



Farmacia  
**HOSPITALARIA**

www.elsevier.es/farmhosp



## CARTAS AL DIRECTOR

### Toxicidad aguda de altas dosis de metotrexato en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños: a propósito de un caso

#### *Acute toxicity of high doses of methotrexate in treatment of ALL in children: a case study*

Sr. Director:

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) constituye uno de los mayores éxitos en la historia de la medicina. Los índices de supervivencia infantiles han mejorado, en las últimas décadas, hasta alcanzar cotas de curación del 80%<sup>1</sup>.

El metotrexato (MTX) a dosis elevadas (MTXHD) está incluido en las pautas de los tratamientos quimioterápicos de numerosas neoplasias. Es un ácido débil de eliminación renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Su toxicidad es dependiente de concentración y tiempo de exposición, y las concentraciones plasmáticas son el mejor valor predictivo de toxicidad.

La carboxipeptidasa G2 (CPDG2) o glucarpidasa, enzima bacteriana recombinante, hidroliza el MTX a metabolitos inactivos: ácido glutámico, ácido 4-deoxi-4-amino-N10-metilptericoico (DAMPA) y 7-OH-DAMPA.

Presentamos el caso de un varón de 12 años (53 kg, 1,6 m<sup>2</sup>) diagnosticado de LLA-B común de muy alto riesgo [con t(9;22) y más del 5% de blastos el día +14/+21] recibió tratamiento de inducción del esquema LLA, de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP)<sup>2</sup> 2005, con buena tolerancia. No tiene otros antecedentes de interés ni recibe mediación concomitante que interaccione con el MTX.

El día +36, según criterios hematológicos, inicia un primer ciclo de consolidación del esquema LLA-SEOP 2005 con MTXHD de 4,5 g/m<sup>2</sup> en perfusión de 24 h, con tratamiento oral coadyuvante (mercaptopurina 50 mg/24 h e imatinib 400 mg/24 h) y administración intratecal (MTX-AraC-hidro-cortisona).

Durante la primera administración de la fase de consolidación presenta un máximo febril (39,1 °C), por lo que se suspende la infusión a las 3 h del inicio y habiéndose administrado 1,1 g de MTX de los 7,2 g programados. Tras instauración empírica antibiótica, con teicoplanina y ceftazidima, la concentración de MTX (MTXs) a las 24 h tras la infusión es de 5,5 μmol. La monitorización habitual de estas concentra-

ciones la realiza el servicio de análisis clínicos de nuestro hospital. Un MTXs < 0,2 μmol es el límite recomendado para finalizar el rescate.

Se inicia rescate con ácido fólico (30 mg/m<sup>2</sup>/6 h), según Normograma de Bleyer, e hiperhidratación de 3 l/m<sup>2</sup>/día con alcalinización urinaria para facilitar la eliminación del fármaco. A las 24 h tras infusión, se mostró un valor de creatinina sérica (Crs) de 2,24 mg/dl, hiperuricemia (5,3 mg/dl) e hiperfosforemia (8,5 mg/dl).

A las 36 h, la Crs aumentó a 2,7 mg/dl (4,5 veces el valor basal), con deterioro de la función renal a un aclaramiento de 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, determinado mediante orina de 24 h. Toxicidad renal de grado II y hepática de grado IV, según la clasificación de la OMS. El valor obtenido de MTX fue de 4,75 μmol.

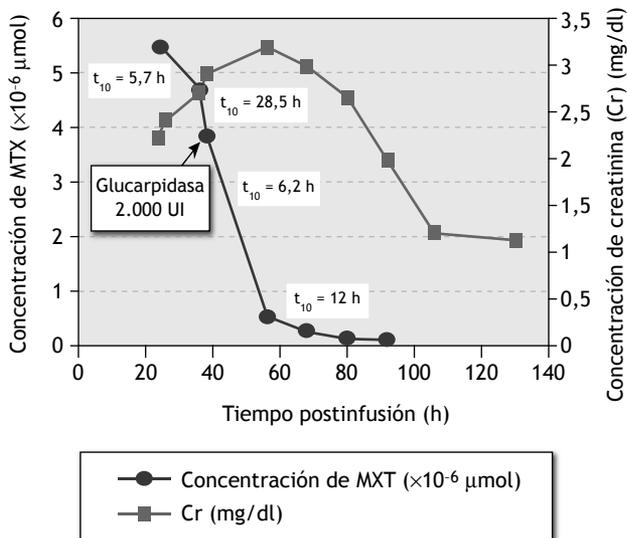
Debido al empeoramiento de la función renal, se decide ingresar al paciente en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Durante la exploración física, refiere parestesias en las manos. Se instaura tratamiento con rasburicasa (12 mg/24 h), hidróxido de aluminio, perfusión sin aportes de potasio ni calcio, fólico (100 mg/m<sup>2</sup>/6 h), hiperhidratación a 5 l/m<sup>2</sup>/día, mantenimiento de la alcalinización urinaria (bicarbonato 6 ml/100 ml), perfusión de furosemida (0,2 mg/kg/h) y tratamiento antibiótico empírico previo, ajustado a insuficiencia renal.

El MTXs a las 38 h fue de 3,91 μmol, bioquímicamente expresado por una Crs de 2,9 mg/dl y ALT de 66 U/l. Tras 40 h postinfusión y ante la falta de efectividad de las medidas correctoras, según el esquema de intoxicación por MTXHD del protocolo LLA-SEOP 2005, se decide administrar CPDG2, 50 U/kg/día; el servicio de farmacia tramita la adquisición del fármaco bajo el epígrafe de "tratamiento en uso compasivo". Ante la falta de disponibilidad nacional de CPDG2, se administran 2.000 U/24 h en 5 min a las 40 h, y se suspende el leucovorin 2 h antes y 2 h después. Se observó una eficaz reducción de las concentraciones a 0,53 μmol (56 h), 0,26 μmol (68 h), 0,13 μmol (80 h), 0,09 μmol (92 h); disminución del 84% respecto a los valores previos.

Se decide el alta a planta por mejora clínica y analítica con función renal de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Las funciones renal y hepática se normalizaron progresivamente, con uremia de 2,1 mg/dl; Crs, 0,83 mg/dl y bilirrubina, 0,3 mg/dl (fig. 1).

Una semana después del inicio del MTX, se dio de alta al paciente sin incidencias.



**Figura 1** Evolución de los parámetros analíticos durante la intoxicación con metotrexato (MTX).

La disminución de la toxicidad depende de un adecuado rescate con leucovorin y la rápida eliminación del citostático. Retrasar esta actuación puede desencadenar un fallo renal agudo, resultado de la precipitación del MTX o sus metabolitos en los túbulos renales<sup>3</sup>.

Como posibles causas del retraso en la eliminación del MTX se contemplan la disfunción renal agravada, la presencia de genotipos mutados en los que se observa una mayor tendencia a toxicidad<sup>4</sup>, así como hidratación y alcalinización suficientes<sup>5</sup>.

Tras aplicación de medidas correctoras, se decidió administrar glucarpidasa, que proporcionó una ruta alternativa por eliminación hepática y redujo las concentraciones séricas, sin recuperación de la función renal.

Los MTXs fueron realizados mediante determinación FPIA. Estando descrita con dicha técnica una sobrestimación de los resultados fruto de la reacción cruzada que se produce entre DAMPA y MTX, sería de elección la determinación por HPLC<sup>6</sup>. Sin embargo, ante la falta de disponibilidad de HPLC en nuestro hospital, se prosiguió con el inmunoanálisis para determinar la evolución y los MTXs para adecuar la duración del rescate con leucovorin.

Con posterioridad, se ha realizado al paciente un estudio genético de polimorfismo de los genes *TPMT* y *MTHFR*, ambos implicados en el metabolismo del MTX, y resultó ser heterocigoto en el gen *MTHFR C677T*, alteración genética en la que se observa una tendencia a mayor toxicidad, por lo que se aconseja una reducción de la dosis del tratamiento e incluso su suspensión<sup>4</sup>.

El segundo tratamiento de consolidación se realizó a 3 g/m<sup>2</sup> de MTX que fue bien tolerado. Las subsiguientes administraciones fueron a dosis plenas y transcurrieron sin incidencias. Finalizado el esquema, se programó para trasplante hematopoyético autólogo.

Los tratamientos con MTXHD pueden causar toxicidad grave que alarguen el ingreso hospitalario y afectar a la vida del paciente.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas es una práctica habitual para identificar a pacientes en

riesgo, ajustar dosis de folínico y establecer medidas correctoras.

El control y el manejo de sus posibles efectos adversos se presenta como un camino para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los pacientes pediátricos con enfermedades neoplásicas.

## Bibliografía

1. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA*. 2003;290:2001-7.
2. Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pediatría (niños mayores de 1 año) (LAL/SHOP-2005). Versión final: enero, 2006.
3. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11:694-703.
4. Przekop PR, TulganH, Przekop AA, Glantz M. Adverse drug reaction to methotrexate: pharmacogenetic origin. *JAOA*. 2006;106:706-7.
5. Flobaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol*. 1999;17:1589-94.
6. Ficha técnica de Voraxaze™. Laboratorio Protherics UK Limited. Junio, 2007.

L. Perriñez-Párraga\*, O. Pérez-Rodríguez,  
F. do Pazo-Oubiña y M. Crespí-Monjo  
*Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Dureta,  
Palma de Mallorca, Illes Balears, España*  
Recibido el 16 de julio de 2008;  
aceptado el 10 de febrero de 2009  
\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: leomenorca@yahoo.es  
(L. Perriñez-Párraga).

## Cuadro confusional y alucinaciones por interacción entre rasagilina y escitalopram

### *Clinical manifestation of confusion and hallucinations caused by an interaction between rasagiline and escitalopram*

Sr. Director:

Rasagilina es un antiparkinsoniano inhibidor de la monoaminoxidasa B relacionado química y farmacológicamente con selegilina. Los efectos adversos que aparecen con mayor frecuencia cuando se usa en monoterapia son cefaleas, mareos, náuseas, artralgias y astenia<sup>1</sup>. Tal como se recoge en la ficha técnica del medicamento "no puede administrarse junto con fluoxetina o fluvoxamina y se debe usar con precaución en pacientes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO ya que se han comunicado reacciones adversas graves"<sup>2</sup>.

A continuación se presenta el caso de una paciente tratada con rasagilina y escitalopram con un cuadro confusional y alucinaciones causadas, probablemente, según el algoritmo de causalidad de Naranjo, por la interacción entre ambos fármacos.

Mujer de 66 años con depresión, en tratamiento con escitalopram 10 mg diarios hace 2 años, y enfermedad de Parkinson, en tratamiento con rasagilina 1 mg diario desde hace, aproximadamente, 3 meses. La paciente presenta, además, hidrocefalia normotensiva no activa e hipertensión arterial.

Acude a urgencias donde su marido relata que, tras un buen estado previo, 48 h antes comienza, de manera brusca, con ideas delirantes, agitación, alteración de la conducta y alucinaciones visuales. Presenta una presión arterial de 140/90 mmHg, con una temperatura axilar de 37,2°C. Se realiza tomografía computarizada cerebral para descartar causas neurológicas (ictus, traumatismos...) que pudiesen desencadenar un síndrome confusional. Se realiza también una analítica (hemograma y hemostasia), sin detectar alteraciones, por lo que se descarta proceso infeccioso, hemático o hepático.

Se ingresa a la paciente en medicina interna donde continúa agitada y con alucinaciones, por lo que se le administran 15 gotas de haloperidol. Se suspende la administración de rasagilina y escitalopram. Aproximadamente a las 24 h de su ingreso en planta y de la suspensión del tratamiento, la paciente afirma encontrarse mejor; desaparecieron las alucinaciones, la agitación y las ideas delirantes. Permanece ingresada durante 3 días y se reintroduce el tratamiento con escitalopram. De acuerdo con el servicio de neurología y dada la situación de la paciente, se decide suspender cualquier tratamiento antiparkinsoniano hasta su próxima evaluación.

Rasagilina, usada en monoterapia en el tratamiento del parkinsonismo, y según el único ensayo clínico controlado publicado, parece un fármaco seguro<sup>3</sup>. La administración junto con antidepresivos es frecuente, ya que uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes en la enfermedad de Parkinson es la depresión y todo ello a pesar de que hay pocos estudios controlados que confirmen la utilidad y la seguridad del uso concomitante de ambas clases de fármacos. Además, hay un riesgo potencial de desencadenar síndrome serotoninérgico, ya que la administración de ambos fármacos puede dar lugar a una excesiva estimulación de receptores serotoninérgicos y causar alteraciones del estado mental, trastornos disautonómicos y alteraciones neuromusculares, que son de presentación variable y no siempre completa y que, en algunos casos, puede tener consecuencias fatales<sup>4</sup>.

En este caso, la paciente desarrolla un cuadro confusional, alucinaciones y presenta agitación, que pueden atribuirse a una sobreestimulación serotoninérgica por el uso de rasagilina y escitalopram, aunque no puede describirse como un síndrome serotoninérgico completo ya que no cumple los criterios diagnósticos definidos para este síndrome<sup>4</sup>.

Estos síntomas neuropsiquiátricos podrían atribuirse a la comorbilidad de la enfermedad de Parkinson, pero descartamos esta posibilidad, ya que el parkinsonismo en esta paciente es de reciente aparición y estas alteraciones se dan en fases más tardías de la enfermedad. Además, hay una

rápida desaparición de los síntomas al discontinuar el tratamiento.

Revisando la literatura, encontramos 3 análisis clínicos controlados y un análisis post hoc de éstos que evalúan el uso de rasagilina con distintos antidepresivos (amitriptilina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina y trazodona a las dosis mínimas eficaces). En uno de los ensayos se describieron alucinaciones, aunque con una frecuencia similar a la de placebo y no se dio ningún caso de confusión o agitación. No se notificó ningún caso de síndrome serotoninérgico<sup>1</sup>.

Respecto al uso concomitante de otros antiparkinsonianos y distintos antidepresivos (nortriptilina, citalopram, fluvoxamina, amitriptilina), una revisión sistemática de la Cochrane concluye que no hay suficientes datos que confirmen la eficacia y la seguridad de estos tratamientos<sup>5</sup>. Un meta-análisis muestra, además, una menor eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en ancianos con parkinsonismo que en ancianos sin la enfermedad<sup>6</sup>. En ninguna de la 2 publicaciones se describieron casos de síndrome serotoninérgico. En un estudio abierto en 23.000 pacientes con enfermedad de Parkinson, el 26 % recibió tratamiento antidepresivo y en 11 de ellos se desarrollaron síntomas correspondientes, posiblemente, a un síndrome serotoninérgico, por lo que la FDA dio recomendaciones a los laboratorios que comercializan selegilina para que adviertan a los prescriptores sobre los posibles riesgos de la coadministración de su producto con antidepresivos<sup>7</sup>. También se ha publicado un caso de síndrome serotoninérgico de evolución letal por el uso de selegilina y fluoxetina<sup>8</sup>.

En conclusión, dada la falta de estudios controlados que confirmen la eficacia y la seguridad de los antidepresivos en la enfermedad de Parkinson y debido al riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico que puede ser grave, se debe tener cautela a la hora de usar antiparkinsonianos junto con antidepresivos y especialmente con aquellos más nuevos y con menor experiencia de uso, como rasagilina o escitalopram.

## Bibliografía

1. Nayak L, Henschcliffe C. Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:23-32.
2. Ficha técnica rasagilina (Azilect®). Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
3. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO Study Parkinson Study Group. *Arch Neurol*. 2002;59:1937-43.
4. Boyer E, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20.
5. Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane KHO, Rickards H, Clarke CE. Tratamientos para la depresión en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker W, Balderson C, Duda J, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2005;20:1161-9.
7. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:187-96.

8. Bilbao J, Mesa N, Castilla V, Dhimes P. Síndrome serotoninérgico: presentación de un caso de evolución letal y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp.* 2002;202:209-11.

Ana Cristina Bandrés Liso<sup>a,\*</sup> y Carla Toyas Miazza<sup>b</sup>  
<sup>a</sup>Farmacéutico de Enlace, Hospital Royo Villanova,  
Zaragoza, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova,  
Zaragoza, España

Recibido el 4 de noviembre de 2008;  
aceptado el 16 de marzo de 2009

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acbandres@salud.aragon.es  
(A.C. Bandrés Liso).

## Evaluación de los resultados de una base de datos con intervenciones farmacéuticas

### *Assessment of database results of pharmacist intervention*

Sr. Director:

Las bases de datos (BBDD) clínicas constituyen una importante fuente de investigación de resultados en salud. Disponer de registros basados en la práctica real permite estudiar la efectividad de las intervenciones sanitarias, conocer los beneficios que recibe el paciente, así como evidenciar y evaluar el trabajo realizado, lo que favorece el desarrollo de la actividad asistencial<sup>1-3</sup>. Por otra parte, estas BBDD pueden ser el punto de partida en la toma de decisiones clínicas, administrativas y políticas, así como para generar hipótesis de futuras investigaciones. Por lo tanto, resulta fundamental que los resultados obtenidos a partir de estas BBDD sean fiables. No obstante, errores, pérdidas de datos, incongruencias e inconcordancias en las BBDD clínicas son un hecho habitual<sup>2,4-6</sup>, lo que puede afectar a los resultados derivados de ellas.

Desde 1999, el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada desarrolla la BBDD del Programa Dáder, que almacena información sobre la actividad asistencial farmacéutica más importante y trascendente, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT). Concretamente, los registros de esta BBDD informan sobre los resultados clínicos negativos en relación con el uso de los medicamentos (RNM) detectados durante el SFT y sobre las intervenciones farmacéuticas emprendidas para resolverlos<sup>7</sup>. A noviembre de 2007, se contabilizaban 15.888 registros, enviados por más de 1.000 servicios de farmacia de distintos niveles asistenciales (farmacia comunitaria, hospital, atención primaria, residencias geriátricas) y países (España —principalmente—, Portugal, Brasil, Colombia, Costa Rica, Argentina). Actualmente, la BBDD del Programa Dáder pretende ser fuente de investigaciones que, mediante el análisis exhaustivo de los registros existentes, permita evidenciar, evaluar y

extraer conclusiones sobre el SFT. Así, Sabater et al<sup>8</sup> obtuvieron un listado de los distintos tipos de intervenciones realizadas durante el SFT, que permitió contrastar la información extraída de esta BBDD con otros estudios<sup>9</sup>.

Con el fin de difundir los resultados de la BBDD del Programa Dáder de la forma más precisa posible, se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, destinado a detectar los errores presentes en la BBDD y conocer la influencia de dichos errores en los resultados ofrecidos.

Se utilizó una muestra aleatoria simple de los 15.469 registros almacenados en la BBDD, desde el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006. Se excluyeron los registros que no debían formar parte de la base de datos, llamados registros improcedentes (éste fue el primer error considerado en el estudio): duplicados y otros que no aportaban la información suficiente para comprender el RNM o la intervención farmacéutica realizada. Posteriormente, se evaluaron los errores cometidos en la cumplimentación de los registros (segundo error considerado). Para hacer esto se analizaron los 11 apartados que componían cada registro; se consideró que había error de cumplimentación cuando el apartado se encontraba en blanco o no se rellenaba de acuerdo con los criterios preestablecidos sobre la correcta cumplimentación. Los resultados de la BBDD se obtuvieron midiendo 5 variables (5 apartados de los registros): tipo de RNM, estado del RNM, causa del RNM, vía de comunicación empleada para resolver el RNM y resultado de la intervención (tabla 1). Para conocer la influencia de los registros improcedentes y de los errores en la cumplimentación sobre los resultados de la BBDD, se compararon los resultados obtenidos a partir de la BBDD con los 15.469 registros (resultados originales) con los ofrecidos por la muestra tras eliminar dichos registros y corregir los errores de cumplimentación.

De los 1.200 registros de la muestra aleatoria, el 10,6% fueron excluidos por tratarse de registros improcedentes. De los 1.073 registros incluidos en el estudio, 745 (69,4%) presentaban algún error en la cumplimentación. Se identificaron 13 errores en la cumplimentación; los más frecuentes fueron: el RNM (problema de salud) que originaba la intervención farmacéutica no se indicaba en el apartado correspondiente (11,8%) y que no se describía la evolución del RNM (29,5%). No obstante, es preciso señalar que los errores de cumplimentación no impidieron, en ningún caso, la interpretación de la información de los registros. Aunque el apartado no se cumplimentara como debiera y, por lo tanto, se señalara un error de cumplimentación, el resto de los apartados del registro permitía la comprensión del RNM detectado, la intervención realizada y su resultado (en caso contrario hubiera sido un registro improcedente). En total, 197 (18,4%) registros presentaron al menos un error que afectaba a alguna de las 5 variables que mostraban los resultados de la BBDD. En la tabla 1 se observan los resultados ofrecidos por la muestra, tras la corrección de los errores en los 197 registros y la eliminación de los registros improcedentes. Según los intervalos de confianza del 95% calculados para los porcentajes estimados en la muestra (no se muestran en esta publicación), se observaron diferencias estadísticamente significativas en 6 categorías (afectan a 4 de las 5 variables resultado). La categoría tipo de RNM "Efecto de un medicamento innecesario" disminuyó en un 2,4% respecto a los resultados originales, la causa "duplicidad" disminuyó en un 1,9%, la categoría "manifestado" de la variable

**Tabla 1** Resultados de la base de datos del Programa Dáder tras la eliminación de los registros imprecisos y la corrección de los errores de cumplimentación (n = 1.073)

VARIABLES	CATEGORÍAS	%
Tipo de RNM	Problema de salud no tratado	25,1
	Efecto de un medicamento innecesario*	2,7
	Inefectividad no cuantitativa	16,3
	Inefectividad cuantitativa	19,9
	Inseguridad no cuantitativa	24,3
	Inseguridad cuantitativa	11,7
Estado del RNM	Manifestado*	88
	No manifestado*	12
Causa del RNM	Interacción	5,7
	Incumplimiento	14,8
	Duplicidad*	0,8
	Ninguna de las anteriores	78,7
Vía de comunicación empleada para resolver el RNM	Verbal farmacéutico-paciente*	27,8
	Escrita farmacéutico-paciente	1,9
	Verbal farmacéutico-paciente-médico*	38,7
	Escrita farmacéutico-paciente-médico	31,7
Resultado de la intervención	Intervención aceptada-problema de salud resuelto	70,8
	Intervención aceptada-problema de salud no resuelto	14
	Intervención no aceptada-problema de salud resuelto	3,9
	Intervención no aceptada-problema de salud no resuelto	11,3

RNM: resultado negativo en relación con la medicación.

\*Categorías en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas (los intervalos de confianza del 95% calculados para las proporciones no contenían el parámetro medido en los 15.469 registros de la base de datos del Programa Dáder).

estado del RNM y la categoría “verbal-farmacéutico-paciente-médico” de la variable vía de comunicación aumentaron en un 4,8 y un 3,6%, respectivamente, en detrimento de las categorías “no manifestado” y “verbal-farmacéutico-paciente”, que disminuyeron en la misma cuantía.

Conocer los errores presentes en las BBDD clínicas es importante para minimizarlos y mejorar la calidad de la información que contienen<sup>6</sup>. Algunas propuestas para reducir estos errores consisten en formar a los profesionales que remiten los registros o establecer adecuados sistemas de control en su procesamiento. Esto es especialmente importante cuando los registros utilizados no han sido validados previamente, como ocurre en este caso. Adicionalmente, podría

ser interesante realizar otros estudios donde se profundizara en las causas de los errores cometidos. Por otra parte, dado que los registros imprecisos y los errores de cumplimentación son circunstancias que modifican los resultados de la BBDD del Programa Dáder, los resultados corregidos publicados en esta carta suponen una valiosa aportación, ya que proporcionan nuevos datos, más exactos, sobre la implementación del SFT. Finalmente, es preciso indicar que los datos analizados corresponden a un periodo de 6 años y, en este tiempo, los procesos de recogida de los datos y de procesamiento de la información han podido ir mejorando. Esto indica el posible interés de un análisis temporal de los datos.

Los resultados preliminares de este trabajo han sido enviados al 37th European Symposium on Clinical Pharmacy, que fue celebrado del 22 al 24 de octubre en Dubrovnik (Croacia).

### Agradecimientos

A todos los farmacéuticos que participan en el Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico, ya que sin su trabajo y su constancia no se podría disponer de la valiosa información de la que se dispone para el desarrollo de la atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico.

### Financiación

El presente trabajo ha estado parcialmente financiado por la Cátedra Sandoz-Universidad de Granada de Investigación y Docencia y por Laboratorios Merck Sharp & Dohme (España).

### Bibliografía

1. Wong IC, Murray ML. The potential of UK clinical databases in enhancing paediatric medication research. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:750-5.
2. Rabeneck L, Menke T, Simberkoff MS, Hartigan PM, Dickinson GM, Jensen PC, et al. Using the national registry of HIV-infected veterans in research: lessons for the development of disease registries. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:1195-203.
3. Heslop L, Gardner B, Diers D, Poh BC. Using clinical data for nursing research and management in health services. *Contemp Nurse.* 2004;17:8-18.
4. Barba R, Losa JE, Guijarro C, Zapatero A. Fiabilidad del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica. *Med Clin (Barc).* 2006;127:255-7.
5. Robinson CA, Cocohoba J, MacDougall C, John MD, Guglielmo BJ. Discordance between ambulatory care clinic and community pharmacy medication databases for HIV-positive patients. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2007;47:613-5.
6. Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, De Walle HE, Armstrong NC, De Jong-van den Berg LT; EUROCAT Working Group. The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:675-82.
7. Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus Dáder MJ. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico: Método Dáder. 1.ª ed. Granada: Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica; 2007. Disponible en: <http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es>
8. Sabater D, Fernández-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Types of pharmacist interventions in pharmacotherapy follow-up. *Pharm Pract.* 2005;3:90-7.

9. Faus MJ, Sabater-Hernández D, Amariles P. Types of pharmacist interventions intended to prevent and solve negative outcomes associated with medication. *Pharmacotherapy*. 2007;7:e51-2. Disponible en: <http://www.pharmacotherapy.org/avptoc.html>

Daniel Sabater-Hernández<sup>a,\*</sup>, Mariam Beidas-Soler<sup>b</sup>,  
María I. Baena<sup>c</sup>, Pedro Amariles<sup>d</sup>, Loreto Sáez-Benito<sup>e</sup>,  
Fernando Martínez-Martínez<sup>f</sup> y María José Faus<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Programa Dáder, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada, España

<sup>b</sup>Farmacia Comunitaria, Ibiza, España

<sup>c</sup>Delegación de Salud, Córdoba, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada, España

<sup>d</sup>Cátedra de Farmacología y Farmacia Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada, España

<sup>e</sup>Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada, España

<sup>f</sup>Cátedra de Física y Química, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada, España

<sup>g</sup>Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 4 de noviembre de 2008; aceptado el 4 de marzo de 2009

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dsabater@gmail.com  
(D. Sabater Hernández).

## Leucoencefalopatía posterior reversible inducida por tacrolimus en un paciente con trasplante renal

### *Reversible posterior leukoencephalopathy induced by tacrolimus in a renal transplant patient*

Sr. Director:

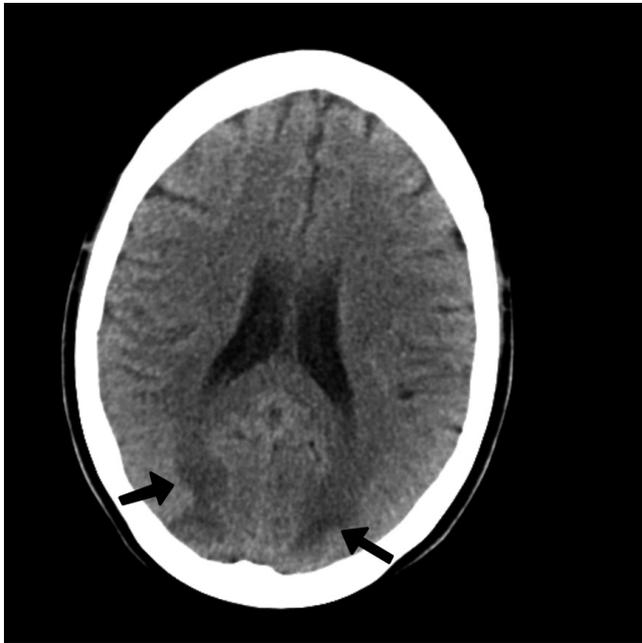
La leucoencefalopatía posterior reversible (LPR) es una alteración del sistema nervioso central que afecta fundamentalmente a la sustancia blanca de los lóbulos parietales y occipitales<sup>1</sup>. Se presenta tanto en adultos como niños y su etiopatogenia no es claramente conocida, aunque parece estar relacionada con una alteración de la autorregulación sanguínea cerebral con vasodilatación y edema. Las causas más frecuentes que pueden producir este síndrome son: encefalopatía hipertensiva, eclampsia, insuficiencia renal, alteraciones del colágeno, púrpura trombocitopénica trom-

bótica, porfiria, sida, inmunosupresores y fármacos citotóxicos. Numerosos fármacos, como ciclosporina, interferón alfa, inmunoglobulinas intravenosas, cisplatino o tacrolimus, se han relacionado con la aparición de este síndrome. El tacrolimus es un inmunosupresor con estructura tipo macrólido, que actúa suprimiendo las respuestas inmunitarias tanto de tipo humoral como las mediadas por células. Está indicado en la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardíacos y en el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistentes al tratamiento con otros inmunosupresores. Presenta un gran número de reacciones adversas; las más frecuentes son: gastrointestinales (diarrea, náuseas), neurológicas (dolor de cabeza, temblor), insuficiencia renal, hiperglucemia e hipertensión. La mayoría de ellas suelen ser reversibles y/o responden a la reducción de la dosis.

Describimos el caso de una paciente con trasplante renal que presentó un episodio de leucoencefalopatía posterior reversible tras recibir dosis altas de tacrolimus.

Mujer de 22 años, de 52 kg de peso, con antecedentes de trasplante renal en el año 2004, en tratamiento con tacrolimus (FK), micofenolato de mofetilo (MMF), prednisona y basiliximab, que ingresó en nefrología por un cuadro de astenia y vómitos. En la analítica presentó valores de FK y MMF de 2 y 0,18 ng/ml, respectivamente (intervalo terapéutico de FK, 5-15 ng/ml, y MMF, 1-6 ng/ml), y creatinina sérica de 3,2 mg/dl, por lo que se decidió realizar una biopsia renal ante la sospecha de un probable rechazo agudo por un abandono del tratamiento inmunosupresor. Ante este cuadro, se decidió iniciar sesiones de hemodiálisis y tratamiento intravenoso con metilprednisolona 1 g/día, micofenolato de mofetilo 1 g/12 h y tacrolimus 3 mg en perfusión continua cada 24 h. En los días posteriores, los valores de FK y MMF fueron de 8 y 2,7 ng/ml, respectivamente, y se decidió el cambio de tacrolimus a vía oral a dosis de 8 mg/12 h (0,3 mg/kg/día). El resultado de la biopsia fue compatible con rechazo agudo de categoría 3 de la clasificación de Banff con signos de necrosis tubular en vías de reparación. Después de 5 días, presentó un episodio de ceguera brusca y crisis tonicoclónicas que no cedieron con diazepam, por lo que se decidió su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, donde precisó intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica por bajo nivel de conciencia. Tras estabilizar a la paciente, se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal urgente, donde se observaron hipodensidades subcorticales bilaterales en ambos lóbulos occipitales (fig. 1), y una punción lumbar, con parámetros dentro de la normalidad. Ante la sospecha de la posible etiología del cuadro, se solicitaron concentraciones de tacrolimus que resultaron ser de 46 ng/ml. Tras este hallazgo, y ante la inminente intoxicación por este fármaco, se decidió retirar el tacrolimus y mantener la terapia inmunosupresora con corticoides y micofenolato de mofetilo, con control estricto de los valores y manteniéndolos dentro de intervalos terapéuticos.

A las 72 h, la paciente recuperó totalmente el nivel de conciencia sin presentar ninguna focalidad ni nuevas crisis convulsivas. Transcurridos 7 días del cuadro agudo convulsivo, se realizó una resonancia magnética (RM) craneal donde se observó la desaparición completa de las hipodensidades occipitales. La paciente fue diagnosticada finalmente de leucoencefalopatía posterior reversible inducida por altas concentraciones de tacrolimus.



**Figura 1** Tomografía computarizada craneal donde se observan hipodensidades subcorticales.

La fisiopatología de la LPR en pacientes con tratamiento inmunosupresor es controvertida, pero parece tener relación con numerosos factores de riesgo, entre los que se encuentran las concentraciones elevadas del fármaco inmunosupresor. En nuestra paciente, la administración de dosis más elevadas, el deterioro de la función renal y la escasa monitorización terapéutica llevaron a unos valores de tacrolimus de 46 ng/ml, lo que supuso 3 veces más que el límite superior del intervalo terapéutico considerado eficaz y seguro.

La clínica característica de este cuadro incluye cefalea, náuseas, vómitos, alteraciones visuales, crisis convulsivas y disminución del nivel de conciencia, que incluso puede llevar al coma y producir la muerte en algunas ocasiones<sup>1,2</sup>. El diagnóstico se basa en la clínica y en las pruebas de imagen craneales. La TC suele ser la primera prueba por su disponibilidad y porque permite detectar hipodensidades en las zonas cerebrales posteriores. La RM, que posee una mayor resolución, ayuda en el diagnóstico diferencial con entidades como accidentes isquémicos cerebrales, trombosis venosas, síndrome de obstrucción de la arteria basilar o cuadros de encefalitis y enfermedades desmielinizantes<sup>1</sup>.

El tratamiento de esta entidad requiere tanto el control de los síntomas como del mecanismo causal sospechado. La característica fundamental es una completa reversibilidad clínica y radiológica, en nuestro caso, comprobada con RM. Tras la revisión bibliográfica se encontraron casos similares de LPR en relación con el tratamiento con tacrolimus<sup>3-5</sup> y uno en relación con otro inmunosupresor, el sirolimus<sup>6</sup>. En todos ellos la descripción y la evolución fue similar a la de nuestra paciente, en que la clínica desapareció tras la reti-

rada de los fármacos. En un caso recientemente publicado<sup>3</sup>, se habla de un paciente que desarrolló LPR, en el contexto de un trasplante hepático, 7 meses después de comenzar tratamiento inmunosupresor y que mantuvo siempre valores dentro del intervalo terapéutico. En cambio, nuestra paciente desarrolló LPR tras alcanzar valores altos de FK en relación con dosis altas empleadas para el tratamiento del rechazo agudo de un trasplante renal.

El algoritmo de causalidad de Naranjo estableció como "probable" la relación entre tacrolimus y LPR. Este hecho, unido a que la retirada del fármaco supuso la reversión del cuadro, pone de manifiesto su posible implicación como causa "probable" de la leucoencefalopatía posterior reversible.

Por lo tanto, la terapia inmunosupresora no sólo requiere un cumplimiento riguroso por parte del paciente, sino que, además, es necesario una monitorización farmacocinética y farmacoterapéutica estrecha para evitar, en lo posible, sus posibles efectos adversos y complicaciones. Esta reacción adversa fue notificada al Sistema de Farmacovigilancia mediante la tarjeta amarilla.

## Bibliografía

1. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J.* 2001;77:24-8.
2. Lavigne CM, Shrier DA, Ketkar M, Powers JM. Tacrolimus leukoencephalopathy: a neuropathologic confirmation. *Neurology.* 2004;63:1132-3.
3. Pérez C, Álvarez A, Delgado E, Bermejo T. Leucoencefalopatía posterior reversible secundaria a tratamiento con tacrolimus. *Farm Hosp.* 2008;32:298-9.
4. Marinas A, Gutiérrez-Gutierrez G, Carrera N. Encefalopatía posterior reversible producida por tacrolimus. *Neurología.* 2005; 20:379.
5. Chowdhary S, Chamberlain MC. Neuroradiographic variant of posterior reversible leukoencephalopathy. *J Neurooncol.* 2007; 82:111-2.
6. Moskowitz A, Nolan C, Lis E, Castro-Malaspina H, Perales MA. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to sirolimus. *Bone Marrow Transplantation.* 2007;39:653-4.

M.J. Izquierdo Pajuelo<sup>a,\*</sup>, J.D. Jiménez Delgado<sup>b</sup>,  
J.F. Rangel Mayoral<sup>a</sup> y F.J. Liso Rubio<sup>a</sup>  
<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Infanta Cristina,  
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz,  
Badajoz, España

<sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos,  
Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario  
Universitario de Badajoz, Badajoz, España  
Recibido el 5 de noviembre de 2008;  
aceptado el 18 de febrero de 2009  
Trabajo presentado previamente en las Jornadas  
de Farmacovigilancia, Murcia 2008.

\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: maizpa@hotmail.com  
(M.J. Izquierdo Pajuelo).