

Dosificación de cidofovir en un paciente crítico en hemodiafiltración continua venovenosa



Cidofovir dosage in a critically ill patient undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration

Sr. Director:

Introducción

Cidofovir es un inhibidor de la DNA-polimerasa vírica utilizado en infecciones sistémicas por *Adenovirus* como tratamiento fuera de indicación¹⁻³. Se elimina mayoritariamente por orina y está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr) <55 mL/min, ya que se desconoce la eficacia, seguridad y la dosis óptima en insuficiencia renal (IR) grave. Su principal efecto adverso es la nefrotoxicidad¹.

La IR y la necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal, como la hemodiafiltración continua venovenosa (HDFVVC), son frecuentes en pacientes críticos⁴. Cidofovir cumple todas las características para ser eliminado eficazmente por HDFVVC, al ser excretado mayoritariamente por vía renal, unirse poco a proteínas plasmáticas, presentar poca distribución a tejidos y tener un tamaño inferior al del poro del hemofiltro^{1,5}. Sin embargo la información respecto su dosificación en esta circunstancia es nula.

A continuación presentamos un caso clínico de una paciente sometida a HDFVVC que precisó tratamiento con cidofovir, ante lo cual se planteó la necesidad de ajustar la dosis.

Descripción del caso

Mujer de 24 años, natural de Estados Unidos, de 70 kg y 175 cm, sin antecedentes de interés que acudió a urgencias por tos seca, molestias precordiales, diarreas acuosas y fiebre. A la exploración destacaron crepitantes bilaterales e insuficiencia respiratoria (saturación de oxígeno basal del 80%). En la radiografía de tórax se observaron infiltrados intersticiales y neumotórax bilateral con neumomediastino. En la analítica destacó leucocitosis con desviación a la izquierda ($11.700 \cdot 10^9/L$ leucocitos, 81% neutrófilos), PCR = 15,93 mg/mL y LDH = 1,154 UI/L. Se realizaron los siguientes estudios microbiológicos, que resultaron negativos: dos hemocultivos, urinocultivo, antigenuria para *Legionella* y neumococo, frotis faríngeo

para detección de *Adenovirus*, virus de la gripe A y B, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial, *Coronavirus*, *Rinovirus* y *Enterovirus* y muestra sanguínea para la detección de infección por VIH (anticuerpos anti-VIH y Ag p24). Con la sospecha de neumonía extrahospitalaria grave se inició tratamiento intravenoso (iv) empírico con ceftriaxona 2 g/24 h, levofloxacino 500 mg/12 h por tres días, continuando con 500 mg/24 h y oxigenoterapia. La paciente ingresó en la UCI.

En las primeras 48 horas la paciente presentó deterioro respiratorio, requiriendo intubación orotraqueal y ventilación mecánica, ante lo cual, en el día +2 se amplió el espectro antibiótico iv a meropenem 1 g/6 h, linezolid 600 mg/12 h, anfotericina B liposomal 300 mg/24 h (para cubrir histoplasmosis) y aciclovir 750 mg/8 h. El cuadro diarreico se limitó. Por deterioro progresivo se añadieron en el día +6 doxiciclina 100 mg/12 h iv, y metilprednisolona 60 mg/8 h iv (por la posibilidad de neumonía organizativa o vasculitis). La paciente presentó deterioro hemodinámico e IR progresiva atribuida a shock séptico y nefrotoxicidad, objetivándose un CL_{cr} en orina de 24 h de 9,4 mL/min (día +6), siendo éste de 106,5 mL/min al ingreso (estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault a partir de una creatinina sérica de 0,9 mg/dL). Se amplió el estudio etiológico mediante la determinación de autoanticuerpos para descartar un síndrome renopulmonar autoinmune (los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos, y antimembrana basal fueron negativos), la determinación del antígeno de galactomanano en sangre (negativa) y un lavado broncoalveolar (LBA), donde se solicitaron nuevos cultivos bacterianos y fúngicos (negativos) y detección de antígenos víricos, todos negativos excepto la PCR para *Adenovirus* (resultado recibido el día +7). Dado que fue el único aislamiento microbiológico y ante la plausibilidad etiológica, se orientó como una neumonía por *Adenovirus* con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario. No se identificó el serotipo. Debido a la IR aguda de la paciente y la negatividad de otros aislados, se suspendieron anfotericina B liposomal y aciclovir, se ajustó el resto de tratamiento antibiótico (meropenem 1 g/12 h iv y levofloxacino 250 mg/48 h iv)⁶, y se inició tratamiento con ganciclovir 200 mg/24 h iv (ajustado por función renal), a espera de la mejoría del CL_{cr} para iniciar cidofovir. Ante la presencia de oligoanuria se decidió iniciar soporte renal sustitutivo el día + 11 en forma de HDFVVC debido a la inestabilidad hemodinámica (volumen de pérdidas deseado de 100-160 mL/h, flujo sanguíneo=160 mL/min, flujo de efluente = 2 L/h; hemofiltro de acrilonitrilo con superficie = 0,9 m²) con el correspondiente ajuste de dosis de los tratamientos antibióticos (meropenem 500 mg/8 h iv y levofloxacino 250 mg/24 h iv)⁷.

Tres días más tarde se discontinuó el tratamiento empírico con doxiciclina y linezolid. Tras el inicio de ganciclovir se objetivó linfopenia, plaquetopenia y anemia progresiva acompañada de sangrado intraalveolar,

pudiendo estar potenciada la hematotoxicidad por el tratamiento previo de linezolid. Por ello, se consideró iniciar tratamiento con cidofovir aún no habiendo mejoría de la función renal. Ante la contraindicación de su uso en insuficiencia renal grave y la falta de referencias a su utilización en HDFVVC en ficha técnica, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Micromedex sin hallar ninguna referencia. Se decidió finalmente, teniendo en cuenta la función renal de la paciente y el efecto nefrotóxico de cidofovir, instaurar la terapia con dosis reducida según la estrategia de Brody *et al.*, en pacientes sometidos a hemodiálisis de alto flujo, y considerar empíricamente para nuestro paciente un CL_{cr} de 40-50 mL/min (0,57-0,71 mL/kg/min). Así pues, tras obtener el consentimiento informado familiar se administró una dosis de inducción de 2,5 mg/kg (175 mg) semanal durante 2 semanas y posteriormente, cada 15 días⁷. En el momento de iniciar el tratamiento (día + 13) la paciente tenía una diuresis residual de 300 mL/día.

Para prevenir la nefrotoxicidad se realizó el tratamiento habitual (hidratación y probenecid). Durante todo el tratamiento con cidofovir la paciente continuó en hemodiafiltración y no presentó ningún efecto adverso atribuible.

En el día + 17, se objetivó un hemocultivo positivo para *Estafilococo coagulasa* negativo iniciándose tratamiento con vancomicina 1 g/24 h (CL_{cr} 40 mL/min). Tras tres dosis de tratamiento se monitorizaron las concentraciones plasmáticas de este antibiótico, obteniendo concentración mínima de 13 mg/dL, acorde con las esperadas con un CL_{cr} de 40 mL/min, por lo que se continuó con la misma posología.

Tras cuatro dosis de cidofovir la PCR para *Adenovirus* se negativizó en LBA del día + 27. Se realizó entonces una biopsia pulmonar donde no se objetivaron signos sugestivos de infección viral, suspendiéndose el tratamiento antiviral.

A pesar de los tratamientos instaurados la paciente presentó evolución desfavorable, con insuficiencia respiratoria refractaria secundaria a síndrome de distrés respiratorio agudo que requirió soporte con Oxigenación con Membrana Extracorpórea (ECMO), sin más aislamientos microbiológicos, y aumentando el componente de fibrosis en el parénquima pulmonar objetivado mediante biopsia transbronquial. La paciente fue finalmente *exitus* tras 52 días de ingreso.

Discusión

La utilidad y disponibilidad de diferentes tratamientos antivíricos frente a infecciones graves por adenovirus es limitado y hasta la fecha cidofovir es considerado tratamiento de primera elección^{2,3,8}.

Según nuestro mejor conocimiento, no existe información indexada sobre la dosificación de cidofovir en HDFVVC. Únicamente existe un estudio farmacocinético

en 24 pacientes con diferentes grados de función renal y en hemodiálisis de alto flujo, en el que se observó una relación inversa entre el área bajo la curva de cidofovir y el CL_{cr} , proponiendo ajustar la dosis en base al CL_{cr} ⁹. La fracción de dosis extraída en hemodiálisis intermitente fue 52%, aproximadamente la mitad de la eliminada en pacientes con buena función renal. A pesar de no ser técnicas de extracción renal equiparables, ante la ausencia de información y de alternativas terapéuticas (toxicidad hematológica con ganciclovir y ribavirina), se decidió iniciar el tratamiento con cidofovir, considerando una eliminación por HDFVVC similar a la obtenida en hemodiálisis de alto flujo. Se consideró un aclaramiento de 40-50 mL/min, por un estudio llevado a cabo paralelamente en nuestro centro sobre la dosificación de amikacina en pacientes sometidos a HDFVVC, y dicho aclaramiento se confirmó posteriormente por las concentraciones plasmáticas obtenidos de vancomicina¹⁰. Como continuó en hemodiafiltración hasta el momento del *exitus*, no se pudo conocer la potencial nefrotoxicidad del fármaco. En otro estudio realizado en seis pacientes trasplantados renales con nefropatía asociado al virus BK, se emplearon dosis bajas de cidofovir semanales (0,25 mg-1 mg/kg) sin utilizar probenecid. La función renal de estos pacientes permaneció estable o mejoró en el 82,2% de los casos¹¹. En nuestro caso, desafortunadamente, no fue posible determinar las concentraciones séricas de cidofovir durante el tratamiento, ni se pudo asegurar la etiología del cuadro al no hallar cambios citopáticos típicos en la biopsia transbronquial. Sin embargo, siendo el adenovirus el único aislamiento microbiológico y siendo un agente etiológico plausible, se consideró un probable agente causante, aún en ausencia de otros signos típicos de dicha infección (conjuntivitis, exantema y hepatoesplenomegalia) más propios de enfermos inmunodeprimidos. La no recuperación a pesar de la negativización es atribuible a la instauración del síndrome de distrés respiratorio agudo.

A pesar de las limitaciones del trabajo, creemos que es relevante que la paciente no presentase complicaciones adicionales durante el tratamiento con cidofovir, así como el razonamiento que llevó a la dosificación utilizada. No obstante, consideramos que son necesarios más estudios que evalúen la eficacia y el ajuste de dosis de antivíricos en infecciones por *Adenovirus* en pacientes en HDFVVC.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vistide (cidofovir anhidro): ficha técnica [online]. Disponible de URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000121/human_med_001145.jsp&mid=WC0b01ac058001d124[Aceso 11 Enero 2012].
2. Hatakeyama N, Suzuki N, Kudoh T, Hori T, Mizue N, Tsutsumi H. Successful cidofovir treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplant. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(10):928-9.

3. Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol.* 2008;18(6):357-74.
 4. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;17;294(7):813-8.
 5. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(12):997-1038.
 6. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med.* 2011 Apr;37(4):632-8.
 7. Carcelero E, Soy D. Dosage of antipseudomonal antibiotics in patients with acute kidney injury subjected to continuous renal replacement therapies. *Med Intensiva.* 2013 Apr;37(3):185-200.
 8. Dropulic LK, Cohen JI. Update on new antivirals under development for the treatment of double-stranded DNA virus infections. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(5):610-9.
 9. Brody SR, Humphreys MH, Gambertoglio JG, Schoenfeld P, Cundy KC, Aweeka FT. Pharmacokinetics of cidofovir in renal insufficiency and in continuous ambulatory peritoneal dialysis or high-flux hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65(1):21-8.
 10. Carcelero E, Soy D, Guerrero L, Castro P, Poch E, Fernández J, Nicolás JM, Ribas J. [Abstract] Amikacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. II International Conference on Antimicrobial Research (ICAR). Lisboa (Portugal), 21-23 de noviembre de 2012.
 11. Cabello V, Margarit N, Díaz Pedrero M, Bernal G, Pereira P, Gentil MA. Treatment of BK virus-associated nephropathy with Cidofovir in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(9):2930-2.
- H. Anglada Martínez¹, E. Carcelero San Martín¹, P. Castro Rebollo² y D. Soy Muner¹
- ¹Servicio de Farmacia. ²Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clinic. Barcelona. España.
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: hangladamartinez@gmail.com
(Helena Anglada Martínez).
- Recibido el 12 de febrero de 2013; aceptado el 20 de noviembre de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.777

Síndrome hemofagocítico secundario a la administración de Peg-interferon



Secondary hemophagocytic syndrome due to Peg-interferon administration

Sr. Director:

El síndrome hemofagocítico se define como un estado de hiperinflamación caracterizado por una estimulación ineficaz de la respuesta inmune que genera una hiperactivación permanente de macrófagos y linfocitos T citotóxicos¹.

Este síndrome puede desencadenarse por múltiples factores incluyendo procesos neoplásicos, enfermedades autoinmunes, infecciones o la administración de ciertos fármacos, siendo lo antiepilépticos el grupo con mayor número de casos notificados^{2,3}.

Presentamos un caso de síndrome hemofagocítico desencadenado tras el inicio del tratamiento frente al Virus de la Hepatitis C (VHC). Se trata de un varón de 47 años trasplantado de hígado en 2012 por cirrosis secundaria a infección por VHC genotipo 1a, iniciando desde entonces tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y ácido micofenólico. El paciente desarrolló un cuadro de rechazo agudo a los seis meses del trasplante que requirió tratamiento con corticoides, presentado mejoría tras tratamiento.

Ocho meses después del trasplante se confirma reinfección por VHC, revelándose en la biopsia hepática

hepatitis colestásica, por lo que se decide iniciar tratamiento antiviral bajo la modalidad de uso compasivo con sofosbuvir 400 mg/día, ribavirina 800 mg/día y Peg-interferón alfa 2a 180 µg semanalmente. Tras mala tolerancia a la primera dosis de interferón, el paciente acude a consultas tras la segunda inyección refiriendo mal estado general, fiebre de 38°C, aumento de su hipertrigliceridemia basal hasta 1238 mg/dL, disnea a mínimos esfuerzos e intensa ictericia, motivo por el cual se decide el ingreso para el estudio.

En los primeros días del ingreso el paciente presenta pancitopenia marcada, con plaquetopenia ($11 \times 10^3/\mu\text{L}$), leucopenia ($0,97 \times 10^3/\mu\text{L}$), neutropenia ($0,4 \times 10^3/\mu\text{L}$) y anemia (8,6 g/dL) que requiere la administración de transfusiones sanguíneas y de factor estimulante de granulocitos. Además la analítica refleja valores elevados de ferritina (5851 ng/mL) y un empeoramiento de su función hepática, con aumento de la bilirrubina hasta 34,1 mg/dL. A los dos días del ingreso el paciente es trasladado a UCI por disnea e hipotensión. Bajo sospecha de síndrome hemofagocítico, se realiza una punción de medula ósea, revelando esta aislados de histiocitos con hemofagocitos.

Se decide suspender tratamiento antiviral completo, solicitándose serología para herpes simple, varicela-zoster, herpesvirus-6, parvovirus, citomegalovirus, virus Epstein-Barr y hemocultivos para descartar *Mycobacterium tuberculosis*, dado que el paciente presentaba antecedentes de tuberculosis latente con tratamiento incompleto debido al desarrollo de toxicidad hepática por isoniazida. Todos estos resultados fueron negativos.

Durante sus estancia se decide iniciar tratamiento con antibioterapia de amplio espectro y corticoides a dosis de 1 mg/kg /día (dosis total = 80 mg), manteniéndose la dosis completa durante 15 días y reduciendo posteriormente la dosis gradualmente. El paciente mejora de