras de neutrofilos <0,1 10^3/µl y enfermedad primaria no controlada, por esto se decidió iniciar filgastrim durante el ingreso.

Recomendaciones para el inicio, duración, dosificación y administración de los factores estimulantes de colonias.

Los factores estimulantes de colonias deberían ser dados a las 24 a 72 horas de la administración de quimioterapia mielotóxica. Los factores estimulantes son continuados hasta conseguir recuentos absolutos de al menos de 2-3 10^3/µl.

En adultos, la recomendación de dosis de factores estimulantes de colonias es 5 µg/kg/24 h para filgrastim sc.

Posibles complicaciones si progresión de la enfermedad y su tratamiento

Compresión medular[10]

El síndrome de compresión medular requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento rápido ya que un retraso en el diagnóstico o un tratamiento diferido conducirían a un deterioro neurológico severo, con aparición de paresias irreversibles y alteraciones esfinterianas.

La complicación aparece en aproximadamente un 5% de los pacientes con cáncer.

Aunque los resultados del tratamiento no son muy alentadores, el pronóstico funcional depende en gran medida de la situación neurológica previa al inicio del tratamiento.

Principales síntomas: dolor (95%); debilidad muscular (70%); alteraciones sensitivas (51%) y disfunción autonómica (50%).

El diagnóstico se realiza mediante una evaluación clínica apoyado con radiografía simple de tórax y resonancia magnética.

El objetivo del tratamiento es descomprimir la médula con la preservación o restauración de la función neurológica, aliviar el dolor, controlar el tumor a nivel espinal y mantener la estabilidad de la columna.

El primer paso consiste en la administración de corticoides: dexametasona, bolo de 16 mg y a continuación 4 mg/6 h iv.

La cirugía seguida de radioterapia está indicada en:

– Inestabilidad de la columna.

– Radioterapia previa sobre segmento afecto.

– Empeoramiento clínico durante la radioterapia.

– Compresión cervical alta.

– Rápida evolución clínica.

La radioterapia de forma aislada consigue mejoría en un 30% de casos. Ha de emplearse siempre tras la cirugía, salvo que la médula haya sido previamente irradiada. La radiación como tratamiento único está indicado en compresiones a varios niveles, deambulación posible y *performance status* bajo.

Hipercalcemia tumoral[10]

Los valores de la normalidad del calcio total en suero son 8,4-10,2 mg/dl. El 40% está unido a proteínas, un 10% se une a fosfato y citrato y el 50% restante se presenta en forma de calcio iónico, cuyas variaciones son las que determinan finalmente las alteraciones clínicas. Por todo ello hay que ajustar los niveles de calcio total a la concentración de albúmina, mediante la fórmula:

$$CA_{corregido(mg/dl)} = CA_{medio\ (mg/dl)} - (albúmina_{(g/dl)} + 4)$$

La severidad de la clínica no depende sólo del grado de elevación del calcio, sino de la rapidez con que se eleva.

Síntomas más frecuentes: debilidad, fatiga, letargia, estreñimiento, náuseas y poliuria.

Hay que tener en cuenta que la hipercalcemia se asocia a enfermedad neoplásica avanzada, y que la decisión en el tratamiento se debe tomar siempre teniendo en cuenta la situación concreta de cada paciente.

– Medidas generales:
  a) La dieta pobre en calcio no es eficaz.
  b) Evitar inmovilización.
  c) Evitar fármacos que alteren la eliminación del calcio (tiazidas y AINEs).

– Tratamiento médico:
  a) Hidratación y diuréticos.
  b) Bifosfonatos: son el tratamiento de elección. Interfieren la actividad osteoclástica, disminuyendo así la reabsorción ósea del calcio. Se suele usar iv. por su baja biodisponibildad vo.
    - Zoledronato 4 mg iv., necesita ajuste en pacientes con insuficiencia renal.

Sindrome de la vena cava superior[10]

El síndrome de la vena cava superior es la manifestación clínica de la interrupción del flujo sanguíneo a través de la vena cava superior.

La disnea es el síntoma más frecuente (63%). Otros síntomas: opresión cefálica, edema facial, tos, edemas en brazos, dolor crónico,…

Para la realización del diagnóstico se requiere:

– Identificación clínico-radiológica: presencia de masa en mediastino con ensanchamiento del mediastino superior y derrame pleural.
– TAC: Aporta información sobre la afectación de estructuras vecinas, que pudieran requerir una intervención urgente para disminuir la presión.

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas y tratar de curar el proceso maligno.

El tratamiento del síndrome de vena cava superior se decidirá en función del trastorno histológico y el avance del proceso primario ya que su pronóstico esta relacionado de la enfermedad subyacente.

La angioplastia transluminal percutána utilizando técnicas de balón y/o inserción de stents autoexpandibles se ha utilizado con éxito en casos de obstrucción completa o parcial. Además la mayoría de los autores recomiendan asociar trombolisis con uroquinasa o streptoquinasa.

Medidas generales:
– Reposo en cama con cabeza alzada
– Oxigenoterapia
– Diuréticos
– Corticoides

Crisis convulsivas

La progresión de la enfermedad en pacientes con metástasis en sistema nervioso central puede venir acompañada de crisis epiléticas asociadas a lesiones ocupantes de espacio o edemas perilesionales. Generalmente el tratamiento consiste en:

Dexametasona 4mg/6 h iv. durante una semana y descender paulatinamente dosis hasta supender.

Fenitoína 10-15mg/kg/dosis de carga, seguida de pauta de mantenimiento de 6-9 mg/kg/día repartido en 3 dosis. Monitorizar concentraciones plasmáticas.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Eigentler TK, Carola UM, Radny P *et al.* Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systemic review of 41 randomised clinical trials. Lancet Oncol. 2003; 4:748-52.

2. Pawlik TM, Sondak VK. Malignant melanoma: current state of primary and adyuvant treatment. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 45:245-64.

3. Tarhini AA, Agarwala SS. Management of brain metastatic in patients with melanoma. Curr Opin in Oncol. 2004; 16:161-6.

4. Tsao H, Atkins MB, Sober Aj. Managment of cutaneous melanoma. N Engl J Med. 2004; 351:998-1012.

5. Danson S, Lorigan P. Improving outcomes in advanced malignant melanoma: update on systematic therapy. Drugs. 2005; 65(6):733-43.

6. Queirolo P, Acquati M, Kirkwood J. Update: current managment issues in malignant melanoma. Melanoma research. 2005; 15:319-324.

7. Kris MG, Hesket PJ, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology Guidelines for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J Clin Oncol. 2006; 18(24):2932-47.

8. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH *et al.* 2006 Update of recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. J. Clin Oncol. 2006; 19(24):1-19.

9. León E, Aguilar JL, Figueroa J *et. al.* Manejo del melanoma metastásico. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología. 2005; 4(2).

10. Stevenson J, Abedernethy AP, Millar C *et al.* Managing comorbidities in patients at the end of life. BMJ. 2004; 329:909-912.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Eigentler TK, Carola UM, Radny P *et al.* Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systemic review of 41 randomised clinical trials. Lancet Oncol. 2003; 4:748-52.

2. Pawlik TM, Sondak VK. Malignant melanoma: current state of primary and adyuvant treatment. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 45:245-64.

3. Tarhini AA, Agarwala SS. Management of brain metastatic in patients with melanoma. Curr Opin in Oncol. 2004; 16:161-6.

4. Tsao H, Atkins MB, Sober Aj. Managment of cutaneous melanoma. N Engl J Med. 2004; 351:998-1012.

5. Danson S, Lorigan P. Improving outcomes in advanced malignant melanoma: update on systematic therapy. Drugs. 2005; 65(6):733-43.

6. Queirolo P, Acquati M, Kirkwood J. Update: current managment issues in malignant melanoma. Melanoma research. 2005; 15:319-324.

7. Kris MG, Hesket PJ, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology Guidelines for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J Clin Oncol. 2006; 18(24):2932-47.

8. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH *et al.* 2006 Update of recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. J. Clin Oncol. 2006; 19(24):1-19.

9. León E, Aguilar JL, Figueroa J *et. al.* Manejo del melanoma metastásico. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología. 2005; 4(2).

10. Stevenson J, Abedernethy AP, Millar C *et al.* Managing comorbidities in patients at the end of life. BMJ. 2004; 329:909-912.

B-72310

Con la colaboración de:

Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria