



OTROS

61.º Congreso de la SEFH. Los cinco mejores casos clínicos**61th Congress of the SEFH. Top five clinical cases****Ciclodextrina intratecal en el tratamiento de la enfermedad de Niemann Pick tipo C**

María Roch Santed¹, María Josep Cabañas Poy², Carme Cañete Ramírez², Aurora Fernández Polo², Mireia Del Toro Riera³ y Susana Clemente Bautista²

¹Hospital Universitari de la Vall D'Hebrón, Barcelona. ²Farmacia Hospital Universitari de la Vall D'Hebrón, Barcelona. ³Neurología Pediátrica. Hospital Universitari de la Vall D'Hebrón, Barcelona. España.

Introducción

La enfermedad de Niemann Pick tipo C (NPDC) es una enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica recesiva cuya sintomatología principal consiste en esplenomegalia y deterioro neurológico.

Puede presentarse desde el periodo perinatal hasta la edad adulta. Se clasifica en: forma infantil severa (inicio a edad < 2 años), forma infantil tardía (inicio a la edad de 3-5 años), forma juvenil (inicio a la edad de 5-16 años) o forma adulta (inicio a edades > 16 años)¹.

Engloba dos genotipos relacionados con mutaciones en el gen NPC1 (95%) y en el gen NPC2 (5%)¹. La alteración de estos dos genes conlleva una acumulación de colesterol no-esterificado y glicolípidos en el sistema lisosomal.

El 85% de los pacientes con NPDC presentan hepatoesplenomegalia y alteraciones neurológicas (ataxia,

disfagia, deterioro cognitivo, parálisis supranuclear de la mirada vertical, trastorno psiquiátrico, epilepsia...). El pronóstico es variable, siendo la forma más grave la que se presenta en los dos primeros años de vida.

Para poder evaluar la severidad de la enfermedad, monitorizar su progresión y comprobar el efecto del tratamiento recibido, existen diferentes escalas de incapacidad. Una de las más usadas en NPDC se muestra en la Figura 1.

Actualmente no existe ningún tratamiento capaz de detener o revertir el curso de la NPDC. La terapia se basa en el tratamiento sintomático y en la administración del fármaco miglustat, que es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa, por lo que inhibe la síntesis de glicolípidos. Además reduce la acumulación de gangliósidos GM2 y GM3, glucosilceramida y lactosilceramida.

Dos de los órganos más afectados en la NPDC1 son el hígado y el cerebro. En las células hepáticas predomina una acumulación de colesterol libre, esfingomielina, fosfolípidos y glicolípidos, mientras que en las cerebrales, además, se acumulan glucosilceramidas, lactosilceramidas y gangliósidos. Esto explicaría el hecho de que el miglustat haya mostrado una reducción de la progresión neurológica de la enfermedad en determinados casos, pero que no se haya mostrado igual de eficaz para la sintomatología colestásica y sistémica.

Datos recientes de estudios en modelos animales² y la utilización puntual en humanos³⁻⁵ sugieren que la hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) puede minimizar los daños neurológicos en la NPDC.

La HPBCD fue designada como medicamento huérfano en 2010 por la FDA y, en 2013, por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el tratamiento de la NPDC.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

1. Deambulación	Puntuación	4. Lenguaje	Puntuación
Torpeza	1	Adquisiciones retardadas	1
Marcha atáxica autónoma	2	Disartria moderada (comprensible)	2
Deambulación asistida al aire libre	3	Disartria grave (solo comprensible por algunos miembros de la familia)	3
Deambulación asistida en el interior	4	Comunicación no verbal	4
En silla de ruedas	5	Ausencia de comunicación	5
2. Manipulación	Puntuación	5. Deglución	Puntuación
Temblor	1	Masticación anormal	1
Disimetría/distonia leve (permite la manipulación autónoma)	2	Disfagia ocasional	2
Disimetría/distonia moderada (requiere ayuda en varias tareas, pero es capaz de alimentarse por sí mismo)	3	Disfagia diaria	3
Disimetría/distonia grave (requiere asistencia en todas las actividades)	4	Alimentación por SNG o PEG	4
3. Convulsiones	Puntuación	6. Movimientos oculares	Puntuación
Convulsiones ocasionales	1	Seguimiento ocular lento	1
Convulsiones con fármacos antiepilépticos	2	Oftalmoplejía vertical	2
Convulsiones resistentes a fármacos antiepilépticos	3	Oftalmoplejía completa	3

Figura 1. Escala de incapacidad modificada por Pineda et al., en 2010, extendida de la original desarrollada por Iturriaga et al., en 2006. <http://www.niemann-pick-c.com/HCP/Management/Monitoring-progression-of-Niemann-Pick-type-C-disease> (traducida).

Las ciclodextrinas son compuestos macrocíclicos de unidades de glucosa unidas por enlaces α -D-(1,4), altamente solubles en agua, que forman una cavidad interna apolar que permite la inclusión de moléculas hidrófobas.

El mecanismo de acción que hace que la ciclodextrina pueda ser una buena opción para el tratamiento de la NPDC se basa en su capacidad para disminuir la acumulación de colesterol de la célula. Sin embargo, las ciclodextrinas no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no se lograría tratar la enfermedad desde el punto de vista neurológico. Esta limitación hace que se plantee la administración de la HPBCD por vía intratecal (IT).

Descripción del caso

Paciente que ingresa por primera vez en nuestro hospital a los 12 meses de edad para estudio de hepatoesplenomegalia y trombocitopenia.

En la exploración, además de la hepatoesplenomegalia, se observa una ligera afectación del oído interno bilateral y retraso en las adquisiciones (no gatea, no se desplaza, no se mantiene en pie, comprensión deficiente...), por lo que se remite a neurología para descartar una posible metabolopatía.

Ante el hallazgo de hepatoesplenomegalia y afectación neurológica se orienta como una posible enfermedad de depósito y se realiza una RMN craneal que muestra signos de discreta atrofia cerebral, con acusado adelgazamiento difuso del cuerpo caloso y lesión de la sustancia blanca periventricular paratrilateral bilateral (Fig. 2). Estos hallazgos se han descrito en la enfermedad de NPDC.

Para proseguir con la confirmación diagnóstica se realiza el test de Filipina en cultivo de fibroblastos que resulta positivo a los 19 meses de edad. En este momento la escala de incapacidad es de 11.

A los 22 meses de edad inicia tratamiento con miglustat en su hospital de referencia y 5 meses después (ante la falta de respuesta), se decide añadir al tratamiento HPBCD (IT) en nuestro centro (escala de incapacidad de 14).

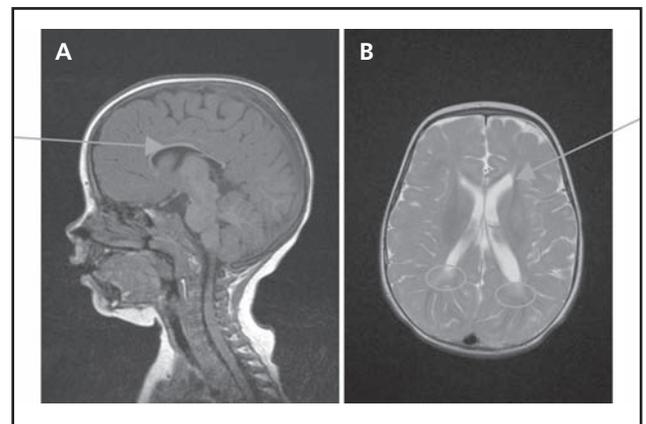


Figura 2. MRI a los 18 meses de edad.

A. Imagen de línea media sagital ponderada en T1. La imagen muestra una discreta atrofia cerebral, con acusado adelgazamiento difuso del cuerpo caloso (flecha).

B. Imagen de la línea media axial ponderada en T2. Ventriculomegalia (flecha) y lesión de la sustancia blanca periventricular paratrilateral bilateral (círculos).

Se le administran un total de 43 inyecciones intratecales de HPBCD. La dosis inicial es de 175 mg y se aumenta gradualmente durante los primeros 6 meses hasta llegar a los 325 mg, dosis que se mantiene hasta finalizar el tratamiento. Las dosis se administran cada 15 días en el hospital de día polivalente pediátrico de nuestro centro.

A los 7 meses del inicio del tratamiento con miglustat se suspende este por pérdida de peso acusada y cuadros de diarreas. No obstante, se vuelve a reintroducir al cabo de 3 meses.

La sintomatología de la paciente mejora con la administración de las primeras dosis de HPBCD (mayor contacto visual, mejora de la motricidad). En los primeros 12 meses de tratamiento se objetiva un ligero estancamiento en la progresión de la enfermedad. En todo este tiempo, la escala de incapacidad solo ha aumentado 1 punto (escala de incapacidad de 15). Sin embargo, a partir de esta fecha la paciente presenta un deterioro progresivo (aparición de crisis epilépticas no controladas que requieren cambios en el régimen antiepiléptico de la paciente, empeoramiento de la motricidad, disfagia), lo cual indica que el tratamiento no es eficaz.

La resonancia magnética a la edad de 30 meses muestra la progresión de la atrofia cerebral, más prominente en el lóbulo occipital (Fig. 3). Un año y 8 meses después de haber iniciado el tratamiento, la HPBCD IT se suspende, presentando una escala de incapacidad de 18.

Antes de cada administración de HPBCD IT se retiró el mismo volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) que de medicamento a administrar (3 ml) y este LCR se analizó. Los parámetros bioquímicos del LCR (proteínas) se mantuvieron estables y en ningún caso se detectó agente infeccioso. Nuestra paciente no manifestó ningún efecto adverso relacionado con su administración.

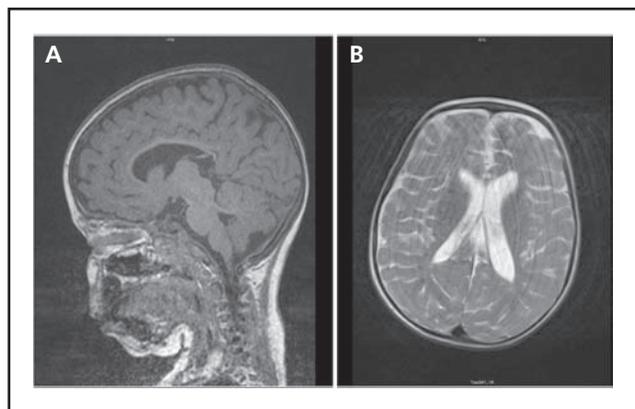


Figura 3. MRI a los 30 meses de edad.

A. Imagen de línea media sagital ponderada en T1.

B. Imagen de la línea media axial ponderada en T2.

Las Figuras 2A y 2B muestran la progresión de la atrofia cerebral, que es más prominente en el lóbulo occipital.

Discusión y aportación farmacéutica

Desde el Servicio de Farmacia, junto con el Servicio de Neurología, en búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, ante el fallo de la terapéutica con miglustat, se buscó bibliografía en cuanto a la eficacia, seguridad y disponibilidad de la HPBCD administrada por vía intratecal. En base a los casos clínicos publicados³⁻⁵, se decidió iniciar el tratamiento con HPBCD IT.

La Dirección del Hospital aprobó la utilización de HPBCD intratecal (previa elaboración de un informe clínico y discusión del comité que evalúa la utilización de fármacos bajo indicaciones no autorizadas). Por otro lado, los tutores del paciente firmaron el consentimiento informado.

La fórmula IT se preparó a partir de viales de 100 ml de Trappsol Cyclo®, de una concentración de HPBCD de 250 mg/ml (CTD Holdings, Inc. – CTDH; USA). Para su adquisición se solicitó su importación a través de la Agencia Española del Medicamento (Gestión de medicamentos en situaciones especiales), previa aprobación del tratamiento por la Dirección del Hospital, junto con la confirmación de suministro por parte del laboratorio distribuidor en Europa (Medical Need Europe AB).

Un hecho diferencial respecto a los casos previos de administración de HPBCD por vía IT en nuestro país, en los que la HPBCD se había importado en forma de materia prima, es que actualmente Medical Need distribuye la HPBCD en solución (viales), presentación que usamos en nuestro caso. De esta forma se garantiza la esterilidad y apirogenicidad del producto inicial.

La elaboración se realizó en el Servicio de Farmacia en cabina de flujo laminar horizontal (ISO clase 5), trabajando en condiciones asépticas y garantizando una preparación estéril y libre de pirógenos.

En función de la dosis prescrita se diluyó el volumen necesario de Trappsol Cyclo (previa filtración por filtro de 0,22 mcm) con solución salina fisiológica (SSF 0,9%) hasta llegar a un volumen final de 3 ml.

Se determinó el pH y la osmolalidad de Trappsol Cyclo (250 mg/ml), de la preparación inicial (175 mg/3 ml) y de la preparación final (325 mg/3ml). Los valores de pH obtenidos fueron de 6,6, 5,7 y 5,8 y los de osmolalidad de 312, 284 y 286 mOsm/kg, respectivamente, por lo que pudimos considerar que todas las preparaciones poseían un pH que no difería significativamente del pH del LCR (7.32) y que eran isoosmóticas con el LCR (292-297 mOsm/kg). Por otro lado, Trappsol Cyclo no contiene excipientes ni conservantes, por lo que descartamos que alguno de sus componentes fuese neurotóxico. Estas dos consideraciones fueron determinantes para poder considerar viable la administración del preparado por vía IT.

A la preparación de HPBCD por vía IT se le asignó una estabilidad de 8 horas a temperatura ambiente y protegida de la luz, para garantizar así su esterilidad.

La HPBCD ha sido utilizada en varios pacientes afectados de NPDC en los que se han conseguido mejoras neurológicas, especialmente en las formas juveniles o tardías. La primera vez que se utilizó por vía IT en humanos fue en el 2009, en el caso de dos gemelas estadounidenses de 7 años, a raíz del cual se pidió el uso compasivo a la FDA. Desde entonces se han publicado 3 casos más, el de una niña de 2 años³, otra de 6 años⁴ y un niño de 12 años⁵.

En nuestro caso, durante el primer año de tratamiento con HPBCD IT se retrasa ligeramente la progresión de la enfermedad. No obstante, pasado este tiempo sí que se objetiva un empeoramiento clínico de la paciente, lo cual sugiere una falta de efectividad en las formas severas de NPDC.

La administración de la HPBCD IT ha demostrado ser segura en nuestra paciente, al igual que en los casos clínicos descritos en la literatura. El único efecto adverso descrito en fuentes bibliográficas que probablemente pueda estar relacionado con la administración IT de HPBCD es la pérdida de audición⁵. Dicho efecto adverso no fue descrito en nuestra paciente.

La dosis y el intervalo de administración ideal se desconocen. La dosificación de la cual se ha partido se basa en estudios animales² y en otros casos clínicos publicados, en los que el intervalo de dosis oscilaba desde

175 mg de HPBCD iniciales hasta dosis de 450 mg, administrándose generalmente cada 15 días.

Recientemente se han iniciado dos ensayos clínicos de HPBCD IT en Estados Unidos en los que se podrá establecer la posología y demostrar si la sintomatología de estos pacientes mejora o si el fármaco es capaz de retrasar o minimizar los síntomas de la enfermedad.

Referencias

1. Itturiaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM, et al. Niemann-Pick C disease in Spain: Clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci* 2006;249:106.
2. Ottinger EA, Kao ML, Carrillo-Carrasco N, Yanjanin N, Shankar RK, Janssen M, et al. Collaborative development of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin for the treatment of Niemann-Pick type C1 disease. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(3):330-9.
3. Cruz-Pardos S, García-Poza P, Sánchez-García FJ. Treatment with cyclodextrin for Niemann Pick disease. *Farm Hosp*. 2013 May-Jun;37(3):271-2.
4. Muneaki Matsuo, Koki Shraishi, Koki wada, Yoichi Ishitsuka, Hirohito Doi, Miyuki Maeda et al. Effects of intracerebroventricular administration of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin in a patient with Niemann-Pick type C disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 12/2014; 1:391-400.
5. Maarup TJ, Chen AH, Porter FD, Farhat NY, Ory DS, Sidhu R, Jiang X, Dickson PI. Intrathecal 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in a single patient with Niemann-Pick C1. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1-2):75-9.

Nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados para el manejo urgente de una descompensación grave de la enfermedad del jarabe de arce

Sara Blanco Dorado¹, Anxo Fernández Ferreiro², José María Giráldez Montero², Cristina González-Anleo López², Miguel González Barcia² y María Jesús Lamas Díaz²

¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. ²Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, A Coruña. España.

Introducción

La enfermedad del jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD) es una acidopatía caracterizada por un marcado aumento de la concentración de leucina, isoleucina y valina en todos los fluidos corporales. Estos aminoácidos pertenecen al grupo de aminoácidos de cadena ramificada (*blanched chain aminoacids*, BCAA), que cons-

tituyen el 40 % de los requerimientos de aminoácidos esenciales en los mamíferos. En la enfermedad del jarabe de arce hay una deficiencia en la actividad del complejo multienzimático deshidrogenasa de localización mitocondrial (*blanched chain keto acid dehydrogenase*, BCKD), encargado del segundo paso catabólico en la degradación de los aminoácidos ramificados. Como consecuencia de este déficit se produce la acumulación de dichos aminoácidos y sus correspondientes α-cetoácidos (Fig. 1).

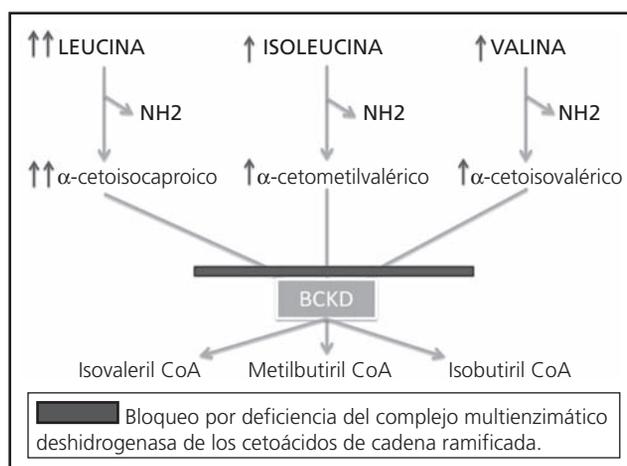


Figura 1. Vías metabólicas de los aminoácidos ramificados.

La enfermedad del jarabe de arce se hereda de forma autosómica recesiva, con una incidencia de 1/185.000 recién nacidos. Existen diversas mutaciones implicadas, originando distintos subtipos de MSUD (Tabla 1). La complejidad del metabolismo de los BCAA, así como su heterogeneidad genética, explican la diversidad en la expresión clínica y bioquímica de esta enfermedad, caracterizada de forma general por la acumulación de los BCAA y sus BCKA. Así mismo, el bloqueo en el metabolismo del BCKA de la isoleucina permite la formación por racemización no enzimática de la aloisoleucina, encontrada sistemáticamente en los pacientes afectados de MSUD. La leucina y su correspondiente cetoadido, el ácido α -cetoadisocaproico, son los metabolitos más tóxicos y su acumulación se asocia principalmente a neurotoxicidad¹.

Las descompensaciones agudas son el principal problema de la enfermedad, considerándose verdaderas emergencias médicas, dada su elevada mortalidad. Con frecuencia se desencadenan como consecuencia de una sobrecarga metabólica por enfermedad febril. Los primeros signos pueden ser un sutil letargo o ataxia; sin embargo, en muchas ocasiones estos pueden resultar difíciles de valorar, siendo las principales complicaciones la encefalopatía y el edema cerebral. Ante una situación de descompensación, los tres principales objetivos terapéuticos son:

1. Conseguir una rápida normalización de los niveles de BCAA y, en especial, de la leucina, por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico.
2. Inhibir el catabolismo proteico y potenciar el anabolismo, proporcionando una elevada ingesta calórica.
3. Asegurar que se mantiene el equilibrio entre leucina, isoleucina y valina mediante la administración de suplementos de isoleucina y valina.

Para conseguir una rápida reducción de los niveles de leucina en sangre, este aminoácido debe ser excluido

inmediatamente de la dieta y debe favorecerse su incorporación en la síntesis endógena de proteínas. Para ello se emplean preparados exentos de BCAA. Sin embargo, estos únicamente se pueden administrar por vía oral o vía enteral a través de sonda. Por ello, en los pacientes con intolerancia gástrica, la administración tanto de los preparados libres de BCAA como de los suplementos de valina e isoleucina resulta un verdadero problema terapéutico. Las técnicas dialíticas han resultado eficaces para eliminar el exceso de leucina de la sangre periférica y, por tanto, para evitar sus efectos tóxicos. Sin embargo, estas técnicas se asocian con mayor número de complicaciones y riesgos, incluyendo infecciones.

Una alternativa novedosa en el tratamiento de las descompensaciones agudas de la enfermedad del jarabe de arce es el empleo de nutrición parenteral elaborada a partir de una mezcla de aminoácidos libres de BCAA. En la Tabla 2 se resumen otras estrategias terapéuticas complementarias empleadas habitualmente en el manejo agudo de la enfermedad del jarabe de arce².

A continuación se presenta un caso de un paciente pediátrico con la enfermedad del jarabe de arce de presentación clásica, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por una descompensación metabólica grave, que presentó intolerancia gástrica y fue tratado con nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados.

Presentación del caso

Se trata de un paciente de 2 años y 3 meses de edad que fue diagnosticado de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce mediante cribado metabólico neonatal. A los 7 días de vida ingresó en el Servicio de Neonatología por este motivo, detectándose unos niveles de

Tabla 1. Clasificación clínica de la MSUD según severidad, inicio de síntomas y perfil bioquímico. BCAA: aminoácidos de cadena ramificada. BCKA: cetoadisocaproico de cadena ramificada

Forma	Inicio	Presentación	Bioquímica
Clásica	Neonatal	Rechazo alimentación Letargia, hipotonía Convulsiones Cetoacidosis	BCAA, BCKA +++ aloisoleucina
Intermedia	6 meses-7 años	Desmedro Retraso psicomotor Ataxia Convulsiones	BCAA, BCKA +++ aloisoleucina
Intermitente	Lactante-adulto	Crecimiento normal Desarrollo psicomotor normal Infección: ataxia, convulsiones, cetoacidosis	Normal entre episodios En crisis: similar el fenotipo clásico
Respondedora a tiamina	Lactante	Similar a fenotipo intermedio	BCAA, BCKA +++ Normalización del perfil bioquímico con la administración de tiamina
Deficiencia E3	Lactante	Inicio similar a forma "intermedia" Progresivo y rápido deterioro neurológico Acidosis láctica	BCAA, BCKA +++

Tabla 2. Otras estrategias terapéuticas en el manejo agudo

Estrategia	Descripción
Prevención de infecciones y tratamiento del dolor	Antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos
Administración de antieméticos	Ondansetron 0,15 mg/kg
Prevención del edema cerebral	Na ⁺ a dosis de 6 mEq/kg/día Furosemida a dosis de 0,5-1 mg/kg/6 h Suero salino hipertónico para mantener la concentración de sodio por encima de 140 mEq/L. Si la situación neurológica es grave, se puede administrar manitol intravenoso (0,5g/kg)
Hemodiálisis/hemofiltración	Se emplean para eliminar el exceso de leucina en descompensaciones graves
Fenilbutirato iv	Valorar su uso a dosis de 250 mg/kg si se dispone vía central

leucina de 29,6 mg/dl, confirmándose así el diagnóstico. El paciente fue dado de alta y fue seguido por la Unidad de Enfermedades Metabólicas de nuestro hospital, iniciándose tratamiento dietético con restricción de aminoácidos ramificados y con adición de suplementos vitamínicos (Protovit®), valina, isoleucina y tiamina. Así mismo se inició alimentación enteral con fórmula específica exenta en BCAA, MSUD Anamix Infant® 500 ml al día repartidos en 3 tomas.

A los 2 años y 3 meses de edad el paciente acude al Servicio de Urgencias por cuadro de 3 días de evolución de fiebre (máximo 38,8°C), fluxión nasal, vómitos con las tomas e inestabilidad en la marcha. En la analítica se objetiva acidosis metabólica, por lo que se decide el ingreso hospitalario. Inicialmente ingresa en la planta de hospitalización, con diagnóstico de descompensación metabólica en contexto de infección por adenovirus, en un paciente diagnosticado de enfermedad del jarabe de arce, donde se pauta dieta exenta de proteínas, perfusión de glucosa a 10 mg/kg/min y lípidos a 3,3 mg/kg/día. A las 12 horas de ingreso sufre empeoramiento clínico presentando disminución del nivel de conciencia, mirada fija, pupilas midriáticas, rigidez de miembros, respiración estertorosa y trismus, por lo que se decide su traslado a la UCIP. En la Tabla 3 se detallan las evoluciones más relevantes del paciente durante el episodio que se describe.

Ante la sospecha de descompensación metabólica y por recomendación del Servicio de Metabolopatías, se inicia hemodiafiltración. Durante el segundo día de ingreso presenta tendencia a hiponatremia e hiperglucemia, por lo que se administra perfusión de suero salino al 3% e insulina. Se comienza la administración de suplementos de valina, alanina, isoleucina y tirosina, cuyas dosis se irán ajustando durante el ingreso según los niveles plasmáticos. El tercer día de ingreso se inicia alimentación oral con MSUD Anamix Infant® con buena tolerancia. Presentó vómitos ocasionales en relación con secreciones mucosas respiratorias. Se monitorizaron los niveles de leucina de forma diaria presentando un ascenso máximo de 12 mg/dl coincidiendo con pico febril y vómitos mucosos. Se suspendió temporalmente la nutrición enteral reiniciándola posteriormente a través de sonda nasogástrica inicialmente y, pos-

teriormente, transpilórica y administrando ondansetrón ante la aparición de náuseas. El séptimo día de ingreso, ante la falta de descenso de niveles de leucina (11 mg/dl, niveles normales: 1,0-2,6 mg/dl) se añade tratamiento con fenilbutirato. Precisó perfusión de bicarbonato sódico por acidosis metabólica. En este momento el paciente persistía con niveles elevados de leucina en plasma.

Ante la gravedad del cuadro clínico y ante la imposibilidad de incrementar los aportes calóricos por vía enteral debido a la intolerancia gástrica, se contacta con el Servicio de Farmacia para solicitar la preparación urgente de una nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados, de manera que permitan incrementar el aporte calórico-proteico y evitar así la situación de catabolismo en la que se encontraba el paciente. Dada la gravedad del caso y la urgencia de la situación, el Servicio de Farmacia inicia una serie de trámites para disponer de estos aminoácidos. Debido a la inexistencia de preparados proteicos comerciales exentos en aminoácidos ramificados para administración intravenosa, se solicita su preparación a un laboratorio francés con experiencia en su fabricación, *Agence Générale des Equipements et Produits de Santé* (AEGPS), establecimiento público de la AP-HP (Asistencia Sanitaria Pública de París). Unos días más tarde se solicita su preparación a un laboratorio español para agilizar así su disponibilidad en el hospital. Esta segunda preparación presenta una composición ligeramente distinta de la primera, pero igualmente exenta de aminoácidos ramificados (Tabla 4).

A partir de la incorporación de la fórmula proteica exenta en aminoácidos ramificados a la nutrición parenteral, el día 15 de ingreso se observa un rápido y significativo descenso de los niveles plasmáticos de leucina (Fig. 2). Dada la mejoría en la situación clínica del paciente se decide traslado a planta de hospitalización; sin embargo, tres días más tarde, debido a la presencia de hipertensión craneal por la persistencia de edema cerebral, se decide reingreso en UCIP. Desde el reingreso presenta niveles bajos de leucina, y se combina nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados con nutrición enteral continua por sonda transpilórica, manteniendo un alto aporte calórico. Progresivamente

Tabla 3. Evolución clínica e historia metabólica-nutricional

Día	Acontecimiento	Tratamiento metabólico-nutricional
1	Ingreso en planta de hospitalización por intolerancia oral en contexto de infección respiratoria por adenovirus.	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta exenta de proteínas (966 kcal/día):
2	Traslado a UCIP por empeoramiento clínico. Se confirma la descompensación metabólica. Balances positivos; tendencia a la hiponatremia e hiperglucemia.	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiafiltración venovenosa continua. • Perfusión de suero salino hipertónico al 3%. • Insulina a 0,05 UI/kg/h. • Furosemida iv. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Carnitina: 400 mg/6 h iv. – Tiamina: 300 mg/24 h iv. – Isoleucina: 200 mg/12 h a través de SNG.
3	Se inicia alimentación enteral a través de SNG en función de tolerancia.	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición parenteral SIN proteínas (94 kcal/kg): • Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16%; 8 tomas de 10 ml. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Carnitina: 275 mg/6 h iv. – Tiamina: 300 mg/24 h iv. – Isoleucina: 200 mg/8 h a través de SNG. – Valina: 200 mg/12 h a través de SNG. – Alanina: 200 mg/12 h a través de SNG.
4	Buena tolerancia a la nutrición enteral. Hipopotasemia.	<ul style="list-style-type: none"> • Se incrementa aporte calórico: 90-100 kcal/kg/día. • Se incrementa aporte de K en NP. • Se reduce carnitina a 275 mg/8 h iv.
5	Vómito abundante en relación a aumento de secreciones respiratorias. Aumento de los niveles de aminoácidos ramificados en plasma.	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende nutrición enteral. • Nutrición parenteral SIN proteínas. • (116 kcal/kg/día): • Suplementos: se aumenta valina a 200 mg/8 h.
6	Se reinicia nutrición enteral fraccionada en tomas para probar tolerancia, aumentar el aporte calórico y evitar el catabolismo proteico.	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición parenteral SIN proteínas. • Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16%. • Kcal totales: 149,5 kcal/kg/día. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se aumenta isoleucina a 300 mg/8h.
7	Se coloca sonda transpilórica (STP) para administración continua de NE. Niveles de aminoácidos elevados.	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia fenilbutirato: 1.100 mg/12h a través de STP.
8	Acidosis metabólica. Niveles bajos de tirosina e hiperexcitabilidad muscular.	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia perfusión de bicarbonato iv. • Se inicia tirosina: 200 mg/12h a través de STP. • Se pasa fenilbutirato a vía iv a 2.750 mg/24 h.
10	Corrección de la acidosis metabólica.	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende bicarbonato iv. • Se pasan suplementos a vía oral.
11	Aumenta la tolerancia a la nutrición enteral a través de STP; se aumentan aportes calóricos.	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición parenteral SIN proteínas. • Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16% A 15 ml/h. kcal totales: 152,7 kcal/kg/día.
12	Presenta un vómito de contenido mucoso y escaso.	<ul style="list-style-type: none"> • Se disminuye velocidad de nutrición enteral. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se disminuye valina a 200 mg/12 h.
13	Tolerancia a la nutrición enteral a través de STP sin vómitos.	<ul style="list-style-type: none"> • Se aumenta la velocidad de nutrición enteral a 15 ml/h. • kcal totales: 149 kcal/kg/día. • Se suspende ondansetron iv. • Suplementos: se disminuye isoleucina a 300 mg/12 h.
14	Persisten concentraciones elevadas de leucina en fluidos corporales. Nauseosos; hiperperistaltismo con aumento del número de deposiciones.	<ul style="list-style-type: none"> • Se añade Dipeptiven® a la nutrición parenteral y Loprofin® a la nutrición enteral. • Kcal totales: 153 kcal/kg/día. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se disminuye valina a 150 mg/12 h. – Se disminuye isoleucina a 200 mg/12 h.

Tabla 3 (cont.). Evolución clínica e historia metabólica-nutricional

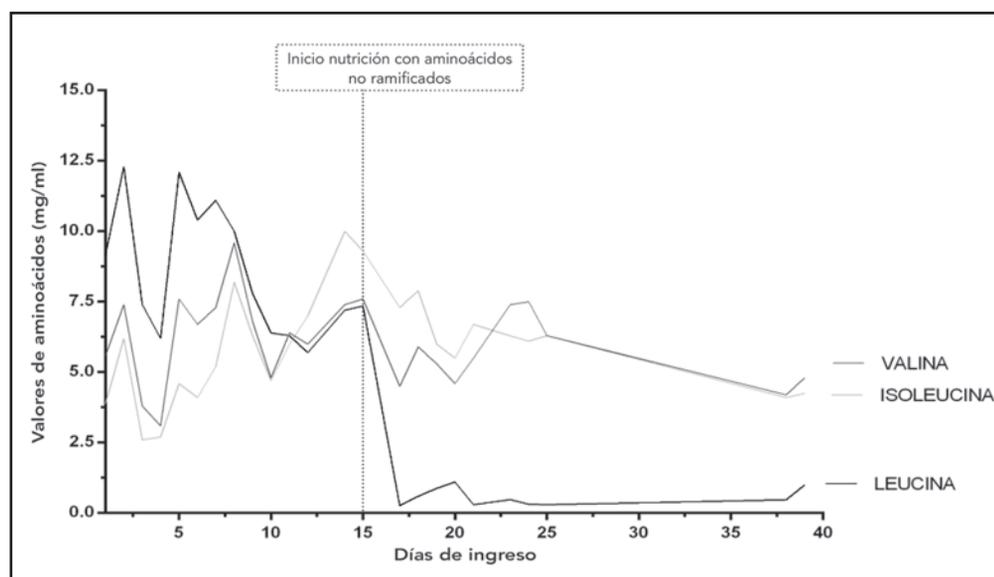
Día	Acontecimiento	Tratamiento metabólico-nutricional
15	Persisten concentraciones elevadas de leucina en fluidos corporales.	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia nutrición parenteral CON AMINOÁCIDOS NO RAMIFICADOS (500 ml al 4%). • Se suspende nutrición enteral. • kcal totales: 140 kcal/kg/día. • Se pasan carnitina y tiamina a vía iv.
16	<i>Traslado a planta de hospitalización.</i>	
18	Se reducen de forma muy importante los niveles plasmáticos de leucina tras la introducción de aminoácidos no ramificados en la nutrición parenteral.	<ul style="list-style-type: none"> • Se ajustan suplementos. – Se disminuye valina a 200 mg/24 h. – Se disminuye isoleucina a 300 mg/24 h.
19	Disminución del nivel de conciencia, pupilas midriáticas, no reactivas. Hipertensión intracraneal. <i>Traslado a UCIP.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia perfusión suero salino hipertónico al 3%. • Se ajustan suplementos:
20	Niveles de leucina persisten bajos.	<ul style="list-style-type: none"> • Se añade nutrición enteral y se disminuye aporte de nutrición parenteral.
24		<ul style="list-style-type: none"> • Se ajustan aportes calóricos en nutrición parenteral y enteral. kcal totales: 63,19 kcal/kg/día. • Suplementos: – Se aumenta tiamina a 150 mg/12 h. – Se suspenden suplementos de valina, alanina, isoleucina, tirosina y fenilbutirato.
26	Hipopotasemia e hiperglucemia	<ul style="list-style-type: none"> • Se aumentan aportes de K⁺ en la parenteral. • Se administra insulina.
31	Elevación de GGT en relación con nutrición parenteral prolongada. Hepatomegalia.	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementos: – Se reinicia valina a 100 mg/24 h.
38	Buena tolerancia a la nutrición enteral	<ul style="list-style-type: none"> • Se reducen aportes en la nutrición parenteral.
41		<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende nutrición parenteral. • Nutrición enteral exclusiva: MSUD Anamix Infant® + Almirón sin lactosa + Loprofin®. Kcal totales: 96 kcal/kg/día.
42	Aumento de niveles de leucina en relación con bajo aporte calórico con aparición de catabolismo.	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende Almirón y se añade glucosa al 12%. • Suplementos: – Se suspende valina. – Se reinicia isoleucina 100 mg/24 h. – Se reinicia tirosina 100 mg/24 h.
48		<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende glucosa iv. • Suplementos: – Se suspende isoleucina. – Se disminuye tirosina a 100 mg/48 h.
49		<ul style="list-style-type: none"> • Se suspenden lípidos iv. • Suplementos: se reinicia isoleucina 100 mg/24 h.
56	Gran mejoría neurológica y hemodinámica. Ausencia de vómitos en los días previos.	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia tolerancia oral con yogurt natural.
58	Muy buena tolerancia oral.	<ul style="list-style-type: none"> • Se ajustan suplementos: – Tiamina 200 mg/24 h oral. – Carnitina 100 mg/24 h oral.
59	<i>Se traslada a planta de hospitalización.</i>	
67	Alta hospitalaria	

se incrementó el aporte calórico en la nutrición enteral y se redujo la nutrición parenteral, que se suspendió el día 40 de ingreso. Precisó de forma aislada perfusión de insulina por hiperglucemia mantenida y aumento de aportes de potasio en parenteral por hipopotasemia. Se objetivó hipertransaminasemia en relación con nutrición

parenteral prolongada, por lo que se cambió la fórmula lipídica a SMOFlipid® (mezcla de aceite de soja, oleico, MCT y omega-3). Después de 59 días ingresado y debido a su mejoría neurológica, hemodinámica y metabólico-nutricional, se traslada a planta de hospitalización, dándosele el alta tras 67 días de ingreso.

Tabla 4. Composición de la mezcla de aminoácidos exentos en BCAA y de la fórmula enteral específica

Ingredientes	Contenido por 500 ml		Contenido por 100 g
	Mezcla de aminoácidos libre de BCAA elaborados por AP-HP en Francia	Mezcla de aminoácidos libre de BCAA elaborados en España.	
Energía	100 kcal	72 kcal	466 kcal
Aminoácidos	26 g	17,95 g	13,1 g
Alanina	3,15 g	–	0,82 g
Arginina	2,05 g	2,05 g	1,40 g
Ácido aspártico	2,05 g	2,05 g	–
Cisteína	0,50 g	0,50 g	0,52 g
Ácido glutámico	3,55 g	3,55 g	1,60 g
Glicina	1,05 g	1,05 g	1,29 g
Histidina	1,05 g	1,05 g	–
Lisina	2,80 g	2,80 g	1,45 g
Metionina	0,65 g	0,65 g	0,34 g
Fenilalanina	1,35 g	1,35 g	0,94 g
Prolina	2,80 g	–	1,56 g
Serina	1,90 g	–	0,96 g
Taurina	0,15 g	0,15 g	–
Treonina	1,80 g	1,80 g	1,05 g
Triptófano	0,70 g	0,70 g	0,42 g
Tirosina	0,25 g	0,25 g	0,94 g

**Figura 2.** Evolución de los niveles plasmáticos de los aminoácidos ramificados (leucina, valina, isoleucina) durante el ingreso.

Discusión y aportación farmacéutica

El manejo inicial de una descompensación aguda de la enfermedad del jarabe de arce está dirigido a reducir de forma rápida la concentración de leucina en los fluidos corporales. En la mayoría de los pacientes esto se consi-

gue mediante la restricción de la leucina de la dieta y el aporte de fórmulas específicas exentas en BCAA de administración oral. En los pacientes con intolerancia gástrica, las técnicas dialíticas pueden ser una alternativa para eliminar el exceso de leucina; pero no están exentas de complicaciones. Varios autores han descrito la utilización

de nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados. Townsend y cols.³ fueron los primeros en emplear exitosamente nutrición parenteral total como alternativa en un paciente neonatal que presentaba una descompensación aguda de la MSUD, en el que no era posible la alimentación enteral y las técnicas dialíticas no habían funcionado. Berry y col⁴ trataron 9 episodios de descompensaciones agudas en 5 pacientes pediátricos con una solución de aminoácidos no ramificados y observaron que la concentración plasmática de leucina se reducía en todos los casos tras la administración de la mezcla. Por último, Serrais y cols (5) compararon descompensaciones de la enfermedad tratadas con nutrición parenteral libre de BCAA frente al tratamiento clásico con fórmulas específicas de administración enteral. La disminución de la concentración plasmática de leucina fue significativamente mayor en los pacientes tratados con nutrición parenteral ($p = 0,0026$) y no observaron mayor incidencia de efectos adversos. El mecanismo por el cual se consiguen efectos beneficiosos esta rápida disminución en los niveles plasmáticos de leucina, así como la mejoría clínica al iniciar el tratamiento no están totalmente claros. Es posible que sea una combinación de varios factores⁵; por un lado, se produce un incremento en el flujo de leucina desde el líquido extracelular al líquido intracelular pero, por otro, también se produce un incremento en la síntesis de proteínas.

Nuestro caso es un ejemplo novedoso de la utilización de nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados para tratar una descompensación aguda de la enfermedad del jarabe de arce en un paciente con intolerancia gástrica en el que los aportes enterales no eran suficientes para evitar el catabolismo. La situación en la que se encontraba el paciente antes de iniciar el tratamiento era de alta gravedad, con niveles de leucina que llegaron a 12 mg/dl. Tras iniciarse nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados la mejoría clínica fue más

que evidente, con una disminución rápida de los niveles plasmáticos de leucina hasta valores normales. Desde el Servicio de Farmacia, los farmacéuticos especialistas responsables del área de pediatría y nutrición y mezclas intravenosas tuvieron un papel importante en:

- Preparación de los suplementos de valina, isoleucina, alanina, tirosina y fenilbutirato.
- Participación en las decisiones farmacoterapéuticas. Búsqueda bibliográfica de evidencias en el empleo de aminoácidos no ramificados de administración parenteral y posología adecuada de los mismos.
- Gestión y logística para la rápida disponibilidad de la mezcla de aminoácidos no ramificados.
- Conservación y almacenamiento de la mezcla de aminoácidos no ramificados.
- Preparación de la nutrición parenteral incorporando la mezcla de aminoácidos no ramificados.
- Actualización de protocolos para el manejo de descompensación de la enfermedad del jarabe de arce para que futuros pacientes se puedan beneficiar de esta alternativa terapéutica.

Referencias

1. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. España; 2009. 487 p.
2. Páez L, Suárez F. urgencias metabólicas y genéticas en la Unidad de Recién Nacidos: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. *Nutr Hosp.* 2015;32 (1):420-425.
3. Townsend I, Kerr DS. Total parenteral nutrition therapy of toxic maple syrup urine disease. *Am J Clin Nutri.* 1982;36:359-365.
4. Berry GT, Heidenreich R, Kaplan P *et al.* Branched-chain amino acid-free parenteral nutrition in the treatment of acute metabolic decompensation in patients with maple syrup urine disease. *N Engl J Med.* 1991; 324:175-179.
5. Serrais A, Arnoux JB, Lamy C *et al.* Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inher Metab dis.* 2013; 36:939-944.

Hipocalcemia secundaria a citrato y nutrición parenteral en la terapia de reemplazo renal continuo

Gemma Garrido Alejos¹, Beatriz Zurita Alonso², Daniel Cardona Pera², Joana Cardenete Ornaque², Edurne Fernández De Gamarra Martínez² y María Antònia Mangues Bafalluy²

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. ²Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España.

Introducción

La terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) se desarrolló durante la década de los ochenta del siglo pa-

sado para el tratamiento de los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda que no podían ser sometidos a la tradicional hemodiálisis intermitente (HD). Actualmente, la TRRC se considera más adecuada que la HD en pacientes que presentan inestabilidad hemodinámica, hipervolemia y acidosis metabólica persistente.

La TRRC requiere de un circuito con varios componentes, y una de las limitaciones que presenta es la coagulación de la membrana del hemofiltro, que provoca la interrupción de la técnica. Para evitar la coagulación precoz de dicha membrana se administra un anticoagulante, siendo la heparina sódica el más utilizado tradicionalmente. Sin embargo, debido al riesgo de hemorragia y de desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH), se está incrementando el uso del citrato como anticoagulante. Se trata de una alternativa novedosa que el Servicio de Medicina Intensiva de nuestro centro comenzó a utilizar hace unos tres años. Su uso ofrece

ventajas, pero también implica una estrecha monitorización para evitar la hipocalcemia que se produce debido al mecanismo de acción del citrato.

Por otro lado, la TRRC es una técnica agresiva y puede dar lugar a complicaciones graves, como alteraciones hidroelectrolíticas, pérdida de nutrientes o infradosificación de fármacos. Los farmacéuticos clínicos podemos participar en el seguimiento de estos pacientes y colaborar mediante la monitorización analítica, el seguimiento nutricional y la optimización de los tratamientos farmacológicos.

A continuación presentamos el caso de un paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia renal crónica agudizada, que precisó TRRC con citrato. Además, durante su ingreso desarrolló íleo paralítico, que implicó la necesidad de nutrición parenteral. Hemos escogido este caso para explicar nuestras aportaciones en:

- la preparación de una solución concentrada de calcio para corregir la hipocalcemia secundaria a citrato, cuya estabilidad no había sido estudiada y
- el diseño, la preparación y el seguimiento de la nutrición parenteral, adecuada a los requerimientos energéticos de un paciente sometido a TRRC.

Descripción del caso

El paciente es un varón de 58 años que acudió a Urgencias por oligoanuria y dolor en extremidad superior derecha de 24 horas de evolución. Entre sus problemas de salud crónicos destacan insuficiencia renal crónica, con un filtrado glomerular habitual de 40 ml/h, y antecedente de cirugía de reemplazo de cadera, por lo que es portador de sendas prótesis derecha e izquierda.

Se decidió su ingreso en la UCI por empeoramiento progresivo, con aumento del trabajo respiratorio asociado a inestabilidad hemodinámica. Se realizó intubación orotraqueal y se adaptó a la ventilación mecánica en modalidad asistida controlada. Precisó inicio de soporte va-

soactivo con noradrenalina a 0,5 µg/kg/min y de sedoanalgesia con morfina a 10 mg/h y midazolam a 7,5 mg/h.

En la analítica que se realizó al ingreso en la UCI destacaba acidosis metabólica grave, insuficiencia renal crónica agudizada e hiperbilirrubinemia leve. Se decidió iniciar TRRC en modalidad de hemodiafiltración venovenosa (HDFVV) con citrato como agente anticoagulante. Para poder llevarla a cabo se contactó con la Unidad de Mezclas Intravenosas de nuestro servicio, solicitando una solución concentrada de calcio, que se administra en el circuito de HDFVV después del hemofiltro y que permite corregir la hipocalcemia secundaria al citrato. Aun así la técnica tenía que interrumpirse temporalmente debido a la coagulación periódica de la membrana del hemofiltro.

Paralelamente el paciente desarrolló íleo paralítico secundario a la sedación. El equipo médico solicitó a la Unidad de Nutrición Artificial de nuestro servicio la valoración del paciente para iniciar nutrición parenteral total (NPT). En la siguiente tabla se exponen los cálculos iniciales que se realizaron para su diseño.

Con esta base se diseñó una NPT de 1.500 ml de volumen con la siguiente composición: 200 g glucosa (glucosa 40% 500 ml) + 11,6 g N (Tauramin® 10% 750 ml) + 50 g lípidos (Lipofundina® 20% 250 ml) + 1 vial de vitaminas Cernevit® + oligoelementos para insuficiencia hepática (sin Mn) + 1 g carnitina/ 5 días. Al tratarse de un paciente sometido a TRRC se decidió preparar la NPT sin electrolitos porque la reposición de estos se realiza por medio del líquido de reemplazo y de la solución de calcio.

Una vez iniciada la alimentación mediante NPT, se recalcularon diariamente las necesidades energéticas del paciente mediante la fórmula de Penn-State. Estas aumentaron progresivamente debido a un incremento del catabolismo causado por la TRRC y el shock, que se explica más adelante. Además, debido a la situación de insuficiencia renal crónica agudizada, el volumen de la NPT se redujo al menor posible que permitiera un ade-

Tabla 1. Valoración nutricional

DATOS ANTROPOMÉTRICOS

Masa corporal habitual: 65 kg
Talla: 170 cm

Superficie corporal = 1,75 m²
Índice de masa corporal = 22,4 kg/m²

FLUIDOTERAPIA DIARIA

Superficie corporal x 132 = 2.312 ml/24 h ≈ 2.300 ml/24 h

NECESIDADES ENERGÉTICAS DIARIAS

En reposo (fórmula de Mifflin-St Jeor para hombres)

Peso (kg) x 10 + talla (cm) x 6,25 – edad (años) x 5 + 5 = 1.428 kcal/24 h

Totales en paciente crítico intubado (fórmula de Penn-State) Mifflin-St Jeor x 0,96 + ventilación minuto (L/min) x 32 + temperatura máxima en las 24 h previas (°C) x 167 – 6212 = 1.426 kcal/24 h

1,2 g proteína/kg/24 h = 78 g proteína/24 h ⇒ 12 g nitrógeno/24 h

1.426 kcal totales/24 h – 312 kcal proteicas/24 h = 1.114 kcal no proteicas/24 h

cuado aporte de macronutrientes. Se optó por utilizar soluciones más concentradas de glucosa, para disminuir el volumen total, y de aminoácidos, para aportar más proteínas. De esta forma se redujo el volumen de la NPT a 1.300 ml, con la siguiente composición: 210 g glucosa (glucosa 70% 300 ml) + 14,7 g N (Tauramin® 12,5% 750 ml) + 50 g lípidos (Lipofundina® 20% 250 ml) + 1 vial de vitaminas Cernevit® + oligoelementos para insuficiencia hepática (sin manganeso) + 1 g carnitina/5 días. En los periodos en los que el paciente no estuvo sometido a TRRC se añadieron puntualmente electrolitos a la NPT.

Durante los días siguientes al ingreso el paciente evolucionó hacia una situación de shock refractario. El foco más probable era una lesión ulcerada en el muslo derecho. Mediante tomografía computarizada (TC) se objetivó una gran colección intramuscular muy sugestiva de piomiositis abscesificada cuadricepsal derecha, que requirió desbridamiento quirúrgico en tres ocasiones. En los hemocultivos se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y se inició tratamiento con linezolid, que se suspendió tres días después por plaquetopenia y fue sustituido por vancomicina. Finalmente, considerando el posible origen protésico de la infección, se modificó la cobertura antiinfecciosa a daptomicina y rifampicina. Además, aunque en un principio se consideró que la prótesis de cadera no estaba infectada, se decidió retirarla.

Tras el último desbridamiento el paciente presentó un periodo de estabilidad clínica que dio paso a un nuevo deterioro hemodinámico con aumento de los parámetros inflamatorios. Se añadió piperacilina-tazobactam a la cobertura antimicrobiana y se solicitó una nueva TC en la

que se observó persistencia de la piomiositis abscesificada cuadricepsal derecha. En ese momento el paciente se encontraba en una situación de shock refractario, con requerimientos de noradrenalina superiores a 2 µg/kg/min. Se desestimó realizar una nueva intervención quirúrgica y el paciente falleció después de 41 días de ingreso.

Discusión

Como ya hemos anticipado en la introducción, nuestro equipo de farmacéuticos clínicos intervino en dos aspectos fundamentales del tratamiento, que se detallan a continuación.

El paciente presentaba insuficiencia renal agudizada acompañada de inestabilidad hemodinámica y acidosis metabólica. De acuerdo con la guía clínica de la *American Thoracic Society* para la prevención y manejo del fallo renal agudo en pacientes críticos, en esta situación está indicado comenzar TRRC.

Según la ilustración de la Figura 1, el citrato se administra antes del hemofiltro para evitar la coagulación de la membrana de este. Produce una anticoagulación estrictamente regional por quelación del calcio, el cual es imprescindible para que tenga lugar la cascada de la coagulación, y se reduce el riesgo de sangrado con respecto a la utilización de heparina. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave porque se metaboliza de forma insuficiente y se acumula, pudiendo dar lugar a complicaciones metabólicas.

El citrato produce hipocalcemia por su mecanismo de acción, como se observa en la Figura 2. Para corre-

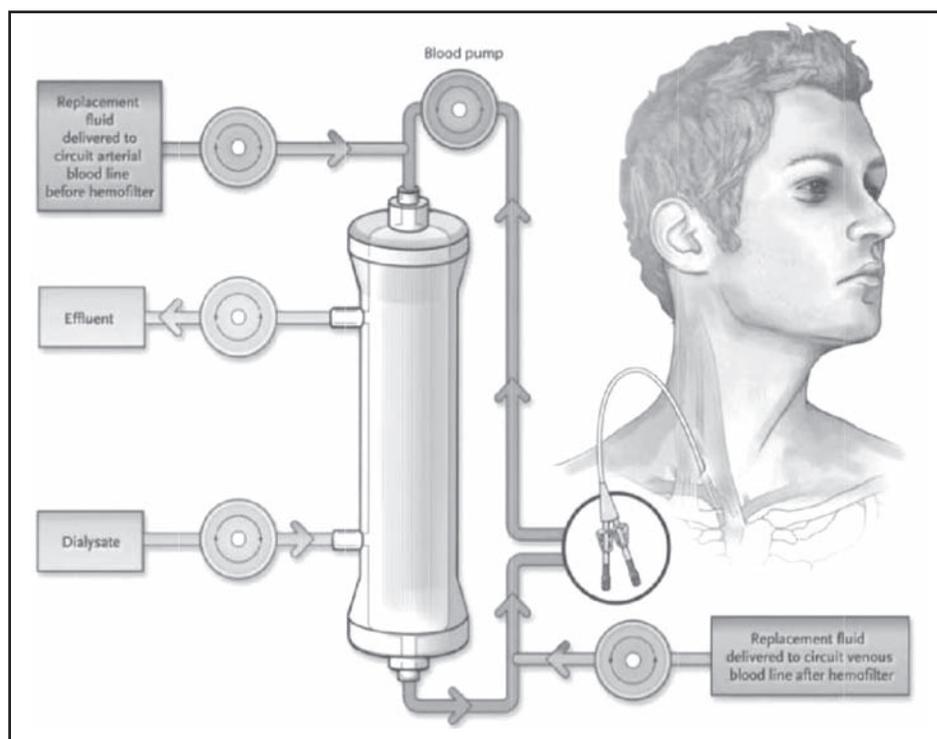


Figura 1. Componentes básicos de un circuito de TRRC en modalidad HDFV (Fuente: Tolwani A.).

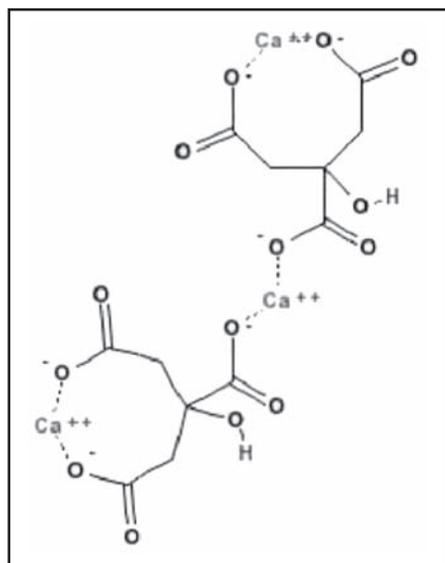


Figura 2. Mecanismo de acción del citrato.

gira, se administra una solución concentrada de calcio después del hemofiltro. Se trata de una solución de cloruro de calcio que se elabora en la Unidad de Mezclas Intravenosas a una concentración de 97 mmol/L a partir de una fórmula magistral que contiene 14,26 g de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en un volumen de 20 ml. Esta cantidad se disuelve en 980 ml de suero fisiológico. Según estudios propios, la solución permanece física y químicamente estable y mantiene su esterilidad durante al menos siete días almacenada protegida de la luz. El manejo seguro de estas soluciones concentradas de calcio requiere de un estricto control del circuito (preparación, etiquetado, almacenamiento y dispensación) para evitar confusiones con otras preparaciones.

La desnutrición en los pacientes críticos está asociada con un aumento en la morbimortalidad. Según las guías clínicas de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), está indicado iniciar nutrición parenteral en los pacientes críticos en los que la nutrición enteral está contraindicada o no es tolerada y se prevé que no podrán nutrirse normalmente durante tres o más días. El caso expuesto presentó íleo paralítico secundario a sedación, lo que impedía la nutrición por vía enteral.

Según las recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), la fórmula de Penn-State es el mejor método para estimar los requerimientos energéticos de los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica, cuando la calorimetría indirecta no está disponible. Esta fórmula ajusta el gasto energético en reposo calculado según la fórmula de Mifflin-St. Jeor en función de la temperatura máxima en las 24 h previas y del volumen minuto del respirador. Aunque actualmente la de Penn-State es la fórmula recomendada, hay que

tener en cuenta que basarse en un único valor de temperatura implica asumir que un paciente con un pico de fiebre puntual consume más energía que otro que presenta febrícula persistente. Además, el volumen minuto no es un parámetro constante, por lo que el cálculo de los requerimientos energéticos basándose en una única medición tiene una validez discutible. Probablemente debería tenerse en cuenta el valor medio de varias mediciones.

La ESPEN recomienda en los pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a TRRC un aporte diario de proteínas de entre 1,2 y 1,5 g/kg/día hasta un máximo de 1,7 g/kg/día, debido al hipermetabolismo secundario. Sin embargo, existen publicaciones que aseguran que es necesario un aporte incluso más elevado para conseguir un balance nitrogenado positivo, de entre 1,5 y 2 g proteína/kg/día hasta un máximo de 2,5 g/kg/día. En nuestra práctica habitual cumplimos con las recomendaciones de la ESPEN y el paciente recibió entre 1,2 y 1,4 g proteína/kg/día durante los 26 días en que recibió NPT. La cantidad de nitrógeno que debe aportarse en la NPT puede estimarse calculando el balance nitrogenado a partir del análisis bioquímico de una orina recogida durante 24 horas, pero en los pacientes críticos sometidos a TRRC no es posible obtener esta muestra. No obstante, se puede hacer una aproximación del balance nitrogenado teniendo en cuenta que:

- La concentración de urea en el efluente es igual a la del plasma. La urea se elimina por difusión y la concentración a ambos lados de la membrana del hemofiltro se iguala.
- Para calcular el volumen de líquido que pasa por el circuito de HDFVV durante 24 h es necesario considerar la velocidad del flujo de sangre, del líquido de reemplazo y del líquido de diálisis.

Balance nitrogenado en pacientes no sometidos a TRR y con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min: $N \text{ aportado (g)} - [\text{volumen orina (L)} \times \text{concentración de urea en la orina (mmol/L)} \times 0,028 + 4]$.

Propuesta de balance nitrogenado en TRRC: $N \text{ aportado (g)} - [(\text{volumen de líquido que pasa por el circuito de HDFVV durante 24 h (sangre, líquido de reemplazo, líquido de diálisis)} \times \text{concentración de urea en plasma (mmol/L)} \times 6) \times 0,46 + 4]$.

El paciente presentaba una hiperbilirrubinemia leve y, por este motivo, la solución de aminoácidos elegida fue Tauramin®, ya que contiene mayor cantidad de taurina que otras y favorece la conjugación de los ácidos biliares, evitando la colestasis. Por otro lado se decidió utilizar una presentación de oligoelementos que no contuviera manganeso porque no se elimina correctamente cuando la función hepática está alterada, pudiendo acumularse y provocar toxicidad neurológica. Además se añadió a la NPT 1 g de carnitina cada cinco días, para compensar la depleción de carnitina que produce la TRRC.

Durante la TRRC aumenta la eliminación de sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato. Cuando se utiliza

citrate como agente anticoagulante se añade a esta depleción de electrolitos la hipocalcemia producida por aquel. La reposición de electrolitos se realiza por medio del líquido de reemplazo y de la solución de cloruro de calcio. En este caso, puntualmente fue necesario añadir electrolitos a la NPT, bien porque en ese momento el paciente no realizaba TRRC, bien porque así se acordó con su equipo médico.

Con este caso hemos querido presentar algunas de las intervenciones habituales de nuestro servicio en el seguimiento de pacientes críticos. Consideramos que es importante conocer las innovaciones disponibles en el campo de la Medicina Intensiva, como la TRRC con citrate como agente anticoagulante, y las novedades que permiten mejorar el manejo del equilibrio hidroelectrolítico o el seguimiento nutricional. En estos casos, el farmacéutico puede participar, junto con el resto del equipo multidisciplinar, en la monitorización de los tratamientos y así contribuir a una mejor atención de los pacientes.

Referencias

1. Tolwani A. *Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury*. N Engl J Med 2012; 367:2505-2514.
2. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Chapter 5.3: Anticoagulation*. Kidney International Supplements (2012) 2, 89-115.
3. Aguilera Jiménez V et al. *Evaluación de la estabilidad de una solución de cloruro cálcico de 97 mmol/l en suero salino y almacenada en frasco de polietileno*.
4. Comunicación presentada al 60.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
5. Sobotka L, editor. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) book- Basics in clinical nutrition*. 4th edition. Galén; 2011.
6. McClave SA et al.; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb; 40(2): 159-211.

Saturnismo por tratamiento con medicina ayurvédica

Alberto Onteniente González¹, Rocío Vázquez Sánchez², Javier Sánchez-Rubio Ferrández² y Teresa Molina García²

¹Hospital Universitario de Getafe. ²Farmacia. Hospital Universitario de Getafe, Madrid. España.

Introducción

La medicina alternativa está adquiriendo en la actualidad una gran importancia y repercusión en la sociedad. Existe una cierta creencia popular de que todo lo natural es inofensivo. Sin embargo, muchos de los productos naturales que encontramos en cualquier establecimiento o que pueden adquirirse por Internet producen una alta tasa de efectos adversos e interacciones con la medicina convencional, que seguramente sean clínicamente importantes y no conocidos¹. Además, los pacientes que buscan estos remedios alternativos pueden descuidar inapropiadamente su enfermedad.

En los países occidentales, con la acogida de prácticas orientales tales como el yoga y la meditación, la medicina ayurvédica se ha incorporado a la llamada medicina alternativa. Se trata de un antiguo sistema de medicina tradicional alternativo, como la homeopatía, la naturopatía o la medicina tradicional china, que surgió en la India hace más de 5.000 años¹. El interés de sus seguidores radica en la creencia de que considera aspectos de la naturaleza interna y externa del ser humano y da una visión completa de los desequilibrios del mismo. La medicina ayurvédica, reconocida por la Organización Mundial

de la Salud, utiliza la combinación de hierbas, minerales y metales, a los que atribuye importantes propiedades curativas (*rasa shastra*).

La importancia que está tomando este tipo de prácticas en la sociedad ha llevado incluso a que muchas universidades médicas occidentales estén incluyendo cursos, posgrados y especializaciones sobre este tipo de medicina.

Aunque se trata de una práctica muy antigua, sus efectos e interacciones con la medicina convencional basada en la evidencia son todavía desconocidos. Dos estudios realizados en Estados Unidos alertaban de los inexistentes controles de calidad y de las distintas sustancias nocivas que pueden contener estos productos. Se concluía que hasta el 20% de los preparados ayurvédicos examinados contenían niveles tóxicos de metales pesados como plomo (Pb), mercurio o arsénico².

La presencia de niveles tóxicos de metales puede dar lugar a su acumulación en el organismo, produciendo intoxicaciones así como afectación del sistema inmunitario. En concreto, la intoxicación por plomo (saturnismo) supone más de 140.000 muertes al año y discapacita intelectualmente a más de 600.000 niños de todo el mundo³.

El saturnismo (también conocido como plumbosis o plumbemia) es la intoxicación por Pb, lo que puede producir anemia, debido a que bloquea la síntesis de hemoglobina (Hb) y altera el transporte de oxígeno a la sangre y a los demás órganos del cuerpo. En caso de llegar al cerebro, como metal pesado, es un potente neurotóxico.

La originalidad del caso viene determinada por la sospecha de intoxicación por plomo en una mujer con artritis reumatoide a causa de la ingesta de un producto de

medicina ayurvédica, siendo un hecho poco descrito en la literatura y que pone de manifiesto la repercusión en la salud que puede tener este tipo de productos, considerados erróneamente por los pacientes como inofensivos para la salud, al ser naturales.

El interés del caso radica en la necesidad de una mayor información sobre la seguridad de estos productos, ya que no están exentos de provocar efectos adversos indeseados, por la falta de estudios al respecto y por las graves consecuencias que pueden provocar.

A su vez, se debe remarcar la importancia que tiene la notificación de cualquier sospecha de reacción adversa, a pesar de tratarse de productos sin registro como medicamentos, para tener mayor conocimiento de su perfil de seguridad ante la falta de ensayos clínicos que los evalúen.

Descripción del caso

Paciente mujer de 47 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, sin factores de riesgo cardiovascular ni hábitos tóxicos y con antecedentes de hipotiroidismo autoinmune (en tratamiento con levotiroxina) y artritis reumatoide en remisión (en tratamiento con corticoides y cloroquina).

La paciente acude a urgencias por dolor abdominal de cuatro días de evolución y dolor de cabeza ocasional. Niega fiebre, vómitos u otros síntomas. Refiere haber perdido 2 kg en los últimos meses. Se le realiza análisis de sangre donde se detecta anemia (Hb: 10,3) y un aumento significativo de las transaminasas, que revelan una alteración de la función hepática.

Tras la sospecha de obstrucción intestinal, le realizan un TAC abdominal tras administración de contraste intravenoso y una colonoscopia completa sin hallazgos relevantes. Se le administra un enema, lo que resuelve el dolor abdominal temporalmente y se le da el alta con analgesia oral, dieta blanda y orden de acudir de nuevo a urgencias si reaparece el dolor.

A los 3 días vuelve a acudir a urgencias refiriendo la misma sintomatología del episodio anterior. Se le realiza una analítica completa donde se vuelve a observar un descenso de la Hb sanguínea y alteración hepática, por lo que se decide su ingreso en medicina interna.

Se le realizan las pruebas necesarias para descartar obstrucción biliar, enfermedad de Addison o algún tipo de patología hematológica. Tras las pruebas negativas, se decide reinterrogar a la paciente, que pone en evidencia que sigue un tratamiento desde hace 6 meses con medicina ayurvédica alternativa con decenas de compuestos.

Se solicita la determinación de niveles de metales pesados en sangre, donde se revelan cifras elevadas de plomo (72 $\mu\text{g/dl}$). Tras la realización de frotis sanguíneo, se observa un punteado basófilo (Fig. 1) característico y que se suma a la alteración hepática, la anemia y el dolor abdominal. Es diagnosticada finalmente de saturnismo.

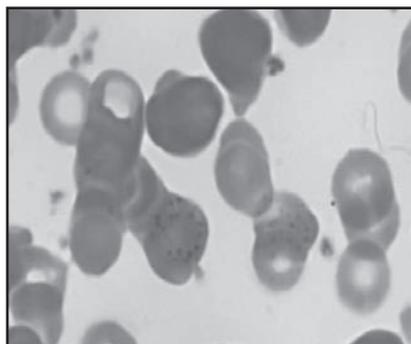


Figura 1.

Se insta a la paciente a que aporte la medicación que está tomando, siendo esta un complemento alimentario llamado "VATA VITWANSA" (Fig. 2), que se remite al Instituto de Toxicología del Hospital Central de la Defensa (Hospital Universitario Gómez-Ulla) para su análisis toxicológico. Se detectan concentraciones de Pb de hasta 19.240 μg por g de comprimido. Además, se le realiza un estudio mediante rayos X, siendo estos radiopacos (Fig. 3), por lo que finalmente se determina el consumo de dicho complemento alimentario como causa principal de la intoxicación por Pb, con una relación clasificada como definitiva según el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM⁴.

Tras los hallazgos encontrados, desde el Servicio de Medicina Interna contactan con el Servicio de Farmacia para valorar el tratamiento más apropiado y así se decide de manera conjunta iniciar tratamiento quelante intravenoso con EDTA cálcico disódico, debido a su rápida disponibilidad en el hospital y en base a los buenos resultados obtenidos en otros casos de saturnismo⁵.

La paciente recibe dos ciclos con EDTA cálcico disódico (30 mg/kg/día en perfusión continua de 24 horas durante cinco días), observándose una disminución de las cifras sanguíneas de plomo. Sin embargo, desarrolla una importante leucopenia asociada al uso del EDTA (según la base de datos *Lexicomp® Drug Information*), por lo que se decide interrumpir el tratamiento.

Tras consultar de nuevo el Servicio de Medicina Interna con el Servicio de Farmacia y hacer una revisión completa de la bibliografía disponible, como fichas técnicas, otros casos reportados, *Lexicomp® Drug Information* y



Figura 2.

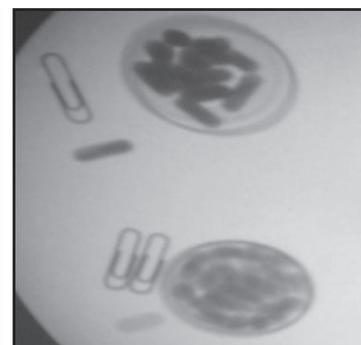


Figura 3.

Uptodate®, se descarta el uso de dimercaprol (igualmente tóxico a nivel medular que el EDTA cálcico disódico) y se decide iniciar tratamiento con dimercaptosuccímero (DMSA) al alta de la paciente. El Servicio de Farmacia realiza la tramitación del fármaco como medicamento extranjero. Debido a una interpretación errónea de la información, la paciente inicia el tratamiento con una pauta oral de 10 mg/kg cada 8 horas cinco días a la semana durante dos semanas, en lugar de la pauta correcta de 10 mg/kg cada 8 horas cinco días, seguido de 10 mg/kg cada 12 horas durante las 2 semanas siguientes.

Al finalizar el primer ciclo de tratamiento con DMSA se observa una disminución progresiva de las concentraciones de Pb en sangre. Sin embargo, al realizar un control a la semana siguiente de terminar el primer ciclo, se observa un aumento de Pb en sangre, por lo que se decide administrar un nuevo ciclo con DMSA.

En la actualidad, la paciente se encuentra recibiendo el quinto ciclo con DMSA y se le realizan controles rutinarios de los niveles plúmbicos. No presenta ninguna secuela neurológica y sus cifras de Pb en sangre disminuyen constantemente.

Discusión y aportación farmacéutica

El saturnismo es una intoxicación de difícil diagnóstico si se desconoce la fuente de exposición debido a su inespecífica sintomatología. El diagnóstico oportuno y la identificación de la fuente de exposición fueron críticos en la prevención de las consecuencias a largo plazo.

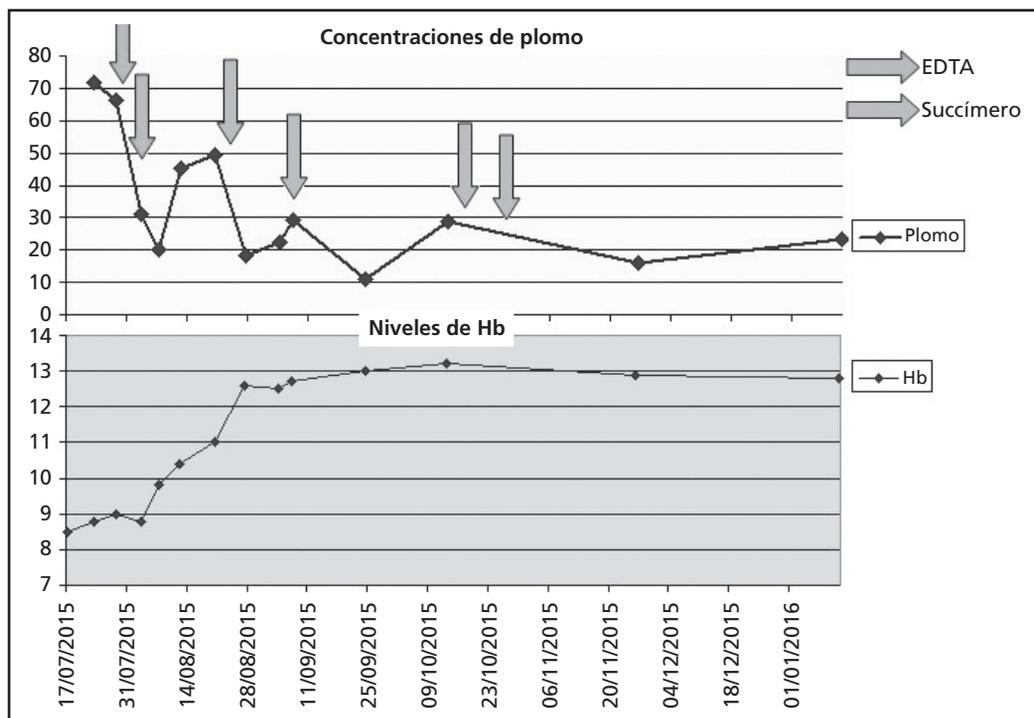
El tratamiento con EDTA cálcico disódico fue eficaz desde el inicio del tratamiento; sin embargo, la paciente

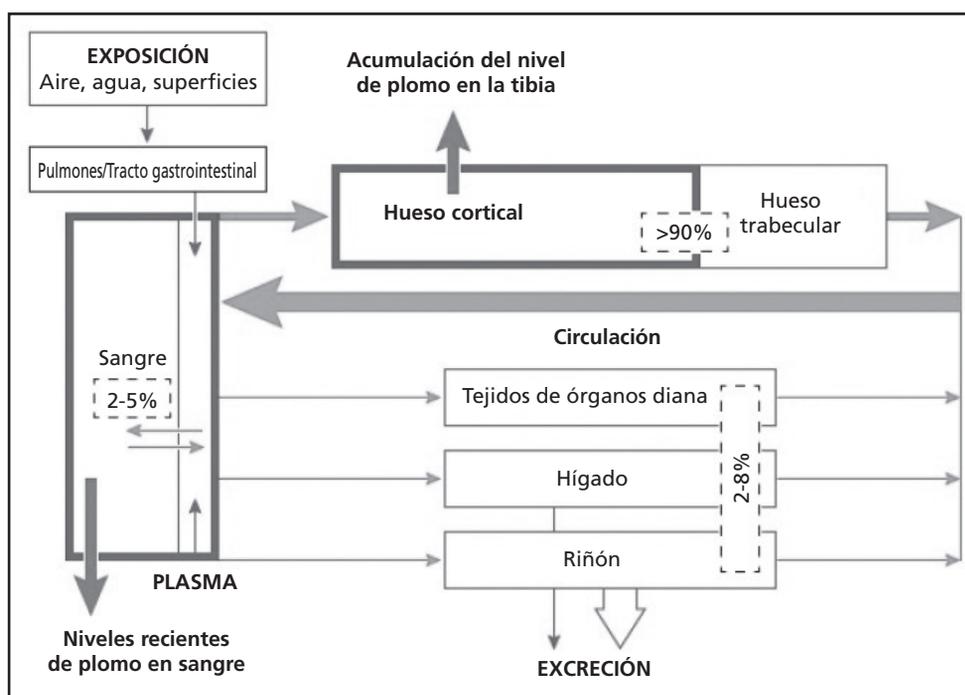
desarrolló una severa leucopenia. En general, los agentes quelantes producen una deficiencia de cobre que puede provocar, entre otros trastornos hematológicos, leucopenia. El cambio de tratamiento a DMSA se aconsejó en base a su menor riesgo de producir leucopenia, ya que "secuestra" escasamente el cobre, y a que su administración oral facilita el tratamiento desde casa.

Al finalizar el primer ciclo de tratamiento quelante la paciente presentó unas concentraciones casi indetectables de Pb y una estabilización de los niveles de Hb; sin embargo, tras una semana sin tratamiento, las cifras de Pb volvieron a aumentar. Estas fluctuaciones de Pb en sangre se asociaron principalmente a la liberación de este de su depósito óseo, ya que la paciente aseguraba que había dejado de tomar el complemento alimentario que provocó su intoxicación.

El Pb, una vez en el organismo, circula por la sangre unido a eritrocitos (95%), se distribuye a los tejidos blandos como hígado, riñón, médula ósea y sistema nervioso y, finalmente, se acumula en hueso, donde es inerte y poco tóxico. Aquí tiene una vida media de décadas y contiene el 95% del Pb del cuerpo. Este es liberado del hueso en ciclos de recambio como hipertiroidismo, menopausia, embarazo y lactancia, lo que da lugar a fluctuaciones de sus concentraciones sanguíneas sin que exista una aportación externa.

En el primer ciclo con DMSA, que se dispensó como paciente externo, se le dio la información necesaria sobre posibles reacciones adversas que podría tener el tratamiento y se le explicó la pauta posológica que debía seguir. Al parecer esto no fue suficiente, ya que en lugar de tomar su tratamiento cada 8 horas durante los cinco primeros días





y luego cambiar la pauta a cada 12 horas durante dos semanas, la paciente tomó su dosis cada 8 horas durante las dos semanas, sin cambiar a la pauta de 12 horas. Aunque en este caso no tuvo repercusiones clínicas, esto hace evidente que se deben reforzar las estrategias de información al paciente tanto de forma verbal como por escrito, para evitar interpretaciones erróneas de las posologías.

Desde hace años se vienen comunicando casos de saturnismo asociados a la medicación ayurvédica⁵; sin embargo, en España aún no se han puesto en marcha las medidas necesarias que aseguren la calidad de estos productos y que ayuden a minimizar el incremento de casos con graves consecuencias para la salud. La infinidad de plantas y productos naturales disponibles y la facilidad que hay para adquirirlos, tanto en simples herbolarios como por internet, hace necesario que se establezca un adecuado control y una regulación estricta sobre estos “medicamentos alternativos”.

Otro aspecto importante es que estos productos suelen proceder de países extranjeros y los prospectos están escritos en otros idiomas que dificultan a los pacientes su comprensión y entendimiento. Así, sería imprescindible que en los herbolarios, Internet y otros establecimientos donde se pueden adquirir este tipo de productos naturales, se informara adicionalmente a los pacientes sobre los posibles beneficios y riesgos, frecuentemente obviados, de los mismos.

Desde el Servicio de Farmacia se procedió a la notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia y a la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios del caso de intoxicación. Además, se animó a la paciente a denunciar formalmente la conducta del “curan-

dero” que le facilitó los “medicamentos” sin informar de los posibles riesgos que estos compuestos suponen para la salud. Actualmente se encuentra pendiente de juicio.

Son relativamente pocos los profesionales de la salud que están familiarizados con las medicinas tradicionales, y la mayoría de los pacientes no son conscientes de los contenidos de los medicamentos a base de hierbas, así como de las posibles consecuencias del consumo de estos agentes. Dado que los pacientes a menudo no hablan del uso de los medicamentos tradicionales a base de hierbas o suplementos, es responsabilidad del farmacéutico y del médico realizar una historia detallada de los medicamentos, los complementos alimentarios u otros productos que toma el paciente. Aumentar la conciencia pública sobre los efectos perjudiciales de los suplementos de hierbas aparentemente inocuos es esencial para la prevención de la intoxicación por metales pesados.

Referencias

- Gunturu KS, Nagarajan P, McPhedran P, Goodman TR, Hodsdon ME, Strout MP. Ayurvedic herbal medicine and lead poisoning. *J Hematol Oncol*. 2011; 4:51.
- Saper RB. Lead, Mercury, and Arsenic in US- and Indian-Manufactured Ayurvedic Medicines Sold via the Internet. *JAMA*. 2008; 300(8): 915.
- Servimedia. 2013. “El plomo mata a 143.000 personas cada año” [en línea]. Disponible en la Web: <http://www.servimedia.es/noticias/detalle.aspx?s=23&n=324429>
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2): 239-45.
- Fernández S, Pollio G-A, Domínguez V, Nogué S, Torra M, Cardellach F. Brote de saturnismo asociado a un tratamiento basado en la medicina ayurvédica. *Med Clí*. 2015; 144(4): 166-9.

Complicaciones asociadas con medicamentos en un postoperatorio tórpido de trasplante hepático

Cristina González-Anleo López¹, María Teresa Rodríguez Jato², Sara Blanco Dorado², Enrique José Bandin Vilar² y María Jesús Lamas Díaz²

¹Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. ²Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, A Coruña. España.

Introducción

El trasplante hepático es un procedimiento de gran complejidad. A pesar de los continuos e importantes avances en las técnicas quirúrgicas anestésicas y en los recursos farmacológicos, la morbimortalidad en el postoperatorio temprano (primer mes tras el trasplante) continúa siendo un problema importante. Las complicaciones médicas más frecuentes en el periodo postoperatorio precoz engloban las pulmonares, renales, cardiovasculares, neurológicas, infecciosas y hepáticas, relacionadas con el aloinjerto. Se podrían añadir, además, complicaciones relacionadas con fármacos como inmunosupresores, antibióticos, antivirales, antifúngicos. Reconocer, diagnosticar de forma precoz y tratar adecuadamente estas complicaciones es un aspecto fundamental que permite en ocasiones salvar la vida del paciente.

Presentamos el caso de un paciente en el postoperatorio inmediato de un trasplante hepático con numerosas complicaciones en relación a su farmacoterapia. Desarrolla una reacción adversa muy grave y rara a micafungina, una anemia hemolítica que representa el primer caso descrito en la población caucásica. Además, presenta neurotoxicidad con estatus convulsivo, presuntamente relacionado con tacrolimus, y complicaciones infecciosas. El fármaco, integrado en el equipo multidisciplinar con presencia diaria en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), es clave en la optimización de la efectividad y seguridad del tratamiento.

Descripción del caso

Mujer de 61 años sin alergias medicamentosas conocidas. Entre los antecedentes destaca una cirrosis hepática descompensada secundaria a infección por el VHC genotipo 3, resistente al tratamiento con PEG-interferón + ribavirina.

Presenta una respuesta viral sostenida tras el tratamiento con sofosbuvir, daclatasvir y ribavirina.

Indicación de trasplante hepático: cirrosis por VHC descompensada y hepatocarcinoma. Situación clínica previa al trasplante: Child-Pugh B9, MELD score 16, MELD-Na 37, sin datos de encefalopatía ni varices esofágicas, función renal normal.

Enfermedad actual

Paciente que ingresa en UCI en el postoperatorio inmediato de trasplante hepático ortotópico. Recibe tratamiento inmunosupresor y profilaxis antibiótica según protocolo del centro (ver posologías en tabla), con buena función del injerto y evolución favorable.

El día 5 postrasplante presenta un episodio de hemorragia pulmonar aislado y de causa desconocida. Ante la sospecha de infección respiratoria, se amplía el espectro antibiótico, añadiendo, entre otros fármacos, micafungina, que tras una única dosis de 100 mg, es sustituida por caspofungina, sin ninguna razón que justifique el cambio, a preferencia del hepatólogo. Todas las muestras extraídas para cultivo resultan negativas, por lo que tras completar 10 días de tratamiento, y sin evidencia de infección activa, se decide suspender la antibioterapia.

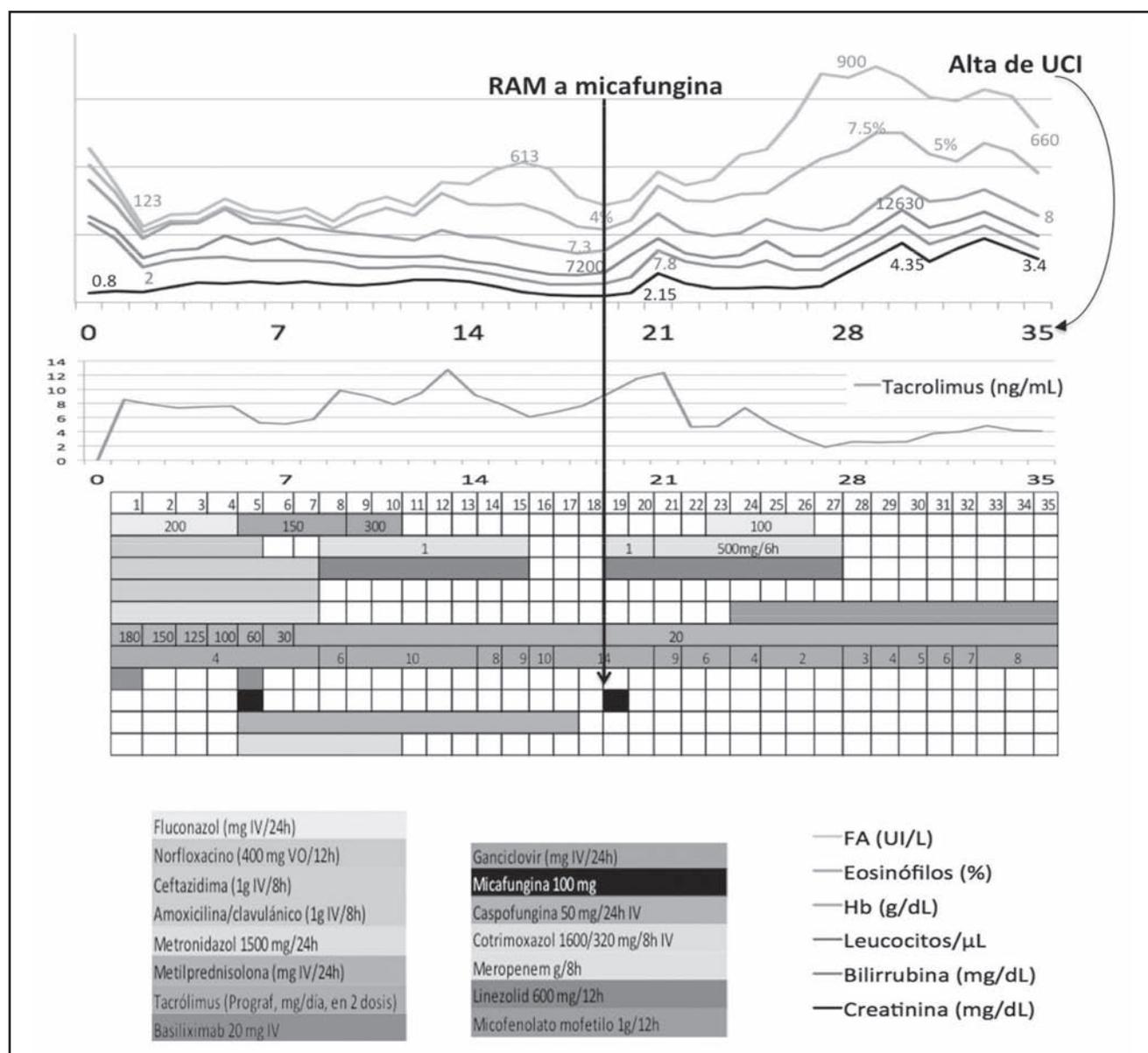
El día **19 postrasplante**, ante los signos sugestivos de infección y el empeoramiento radiológico, se reintroducen meropenem, linezolid y micafungina. Tras el comienzo de la infusión de **micafungina**, tiene lugar un cuadro de **bradicardia e hipotensión extremas y exantema generalizado**, deteniéndose su administración y administrándose corticoides y noradrenalina. Se registra una caída de hemoglobina y hematocrito, sin evidencia de foco de sangrado activo, hemoglobinuria, hemólisis y fallo renal, que requiere la introducción de técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR).

El Servicio de Hematología realiza una prueba de antiglobulina indirecta (PAI) que resulta positiva, en la que el suero del paciente hemoliza la muestra solo en presencia de micafungina y no se produce hemólisis en presencia de caspofungina ni en los controles con suero de un donante sano, lo que confirma la hemólisis intravascular mediada por inmunocomplejos por micafungina.

Además, teniendo en cuenta la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos, se reduce la dosis de tacrolimus y se complementa la inmunosupresión con micofenolato mofetilo, basiliximab y corticoides. Ello permite una recuperación progresiva de la diuresis, pudiéndose retirar la TCRR.

Dado que la paciente se encuentra consciente, orientada, colaboradora, afebril y estable, se decide su traslado a la planta de hospitalización en el **día 36 postrasplante**.

El **día 42 postrasplante** reingresa en la UCI tras presentar un **estatus convulsivo** focal, secundariamente generalizado, con disminución del nivel de conciencia. A su llegada, se administran diversos anticomiciales (clo-

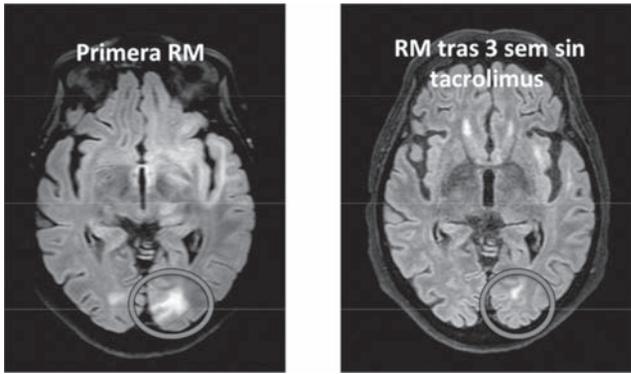


Evolución de parámetros analíticos, niveles de tacrolimus y dosis de antibióticos e inmunosupresores hasta el día 36 postrasplante (traslado de UCI a planta).

nazepam, ácido valproico y midazolam), manteniéndose el estatus bioeléctrico en electroencefalograma (EEG), que requiere sedación con propofol e inicio de tiopental en perfusión continua. Para filiar el origen del cuadro se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) que muestra imágenes de hiperseñal a nivel del sistema límbico y cortical, cuyo diagnóstico diferencial es amplio, incluyendo neurotoxicidad por tacrolimus, que se mantiene como principal hipótesis diagnóstica. Se suspende el tratamiento, sustituyéndose inicialmente por ciclosporina, que ante la ausencia de mejoría de la clínica neurológica se cambia por everolimus. El farmacéutico informa al personal de enfermería de la administración de everolimus por sonda nasogástrica (SNG). Tras 4 días en coma barbitúrico y desaparición del estatus, se suspen-

de el tiopental y se introduce fenobarbital, recuperando progresivamente el nivel de conciencia. Se repite la RMN el **día 58 postrasplante** (16 días tras la aparición del estatus), que muestra una **significativa reducción de las lesiones**, contribuyendo a afianzar la sospecha de iatrogenia.

En este segundo ingreso en UCI presenta una infección urinaria por *Enterobacter cloacae* y traqueo-bronquitis purulenta por *Proteus mirabilis* tratadas con linezolid y piperacilina-tazobactam, respectivamente, según antibiograma. Además se aísla *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en urocultivo, que se decide tratar inicialmente con carbapenem. Informamos de la interacción meropenem-valproico, por lo que se propone y acepta el cam-

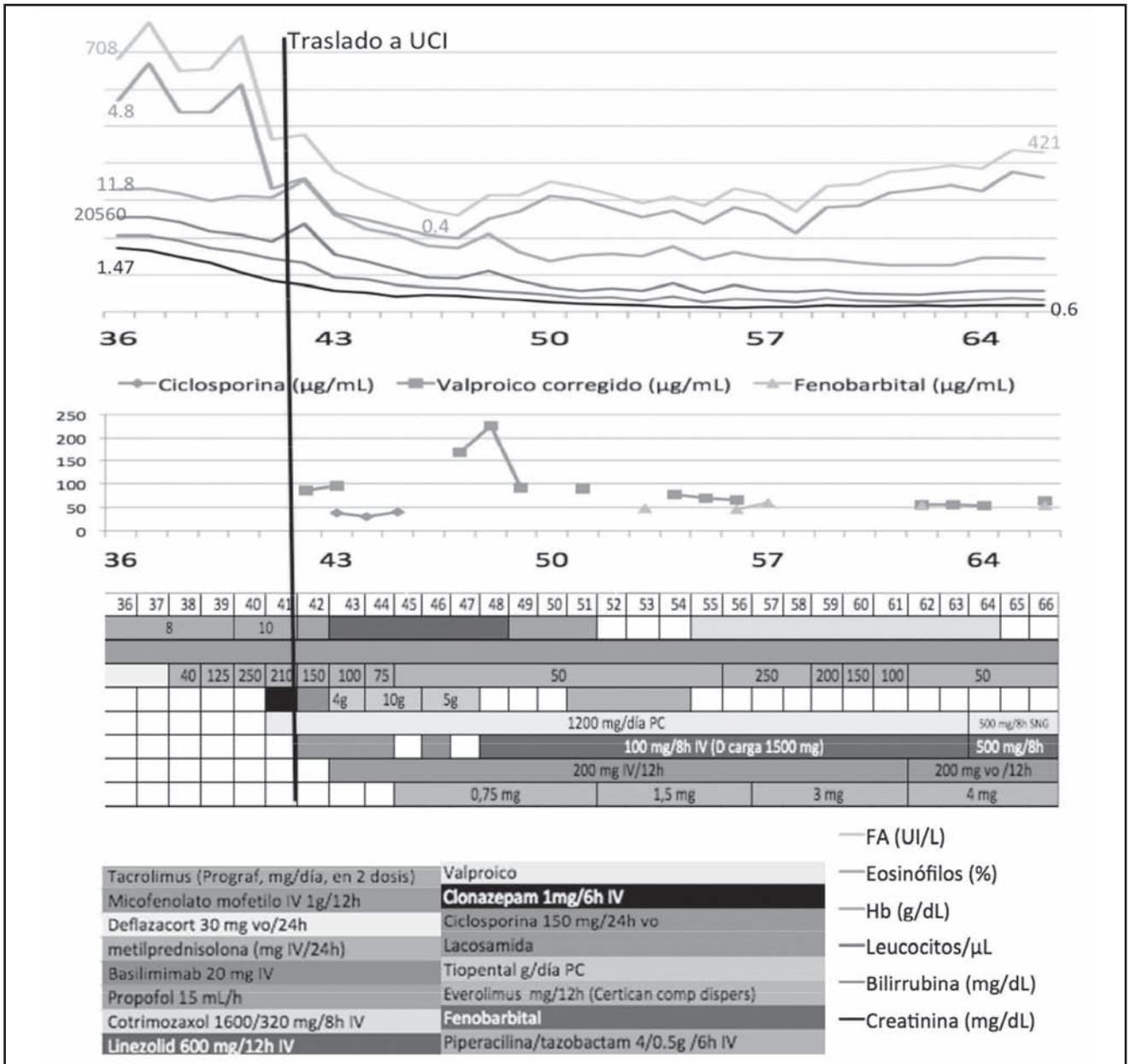


En las imágenes se puede observar una reducción de las lesiones (zonas blancas brillantes).

bio de antibiótico por cotrimoxazol según antibiograma, con buena evolución clínica.

En cuanto a la función del injerto, la paciente presenta datos compatibles con rechazo. Los niveles de everolimus se mantienen permanentemente por debajo del intervalo terapéutico (siempre inferiores a 1 µg/mL). El fármaco informa de la interacción everolimus-fenobarbital, por lo que se decide incrementar la dosis. Dada la buena evolución, en el **día 67 postrasplante**, se decide de nuevo el **traslado a planta**.

En el día +80 postrasplante se detecta una nueva línea de prescripción de micafungina, además de meropenem (continuaba en este momento con valproico). Gracias a la pronta actuación farmacéutica no llegan a



Evolución de parámetros analíticos, niveles de anticomiciales y dosis de antibióticos e inmunosupresores hasta el día 66 postrasplante.

administrarse los fármacos y se sustituyen por piperacilina-tazobactam y fluconazol.

Discusión y aportación farmacéutica

Postoperatorio de trasplante hepático con evolución tórpida que presenta las siguientes complicaciones: extrahepáticas (anemia hemolítica intravascular por micafungina, probable leucoencefalopatía posterior reversible relacionada con tacrolimus e infecciones) y relacionadas con el injerto hepático (rechazo celular agudo).

El farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar aborda los siguientes problemas: interacciones, administración y optimización de la administración de inmunosupresores por sonda nasogástrica, detección y comunicación de reacciones adversas a medicamentos:

1. *Anemia hemolítica intravascular por micafungina*: la ficha técnica de Mycamine® recoge la anemia hemolítica como una reacción adversa rara (frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). En este caso el Servicio de Banco de Sangre alerta de la presencia de hemólisis, se realiza una búsqueda bibliográfica y, debido a la secuencia temporal, se relaciona con la administración de micafungina. Con el objetivo de filiar la causa de la hemólisis el banco de sangre realiza una PAI. Para ello se prepararon las muestras según los pocos datos publicados en la bibliografía. Inicialmente, la prueba no fue concluyente (aparición de hemólisis en la muestra del paciente y en los controles), ya que se realizó la PAI con una concentración de micafungina muy superior a la concentración terapéutica (50 mg/ml en lugar de 50 mcg/ml). Revisamos la farmacocinética de micafungina (concentraciones plasmáticas máximas del orden de 10 mcg/ml) y los artículos publicados y se detecta una errata en uno de los artículos. Se repitió la prueba con la concentración recomendada por el farmacéutico que, finalmente, resultó positiva para micafungina y negativa para caspofungina y los controles, confirmando una hemólisis intravascular mediada por inmunocomplejos.

Comunicamos la reacción adversa a través del formulario electrónico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano.

El farmacéutico interviene para que se proceda al registro de la alergia a micafungina en la historia clínica electrónica en el lugar reservado para ello, en la sección de "Alergias y reacciones adversas".

Un mes después de la resolución del cuadro, en la planta de hospitalización se intensifica el tratamiento antifúngico y se pauta de nuevo micafungina. El farmacéutico interviene evitando la administración por parte de enfermería e informa al médico, que suspende el tratamiento.

2. *Probable leucoencefalopatía posterior reversible relacionada con tacrolimus*: las complicaciones neurológicas son una causa frecuente de morbimortalidad en

los pacientes sometidos a trasplante hepático. El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor que ha demostrado su eficacia en la prevención del rechazo agudo en el trasplante de órgano sólido; sin embargo, la neuro y nefrotoxicidad son sus principales efectos adversos. La leucoencefalopatía posterior reversible es una de las formas más graves de neurotoxicidad (alteración del estado mental, cefalea, déficits neurológicos focales, trastornos visuales y convulsiones), que puede ser reversible reduciendo la dosis o suspendiendo el tratamiento. Se comunica la reacción adversa a través del formulario electrónico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano.

3. *Administración de micofenolato mofetilo*: después de la aparición del estatus convulsivo, la paciente requiere intubación orotraqueal, por lo que se coloca una sonda nasogástrica. Inicialmente se pauta micofenolato mofetilo por SNG, pero por recomendación farmacéutica se cambia a la vía intravenosa para evitar problemas relacionados con la absorción. Las mezclas intravenosas de micofenolato mofetilo se preparan en el Servicio de Farmacia en cabina de flujo laminar vertical, por ser considerado un fármaco biopeligroso por el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) del Departamento de Salud de Estados Unidos.

4. *Interacciones entre anticomiciales y antiinfecciosos*: el paciente presenta una infección urinaria por *E. coli* productor de BLEE. En este caso, el tratamiento de elección es un carbapenem; se prescribe tratamiento con meropenem. El farmacéutico informa de la interacción meropenem-ácido valproico (día 55: la paciente con tratamiento anticomial no lograba las tasas de supresión deseadas en el EEG). La interacción entre el carbapenem y el ácido valproico es conocida mediante estudios publicados, casos notificados y la información procedente de un estudio en voluntarios sanos (no publicado). Se ha comunicado una reducción del 60-100% en los niveles plasmáticos de valproato en un periodo de dos días, por lo que su efecto terapéutico puede verse reducido, considerándose una interacción clínicamente relevante.

Desde un punto de vista farmacocinético, la interacción es muy compleja y no se conoce con certeza su mecanismo, ya que parece que intervienen numerosos factores que disminuyen las concentraciones del antiepiléptico: disminución en la absorción del valproato, disminución de su reciclado enterohepático, cambio en su volumen de distribución disminuyendo la proporción de fármaco libre y aumento en su glucuronidación. Dada la magnitud de la reducción de los niveles plasmáticos y el tiempo reducido en el que parece producirse esta disminución, la monitorización de los niveles plasmáticos o los ajustes de dosis no se consideran de utilidad para manejar adecuadamente esta interacción.

Se propone como alternativa cotrimoxazol, que sin presentar interacciones farmacológicas supone una correcta cobertura antibiótica. Se acepta el cambio y se completan 10 días de tratamiento, con curación clínica y microbiológica de la infección.

5. *Interacciones entre inmunosupresores y anticomiciales*: everolimus se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP3A4 y es un sustrato de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína P. Por lo tanto, su absorción y eliminación puede estar influenciada por fármacos que afectan al CYP3A4 y/o glicoproteína P. El fenobarbital, que es un potente inductor enzimático, disminuye la exposición a everolimus por los dos mecanismos. Se advierte desde la instauración del tratamiento, pero debido a la limitación de uso de los anticalcineurínicos, se valora el balance beneficio-riesgo y se decide administrar ambos fármacos. La ficha técnica del everolimus recoge que la C_{max} y el AUC se reducen en un 60% y un 16% cuando se administra con una comida rica en grasas. Para minimizar la variabilidad, la ficha técnica recomienda tomar Certican®, con o sin alimentos, pero siempre del mismo modo. El farmacéutico recomienda administrar everolimus separadamente de la nutrición enteral para optimizar la absorción y monitorizar estrechamente los resultados de laboratorio de los niveles sanguíneos del everolimus para evitar un repunte de sus valores en las reducciones de dosis del fenobarbital.
6. *Administración de everolimus*: everolimus solo está disponible en forma farmacéutica oral y, ya que el paciente está intubado y es portador de SNG, se administra la dosis en forma de comprimidos dispersables (solo disponibles en dosis de 0,25 mg y 0,1 mg). Se recuerda a enfermería la técnica más adecuada de dispersión de comprimidos (usando una jeringa) y se deja información por escrito recomendando medidas de protección personal, ya que el everolimus está con-

siderado un fármaco biopeligroso por el NIOSH. Debido a la interacción con el fenobarbital, se incrementa la dosis de everolimus hasta 6 mg cada 12 horas, lo que supone la administración de 48 comprimidos dispersables diarios de Certican® 0,25 mg. El farmacéutico comprueba la correcta dispersión de un número tan alto de comprimidos y revisa diariamente la correcta administración por parte de enfermería que, al tener que administrar dosis tan elevadas, con frecuencia utilizaba la presentación de Certican® 1 mg, que no son comprimidos dispersables y no es la forma farmacéutica adecuada para administración por SNG. En conclusión, se ha informado acerca de las vías de administración e interacciones, se ha participado en la filiación de una reacción adversa muy grave y extremadamente infrecuente, se ha evitado una peligrosa segunda reexposición a ese fármaco y se ha colaborado diariamente con el equipo médico en la evaluación y búsqueda de alternativas terapéuticas seguras y efectivas, que con una alta probabilidad, han contribuido a la progresiva mejoría del paciente.

Referencias

1. Fichas técnicas. Centro de Información de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
2. Yoshizawa S *et al.* Micafungin-induced hemolysis attack due to drug-dependent antibody persisting for more than 6 weeks. *Leuk Res.* 2010 Feb; 34(2): e60-1.
3. Díaz Pallarés *et al.* Análisis de la interacción ácido valproico-mepopenem en pacientes hospitalizados. *Neurología.* 2012; 27(1): 34-38.
4. Alerta de la AGEMED [consultado 24/04/2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2010/enero/docs/informe-mensual_enero-2010.pdf.
5. Qisi Wu *et al.* Tacrolimus-Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Solid Organ Transplantation. *Eur Neurol* 2010; 64: 169-177.