

# Aprendizaje y aplicación del modelo de atención farmacéutica CMO para residentes de farmacia hospitalaria

Mercedes Manzano García  
Ramón Morillo Verdugo

1ª Edición

ISBN: 978-84-09-05751-1

Depósito Legal: M-33636-2018

Impreso en España.

Editado por: SEFH

© Copyright 2018. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.



## PRÓLOGO

Vivimos tiempos de transformación, de cambio constante, donde la aparición de nuevas terapias está haciendo posible que patologías que **antes** constituían un problema grave de salud, hoy día podamos tratarlas con enorme éxito.

Paralelamente, las tecnologías de la información **están** experimentando un desarrollo exponencial, pasando de ser meras herramientas registradoras en el ámbito sanitario a elementos indispensables en la consecución de objetivos terapéuticos.

Pero, sin lugar a dudas, **el mayor desafío ha sido situar al paciente en el epicentro de la atención farmacéutica:** es decir, no sólo será importante el control de su tratamiento farmacológico sino también aspectos tan importantes como la presencia de comorbilidades o la motivación y el conocimiento de su enfermedad por parte del paciente; lo que ha quedado en llamarse “el empoderamiento”. Todo ello ha supuesto la generación de un nuevo modelo de atención farmacéutica basado en tres pilares fundamentales:

- Atención al paciente en función de sus necesidades empleando la estratificación, lo cual definiremos con la palabra CAPACIDAD.
- Establecimiento de objetivos a corto y largo plazo de manera conjunta con el paciente y el resto de los profesionales sanitarios, definido con la palabra MOTIVACIÓN.
- Posibilidad de toma de decisiones en tiempo real mediante el empoderamiento del paciente, lo que definimos como OPORTUNIDAD.

Sin embargo, no debemos olvidar que la consolidación y el éxito de cualquier avance venidero en el ámbito de la atención farmacéutica dependerán en gran medida de unos profesionales a los que hoy conocemos con el nombre de RESIDENTES. No me cabe duda que a pesar de la imperiosa necesidad de actualización de nuestro programa de formación, estaremos totalmente capacitados desde un punto de vista formativo para asumir el reto.

Pero lo que nos puede diferenciar de realizar simplemente una buena labor a intentar llegar al máximo desarrollo como profesionales es sin duda el vislumbrar que hemos sido depositarios por méritos propios de la posibilidad de obtener la mayor de las satisfacciones: el poder mejorar la salud de una persona.

Mi agradecimiento a Ramón Morillo y a Mercedes Manzano por haberme dado la oportunidad de escribir estas líneas y no quisiera finalizar estas palabras sin felicitar a los verdaderos protagonistas de todo esto, los que con su esfuerzo y tesón han hecho posible la redacción de este libro: los RESIDENTES.

¡Adelante!, el futuro es nuestro.

**Manuel Murillo Izquierdo**  
Vocal de residentes SEFH

## **AUTORES**

Mercedes Manzano García  
Ramón Morillo Verdugo

## **COLABORADORES**

Yolanda Borrego Izquierdo  
María Gracia Cantillana Suárez  
Rosa Cantudo Cuenca  
Salomé Cañizares Paz  
Inmaculada Casas Hidalgo  
María Concepción Donoso Rengifo  
Borja Franco Sandar  
Adela García-Avello Fernández-Cueto  
Margarita Garrido Siles  
Celia Gómez Peña  
Marta Gutiérrez Lorenzo  
María Isabel Guzmán Ramos  
Araceli Henares López  
Rocío Jiménez Galán  
Lucía Jiménez Pichardo  
Julia López-Santamaría Donoso  
Javier Martínez Turrión  
Patricia Monje Agudo  
Manuela Moreno Santa María  
Cristina Puivecino Moreno  
Aguas Robustillo Cortés  
Patricia María Rodríguez Gómez  
Andrés Sánchez Ruiz  
Reyes Serrano Giménez  
Beatriz Tauste Hernández  
Ángela Tristancho Pérez  
Margarita Valle Corpas  
Rocío Díaz Acedo

# ÍNDICE

## MÓDULO 1

El modelo CMO: de la atención farmacéutica centrada en el medicamento a la atención farmacéutica centrada en el paciente	<b>7</b>
--	----------

## MÓDULO 2

Aplicación práctica del Modelo en diferentes escenarios terapéuticos	<b>21</b>
--	-----------

### TEMAS

1. Artritis Reumatoide	<b>22</b>
2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal	<b>46</b>
3. Esclerosis Múltiple	<b>60</b>
4. Cáncer de mama	<b>79</b>
5. Cáncer de Pulmón	<b>95</b>
6. Cáncer de Próstata	<b>109</b>
7. Leucemia Linfocítica Crónica	<b>121</b>
8. Asma	<b>135</b>
9. Anemia	<b>148</b>
10. Hepatitis C	<b>160</b>
11. Déficit Hormona del Crecimiento	<b>173</b>
12. VIH	<b>185</b>





**EI MODELO CMO:  
DE LA ATENCIÓN  
FARMACÉUTICA CENTRADA  
EN EL MEDICAMENTO A LA  
ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
CENTRADA EN EL  
PACIENTE**

# ÍNDICE

## 1. EL MODELO CMO: DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA CENTRADA EN EL MEDICAMENTO A LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA CENTRADA EN EL PACIENTE

- 1.1 Capacidad
- 1.2 Motivación
- 1.3 Oportunidad

## 2. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Morillo Verdugo, Ramón<sup>1</sup>; Manzano García, Mercedes<sup>2</sup>.

- 1. Farmacéutico Adjunto. Hospital Universitario de Valme.
- 2. Técnico en Investigación. Especialista Farmacia Hospitalaria.

# 1. EL MODELO CMO: DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA CENTRADA EN EL MEDICAMENTO A LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA CENTRADA EN EL PACIENTE

La atención farmacéutica (AF) está sufriendo una importante transformación. Los elementos claves que están contribuyendo al cambio incluyen el envejecimiento de la población, lo que conlleva un aumento del número de comorbilidades. La aparición de comorbilidades ha supuesto mayor número de fármacos por paciente, lo que ha definido un nuevo perfil de paciente mayor polimedicado.

Este nuevo perfil y los nuevos modelos asistenciales al que nos enfrentamos hacen necesario un replanteamiento de la actividad del farmacéutico con el fin último de aportar valor y ejercer un liderazgo en la farmacoterapia de los pacientes.

La adaptación permanente a los recursos existentes, que se ha llevado a cabo a lo largo de los últimos años en la AF, ha permitido desarrollar un modelo basado fundamentalmente en el medicamento, olvidándose del paciente.

La inquietud y la permanente necesidad de mejorar la calidad de la atención prestada ha llevado a la proyección y desarrollo de un nuevo modelo de AF: el nuevo «modelo CMO». Las tres grandes ideas fuerza de este modelo son:

**C:** capacidad. Es nuestra orientación de atención hacia aquellos pacientes que más lo requieran, para darles mayor dedicación y prioridad, con la aplicación del modelo de estratificación,

**M:** motivación. Entendida como la capacidad de los pacientes para vincular sus objetivos a corto plazo con sus objetivos a largo plazo e

incluyendo aquí el refuerzo de la adherencia al tratamiento y la identificación, prevención y manejo de los efectos adversos de los fármacos.

**O:** oportunidad. Definida como cercana a los pacientes cuando la necesitan, y no exclusivamente durante sus visitas periódicas a las consultas de farmacia.

Veremos cada una de ellas en desarrollo:

## 1.1 CAPACIDAD

El envejecimiento de la población y el aumento de comorbilidades de los pacientes han permitido elevar el número de medicamentos por paciente, lo que en términos se define como polifarmacia. Por otro lado, la mayoría de dichas comorbilidades han sido establecidas como enfermedades crónicas.

Mientras se eleva el número de pacientes crónicos, los recursos, tanto humanos como de medios o tecnológicos no han sufrido esa elevación en paralelo, lo que ha dado lugar a replantearse el modelo de atención farmacéutica.

Por ello, es necesario la inclusión de sistemas de estratificación que permitan optimizar tiempo y recursos en la atención farmacéutica y permita dirigir intervenciones específicas para cada estrato que repercutan positivamente en la consecución de los objetivos en salud propuestos individualmente para cada paciente (4).

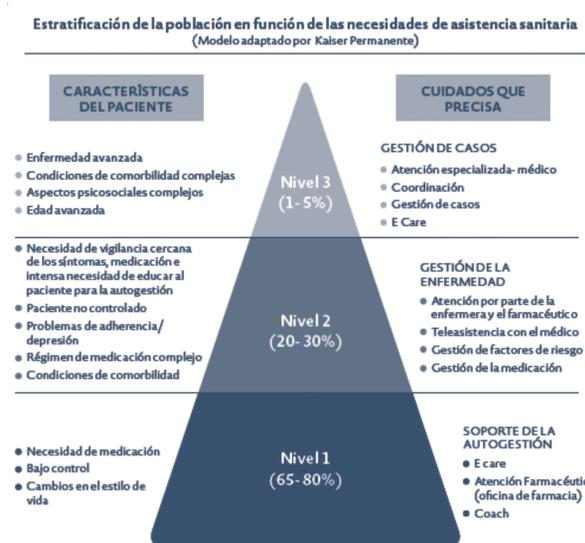
Los objetivos de este proyecto son establecer una herramienta de estratificación de la po-

blación que permita la identificación de subgrupos con diferentes niveles de necesidad de atención y definir recomendaciones para la integración de los resultados de dicha estratificación en la historia clínica electrónica.

Este proyecto de estratificación promueve un cambio de enfoque en el SNS: pasar de estar centrado en la enfermedad a orientarse hacia las personas, hacia la atención de las necesidades de la población en su conjunto y de cada individuo en particular.

La comunidad científica ha realizado un esfuerzo añadido para la estratificación de los pacientes crónicos en función del tipo de cuidados que precisan y la manera en que se les deben proveer, siendo el Modelo de Káiser Permanente el más extendido (Figura 1).

Estratificar sirve para seleccionar subpoblaciones con diferentes niveles de riesgo y con perfiles de necesidad diferenciados. Supone un cambio de paradigma en el que se introduce una tecnología que permite reconocer poblaciones con un nivel de necesidad determinado y que se pueden beneficiar de programas específicos.



**Figura 1.** Estratificación de la población en función de las necesidades de asistencia sanitaria.

### 1.1.1 Modelo de estratificación

El objetivo del Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos es identificar aquellos pacientes crónicos que más se pueden beneficiar de determinadas intervenciones de Atención Farmacéutica para la obtención de mejores resultados en salud y establecer intervenciones orientadas a las características específicas de cada paciente.

La selección de pacientes crónicos permitirá orientar y homogeneizar las intervenciones farmacéuticas y de este modo desarrollar las estrategias más efectivas en el paciente crónico, priorizando aquellas de mayor impacto en la calidad de vida.

Además, este modelo permite el incremento de la efectividad y seguridad de los tratamientos así como de la eficiencia de los mismos.

Por otro lado, contribuye a obtener mejores resultados en salud y calidad de vida de los pacientes y optimizar la farmacoterapia y el uso de medicamentos de los pacientes crónicos. Es necesario para ello la responsabilización del paciente con su propio tratamiento a través de la información y la educación sobre el autocuidado.

El Modelo de Selección de Pacientes Crónicos se desarrolla en torno a 13 variables, cada una asociada a un peso relativo que varía entre 1 y 4 en función de su importancia para la medición del riesgo de cada paciente en relación con aspectos demográficos, sociosanitarios y del estado cognitivo y funcional, clínicos y de utilización de servicios sanitarios y relacionados con la medicación.

Variables y pesos relativos del Modelo de Selección de Pacientes Crónicos de la SEFH				
TIPOLOGÍA DE VARIABLE	VARIABLE	DEFINICIÓN	PUNTUACIÓN	
Variables demográficas	Edad	El paciente tiene 75 años o más	3	
		El paciente tiene entre 10 y 19 años <sup>(1)</sup>	3	
		El paciente tiene entre 6 y 9 años	1	
		El paciente tiene 5 años o menos	3	
			<b>Máx: 3 puntos</b>	
Variables sociosanitarias y del estado cognitivo y funcional	Deterioro cognitivo / dependencia funcional	El paciente tiene deterioro cognitivo / dependencia funcional severa no solucionada o sin cuidador adecuado <sup>(2)</sup> ; utilización para su medición de los resultados de cualquier escala validada; escalas para medir la situación cognitiva (minimental, Pfeiffer, etc.) y para medir la situación funcional (Índice de Katz, Índice de Barthel, etc.). En ausencia de escala validada, utilización de la información recogida en informe de ingreso / Historia Clínica sobre si el paciente es autónomo o no en las Actividades de la Vida Diaria (AVD) y sobre su estado mental.	4	
		Desórdenes mentales y conductuales	El paciente tiene desórdenes mentales o conductuales no transitorios medido por el diagnóstico y prescripción de medicamentos específicos.	3
		Dificultad de lectura y/o comprensión	El paciente, o el cuidador en su caso, tiene dificultad de lectura o comprensión.	2
		Vive solo	El paciente vive sólo <sup>(3)</sup>	1
		Condiciones socioeconómicas limitantes	El paciente tiene condiciones socioeconómicas que pueden provocar que no mantenga/se administre el medicamento en las condiciones de salubridad y conservación adecuadas, que tenga dificultad para la adquisición del medicamento o de mantenimiento de condiciones de vida saludables (alimentación, etc.).	2
			<b>Máx: 12 puntos</b>	
Variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios	Número de hospitalizaciones	El paciente ha tenido 2 o más hospitalizaciones en los 12 meses previos <sup>(4)</sup>	2	
	Pluripatología	El paciente tiene dos o más enfermedades crónicas con especial complejidad o comorbilidad <sup>(5)</sup> ver anexo 2	4	
			<b>Máx: 6 puntos</b>	
Variables relacionadas con la medicación	Polimedición	El paciente toma más de 5 medicamentos, entendiéndose medicamentos como la forma farmacéutica acompañada de la dosis y vía <sup>(6)</sup>	4	
		El paciente toma algún medicamento incluido en el listado del ISMP español de medicamentos de alto riesgo en hospitales y/o en el listado del ISMP americano de medicamentos ambulatorios de alto riesgo <sup>(7)</sup> ver anexo 3	3	
	Cambios en el régimen regular de la medicación	El paciente ha sufrido cambios significativos en el régimen de la medicación en los últimos 3 meses <sup>(8)</sup>	2	
	Sospecha de no adherencia	Existe sospecha o evidencia de que el paciente no es adherente a su tratamiento. Utilización de cuestionarios validados: Haynes & Sackett, Morinsky-Green-Levine, etc. y/o utilización de registros de dispensación.	4	
	Sospecha de PRM	Existe sospecha o evidencia de que el paciente padece o puede padecer PRM.	4	
			<b>Máx: 17 puntos</b>	
<b>Máxima puntuación total en el modelo: 38 puntos</b>				

Figura 2. Modelo de Selección de Pacientes Crónicos de la SEFH.

Las puntuaciones se obtendrán de la siguiente manera:

**Puntuación en variables relacionadas con la “medicación”:** puntuación en variables relacionadas con la medicación + puntuación en variables demográficas + puntuación en variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios.

**Puntuación en variables relacionadas con el ámbito “sociosanitario”:** puntuación en variables relacionadas con el ámbito sociosanitario + puntuación en variables demográficas + puntuación en variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios.

**Puntuación global:** puntuación en variables relacionadas con la medicación + puntuación en variables relacionadas con el ámbito sociosanitario + puntuación en variables demográficas + puntuación en variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios.

En función de la puntuación que obtengan los pacientes en el Modelo, se les clasificará en uno de los cuatro niveles definidos, que determinarán la posterior Atención Farmacéutica que se deberá prestar a cada paciente.



Figura 3. Niveles de estratificación según puntuación obtenida.

Las actuaciones de Atención Farmacéutica a realizar comprenderán tres grandes ámbitos, en los que se intervendrá de manera adaptada a las necesidades de cada paciente dependiendo del nivel en el que se encuentre:

**Seguimiento farmacoterapéutico:** revisión de la adecuación, efectividad y seguridad de los tratamientos.

**Formación y educación al paciente:** información sobre la medicación, apoyo a la tramitación administrativa de los tratamientos, fomento de la corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.

**Coordinación con el equipo asistencial:** elaboración de protocolos, guías, Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), docencia, unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios y niveles asistenciales, documentación/Historia Clínica Compartida, etc.

### ACTUACIONES PARA NIVEL DE ESTRATIFICACIÓN 3: NIVEL BÁSICO

#### Seguimiento farmacoterapéutico:

- Revisión y validación del tratamiento: seguridad, efectividad, adecuación según

parámetros clínicos, aplicación, si procede, de la farmacogenética, farmacocinética, etc., individualizando la farmacoterapia de los pacientes crónicos.

#### Educación al paciente:

- Información básica sobre los tratamientos relacionados con patologías crónicas, en especial con refuerzo al cumplimiento e identificación y manejo de PRM, a través de medios de comunicación masiva (i.e. internet: página web del servicio de farmacia, página web de la SEFH, etc.).
- Educación sanitaria general no relacionada con el medicamento (vida saludable, dieta, cumplimiento, responsabilidad) a través de medios de comunicación masivos (i.e. internet: página web del servicio de farmacia, página web de la SEFH, etc.).

#### Coordinación con el equipo asistencial:

- Integración de la información e intervenciones en la Historia Clínica Electrónica de los pacientes.

## **ACTUACIONES PARA NIVEL DE ESTRATIFICACIÓN 2a: RIESGO MEDIO**

### **Seguimiento farmacoterapéutico:**

- Revisión y validación del tratamiento: seguridad, efectividad, adecuación según parámetros clínicos, aplicación, si procede, de la farmacogenética, farmacocinética, etc., individualizando la farmacoterapia de los pacientes crónicos.
- Conciliación del tratamiento en las transiciones asistenciales (ingreso, alta, urgencias, ingreso en centro sociosanitario).
- Seguimiento de los pacientes a través de la aplicación de nuevas tecnologías (i.e. dispositivos móviles, televisión, eHealth2, mHealth3, etc.).
- Desarrollo de Planes de Acción entre niveles asistenciales para asegurar la adecuación y adherencia a los tratamientos de los pacientes, incluyendo entre otras acciones a realizar:
  - Contacto interniveles (farmacia comunitaria, farmacia de atención primaria, nivel sociosanitario, etc.).
  - Implantación de SPD (Sistemas Personalizados de Dispensación), planificaciones horarias al alta, etc.
  - Seguimiento de la correcta utilización de dispositivos de administración de la medicación.

### **Educación al paciente:**

- Educación a través del desarrollo de información personalizada y presencial, oral y escrita, a los pacientes (y/o cuidadores) (de manera directa por parte del FH o a través de otros profesionales).

## **Coordinación con el equipo asistencial:**

- Desarrollo de Programas de Abordaje de Pacientes Crónicos junto con las unidades clínicas (estrategias de desprescripción<sup>4</sup>, simplificación<sup>5</sup>, etc.).
- Coordinación con las oficinas de farmacia, médicos y farmacéuticos de atención primaria, enfermería.
- Integración de la información e intervenciones en la Historia Clínica Electrónica de los pacientes.

## **ACTUACIONES PARA NIVEL DE ESTRATIFICACIÓN 2b: RIESGO SOCIOSANITARIO**

### **Seguimiento farmacoterapéutico:**

- Revisión y validación del tratamiento: seguridad, efectividad, adecuación según parámetros clínicos, aplicación, si procede, de la farmacogenética, farmacocinética, etc., individualizando la farmacoterapia de los pacientes crónicos.
- Conciliación del tratamiento en las transiciones asistenciales (ingreso, alta, urgencias, ingreso en centro sociosanitario).
- Seguimiento de los pacientes a través de la aplicación de nuevas tecnologías (i.e. dispositivos móviles, televisión, eHealth2, mHealth3, etc.).
- Desarrollo de Planes de Acción entre niveles asistenciales para asegurar la adecuación y adherencia a los tratamientos de los pacientes, incluyendo entre otras acciones a realizar:
  - Identificación de la persona responsa-

ble de la gestión de la medicación del paciente sobre todo en caso de deterioro cognitivo, funcional, etc.

- Contacto interniveles (farmacia comunitaria, farmacia de atención primaria, nivel sociosanitario, etc.).
- Implantación de SPD (Sistemas Personalizados de Dispensación), planificaciones horarias al alta, etc.
- Seguimiento de la correcta utilización de dispositivos de administración de la medicación.

### **Educación al paciente:**

- Educación a través del desarrollo de información personalizada y presencial, oral y escrita, a los pacientes (y/o cuidadores) (de manera directa por parte del FH o a través de otros profesionales).
- Información y apoyo sobre la tramitación administrativa de los tratamientos en los casos en que sea necesario.

### **Coordinación con el equipo asistencial:**

- Establecimiento de procedimientos de trabajo conjuntos con el resto del equipo asistencial para potenciar la autonomía de los pacientes.
- Trabajo conjunto con el trabajador social en caso de ser necesario.
- Coordinación con las oficinas de farmacia, médicos y farmacéuticos de atención primaria, enfermería y centros de asistencia social.
- Integración de la información e intervenciones en la Historia Clínica Electrónica de los pacientes.

## **ACTUACIONES PARA NIVEL DE ESTRATIFICACIÓN 1: RIESGO GLOBAL**

### **Seguimiento farmacoterapéutico:**

- Revisión y validación del tratamiento: seguridad, efectividad, adecuación según parámetros clínicos, aplicación, si procede, de la farmacogenética, farmacocinética, etc., individualizando la farmacoterapia de los pacientes crónicos.
- Conciliación del tratamiento en las transiciones asistenciales (ingreso, alta, urgencias, ingreso en centro sociosanitario).
- Seguimiento de los pacientes a través de la aplicación de nuevas tecnologías (i.e. dispositivos móviles, televisión, eHealth2, mHealth3, etc.).
- Desarrollo de Planes de Acción entre niveles asistenciales para asegurar la adecuación y adherencia a los tratamientos de los pacientes, incluyendo entre otras acciones a realizar:
  - Identificación de la persona responsable de la gestión de la medicación del paciente sobre todo en caso de deterioro cognitivo, funcional, etc.
  - Contacto interniveles (farmacia comunitaria, farmacia de atención primaria, nivel sociosanitario, etc.).
  - Implantación de SPD (Sistemas Personalizados de Dispensación), planificaciones horarias al alta, etc.
  - Seguimiento de la correcta utilización de dispositivos de administración de la medicación.

## Educación al paciente:

- Educación a través del desarrollo de información personalizada y presencial, oral y escrita, a los pacientes (y/o cuidadores) (de manera directa por parte del FH o a través de otros profesionales).
- Información y apoyo sobre la tramitación administrativa de los tratamientos en los casos en que sea necesario.

## Coordinación con el equipo asistencial:

- Desarrollo de Programas de Abordaje de Pacientes Crónicos junto con las unidades clínicas (estrategias de desprescripción<sup>4</sup>, simplificación<sup>5</sup>, etc.).
- Participación del FH en los equipos de gestión de casos para la discusión y abordaje específico de determinados pacientes.
- Integración con el equipo asistencial para la evaluación de resultados en salud.
- Coordinación con las oficinas de farmacia, médicos y farmacéuticos de atención primaria, enfermería y centros de asistencia social.
- Establecimiento de procedimientos de trabajo conjuntos con el resto del equipo asistencial para potenciar la autonomía de los pacientes.
- Trabajo conjunto con el trabajador social en caso de ser necesario.
- Integración de la información e intervenciones en la Historia Clínica Electrónica de los pacientes.

## 1.2 MOTIVACIÓN

La comunicación entre el farmacéutico y el paciente es un requisito indispensable y necesario para lograr el éxito de la atención farmacéutica. Esta comunicación ha sido a lo largo del tiempo desarrollada mediante la entrevista clínica con el paciente, la cual ha ido mejorándose y profundizándose con el desarrollo de nuevos modelos de atención farmacéutica. Sin embargo, virar el eje de actuaciones desde el centro que suponía el medicamento hacia el propio paciente implica poner los objetivos de los propios pacientes y su experiencia sanitaria por delante en este nuevo modelo asistencial.

La relación con el paciente ha cambiado. El tradicional enfoque de entrevista sanitaria basada (en nuestro caso como farmacéuticos) en la identificación, prevención y manejo de problemas relacionados con los medicamentos ya no es suficiente para satisfacer las necesidades de un paciente que cada día está más y mejor formado en aspectos sanitarios.

Los esfuerzos se centran, por tanto, en la alineación y planificación de objetivos en relación con la farmacoterapia, tanto a corto como a largo plazo o, dicho de otro modo, en generar y mantener una motivación sanitaria, en la que hasta ahora no se había profundizado.

Por tanto, es hora de dar un paso más para avanzar de la clásica entrevista clínica a la nueva entrevista motivacional.

Esto es así, por una parte, gracias al uso (que en algunas ocasiones llega al mal uso y abuso) de las tecnologías de la información y la comunicación y del aprendizaje y el co-

nocimiento y, por otra, gracias al replanteamiento de que la interacción con el paciente ya no se produce en exclusiva en los entornos propiamente sanitarios, sino que estas mismas tecnologías a las que acabamos de referirnos nos obligan a satisfacer sus necesidades en tiempo útil o, inclusive, en tiempo real.

Este último hecho determina la entrevista motivacional como el mejor marco para establecer una comunicación con el paciente. Pero, como hemos dicho anteriormente, partimos de la base de la clásica entrevista clínica. Para llevar a cabo con éxito la entrevista motivacional es necesario conocer las características de un buen entrevistador que a continuación vamos a desarrollar.

### **Las siete virtudes capitales del buen entrevistador:**

La propuesta que este nuevo modelo de atención farmacéutica propone es la integración del correcto manejo de dos aspectos inseparables: un componente puramente científico y otro de tipo emocional. Los aspectos desarrollados en el presente trabajo están dirigidos, fundamentalmente, a la mejora del segundo.

De esta manera podemos afirmar que las siete virtudes capitales del buen comunicador serían:

- **Cuidar la comunicación no verbal.** Si las palabras y el cuerpo están en desacuerdo, uno tiende a creer al cuerpo.
- **Saber empezar y terminar.** Entrevistar a un paciente es seleccionar y ordenar ideas.

- **Planificar.** Organiza las ideas.
- **Actitud de asertividad.** La asertividad es un comportamiento, no un carácter.
- **Control del tiempo.** Si alguien tuviera todo el tiempo del mundo para decir algo, no tendría oyentes.
- **Escucha activa.** A los pacientes no les importa cuánto sabemos hasta que no saben cuánto nos importan.
- **Empatía.** Para ponerse en los zapatos de otro, primero hay que quitarse los propios.

La entrevista motivacional, tal y como la contemplamos, respecto al alineamiento de los objetivos a corto plazo con los objetivos a largo plazo en relación con la farmacoterapia de los pacientes tiene dos partes fundamentales. La entrevista motivacional está formada por distintas fases:

### **Fase de la entrevista motivacional 1: «generar discrepancias internas»**

Esta fase es la de identificación, planificación y valoración de los objetivos en relación con la farmacoterapia. Durante esta primera fase, debemos:

- Buscar datos específicos para tomar decisiones y efectuar la anamnesis y exploración física suficiente para elaborar una historia farmacoterapéutica completa.
- Sentar las bases para detectar objetivos no cumplidos en relación con la farmacoterapia, percepciones o creencias que puedan estar interfiriendo en la consecución de esos objetivos.

- Asimismo, detectar conductas o actitudes que contribuyan a incrementar la diferencia existente entre lo planificado y lo conseguido.
- Hacer ver al paciente el estado de salud en el que se encuentra y aquel al que aspiramos llegar.

Para conseguirlo, esta fase puede subdividirse en varias tareas por realizar: establecer la relación farmacéutico-paciente, obtención de datos, síntesis de la información y delimitar, clarificar y planificar los objetivos.

### **Fase de la entrevista motivacional 2: «afrentar las resistencias-mantener las fortalezas»**

Esta fase se fundamenta en la información obtenida a partir de la cual determinaremos los objetivos que se han de conseguir y las intervenciones que se llevarán a cabo.

De forma global, en la fase resolutiva identificamos los siguientes elementos de ayuda:

- Enunciar los problemas hallados.
- Informar del plan de actuación.
- Negociar y persuadir.
- Lograr mantener los cambios.

Lograr objetivos de forma duradera obliga no solo a informar con efectividad, sino que también exige negociar con el paciente desde el respeto por sus creencias y escala de valores. La calidad de la información proporcionada y la capacidad negociadora que tengamos en esta fase serán cruciales para determinar el éxito de la intervención farmacéutica.

## **1.3 OPORTUNIDAD**

La aparición de los denominados TIC (Tecnologías de la Información y la Comunicación) como nuevas herramientas para mejorar la asistencia sanitaria y la salud de la ciudadanía, ha supuesto un nuevo enfoque en la atención farmacéutica, ya que permite al paciente ofrecer una oportunidad de manera casi directa, de continuar con su asistencia sanitaria más allá de las consultas de farmacia.

Además, estas herramientas facilitan el trabajo de los profesionales, así como agilizan los procesos y permiten mayor eficacia en la atención al paciente. Todo ello contribuye a la configuración de un modelo asistencial eficaz y mucho más sostenible.

Dentro de las TIC se incluye todo lo relacionado con la web 2.0 (salud 2.0), que, a diferencia de otros proyectos estratégicos en TIC como la historia electrónica o la receta electrónica, no requiere del liderazgo, impulso e inversión de la administración sanitaria.

Por el término «salud 2.0» se entiende un nuevo concepto que defiende una visión integral e innovadora del modelo de sanidad. Básicamente, consiste en la creación de nuevos sistemas de información diseñados para interactuar de forma ágil, ubicua y sencilla, y pensados para ser usados por los profesionales sanitarios, los gestores y los ciudadanos.

La salud 2.0 incluye numerosas herramientas gratuitas con un amplio abanico de posibilidades de comunicación que se pueden utilizar en la relación entre profesionales sanitarios o de aplicación directa a los pacientes<sup>2</sup>, tales como las redes sociales, las

cuales resultan muy útiles para profesionales sanitarios, sobre todo, porque permiten conversar con todos los usuarios que lo deseen en nuevos canales y acercarse a otros sanitarios, e incluso pacientes, en la Red. De este modo, las redes sociales constituyen un importante repertorio de posibilidades para el profesional sanitario en general y para el farmacéutico en particular.

También hay que hablar de telesalud, término que corresponde a un concepto amplio que incluiría los sistemas que hacen uso de las TIC para transferir información del cuidado de la salud con el fin de brindar servicios clínicos, administrativos y educativos. La telesalud utiliza teléfonos, smartphones y dispositivos móviles inalámbricos con o sin conexión de vídeo y se está desarrollando rápidamente con un gran potencial de transformación en la atención sanitaria de millones de personas<sup>8</sup>. Dentro de la telesalud podemos incluir otras definiciones que hacen alusión más específicamente a la utilización de esta en un área concreta de la atención sanitaria. Por un lado, encontramos el término «telemedicina», más ampliamente utilizado, que podríamos definir como el intercambio de la información médica desde un punto/sitio hacia otro, por medio de las comunicaciones electrónicas, con el objeto de mejorar el estado de salud de un individuo. Por otro lado, está el concepto «telefarmacia», definido por la National Association of Boards of Pharmacy como la provisión de atención farmacéutica a pacientes a distancia a través del uso de las telecomunicaciones y las TIC. Se podría decir que la telefarmacia se incluiría dentro de la telemedicina.

Si hay una práctica que permite una atención farmacéutica continuada y no necesariamente ligada al proceso de dispensación, esa es la salud móvil (mSalud; en inglés mHealth). Según define la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mSalud es la práctica de la medicina y la salud pública soportada por dispositivos móviles (como teléfonos móviles), dispositivos de monitorización de pacientes, asistentes personales digitales y otros dispositivos inalámbricos. Si bien la mSalud engloba mucho más que las aplicaciones para dispositivos móviles (apps), la disponibilidad de estas apps aumenta de forma imparable en el área de la salud debido a, fundamentalmente, dos factores:

- Incremento de la disponibilidad y utilización de dispositivos móviles (principalmente smartphones) por parte de la población.
- Importancia del empoderamiento del paciente. Cada vez es más reconocido el papel del paciente activo e informado, dado que de él se esperan mejores resultados en salud y mayores beneficios tanto individual como colectivamente.

## 2. BIBLIOGRAFÍA

1. Baldominos G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a paciente externos. Comisión de normas y procedimientos de la SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2002.
2. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH.
3. David F, Blackburn DF, Yakiwchuk E, Jorgenson D, Mansell KD. Proposing a re-definition of pharmaceutical care. *Ann Pharmacother* 2012;46:447-9.
4. Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L; en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España. *Farm Hosp* 2008;32(3):170-7.
5. Morillo Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto Origen. *Farm Hosp* 2014;38(2):89-99.
6. Morillo Verdugo R, Sáez de la Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp* 2015;39(4):189-91.
7. Morillo Verdugo R, Serrano López de las Hazas J; en representación del Grupo de Atención Farmacéutica al paciente VIH de la SEFH. Una década del grupo VIH-SEFH: evaluando el progreso, identificando obstáculos y renovando el compromiso. *Farm Hosp* 2010;34(5):215-7.
8. Orden de 31 de julio de 2001 de la Conselleria de Sanitat de creación de las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE). DOGV-4.064 de 14 de agosto de 2001.
9. Ortega Valin L. Atención farmacéutica al paciente VIH: papel del grupo VIH-SEFH. *Farm Hosp* 2004;28:80-4.
10. Bernabéu- Wittel M, et al. Development of a new predictive model for poly pathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med* 2011; 22:311- 317
11. Ollero M, Álvarez TM, Barón FB, Bernabeu M, Codina A, Fernández A, et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico. 2ª Ed. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2007.
12. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. SANIDAD 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
13. Medicamentos de alto riesgo: listado del ISMP español de medicamentos de alto riesgo en hospitales y listado del ISMP americano de medicamentos ambulatorios de alto riesgo.
14. Modelo de Atención Farmacéutica en el Hospital- Procedimientos Normalizados de Trabajo. Grupo TECNO de Evaluación de Nuevas Tecnologías de la SEFH.

15. Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández de Cano Martín MN, González Jurado M, et al. Treatment compliance in chronic illness: current situation and future perspectives. *Rev Clin Esp* 2014;214:336-344.
16. Morillo Verdugo R, Calvo Cidoncha E. La técnica: la entrevista clínica. Documentación: Historia farmacoterapéutica. Fases exploratoria y resolutive en la entrevista clínica. Habilidades de comunicación. En: Morillo Verdugo R, Albacete Ramírez A, Carrascosa Rodríguez C, editores. *Herramientas y habilidades 2013 para la atención farmacéutica al paciente con patologías víricas*. España: Bubok; 2013; 1-15.
17. Cantudo-Cuenca MR, Robustillo-Cortés, MA, Cantudo-Cuenca MD, Morillo-Verdugo R. A better regulation is required in viral hepatitis smartphone applications. *Farm Hosp*. 2014;38(2):112-117
18. Fernández Lisóna LC, Juárez Giménez JC, Monte Boquetc E. Salud 2.0: nuevas herramientas de comunicación para el ejercicio profesional de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2012;36(5):313-314.

**Módulo 2**

**APLICACIÓN PRÁCTICA  
DEL MODELO EN  
DIFERENTES ESCENARIOS  
TERAPÉUTICOS**

# TEMA 1. ARTRITIS REUMATOIDE

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN

### 2. PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA

### 3. MARCADORES DE MAL PRONÓSTICO

### 4. DIAGNÓSTICO

4.1 Importancia de Diagnóstico de AR en Fases Iniciales de la Enfermedad

4.2 Criterios diagnósticos

### 5. ÍNDICES DE EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

5.1 Evaluación del grado de actividad inflamatoria

### 6. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

6.1 Criterios ACR de respuesta al tratamiento

6.2 Criterios de respuesta EULAR

### 7. TRATAMIENTO

7.1 Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad

7.2 Tratamientos no farmacológicos de la AR

### 8. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Cañizares Paz, Salome<sup>1</sup>; Franco Sandar, Borja<sup>1</sup>; Guzmán Ramos, María Isabel<sup>2</sup>; Tauste Hernández, Beatriz<sup>1</sup>

1. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Torrecárdenas.

2. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Valme.

## 1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica de etiología desconocida; su principal tejido diana es la membrana sinovial; se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución. Si no se trata o no responde a la terapia, la inflamación y la destrucción articular condu-

cen a la pérdida de la función física y la incapacidad para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria.

El reconocimiento precoz y el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) son importantes para lograr el control de la enfermedad y la prevención de la lesión y la discapacidad en las articulaciones.



## 2. PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA

La prevalencia de AR a nivel mundial oscila entre el 0.3% y el 1.2%. En España se sitúa en el 1%.

La etiología es desconocida, pero se postula que la exposición repetida a ciertos agentes ambientales, unida a la predisposición

genética a una respuesta inmune es una explicación razonable. El factor ambiental mejor definido es el consumo de tabaco. Los factores genéticos aportan entre el 20-30% de riesgo de AR.

### 3. MARCADORES DE MAL PRONÓSTICO

El pronóstico de la AR es muy variable, por lo que la evaluación inicial y posterior de esta enfermedad debe incluir una estimación del pronóstico, con el fin de decidir sobre el mejor abordaje terapéutico precoz. Los factores predictivos de mal pronóstico son:

- a) Sexo femenino. Ser mujer se asocia a presentar incapacidad funcional 4 años después del comienzo de la enfermedad (OR=3,0).
- b) Bajo nivel de estudios. No tener estudios secundarios se asocia a una disminución de más del 50% del estado funcional o a mortalidad a 9 años (OR=7,5).
- c) FR positivo ( $\geq 1:80$  por método de aglutinación o  $\geq 60$  U/mL por nefelometría). Un FR positivo se asocia al desarrollo de erosiones (OR: 4,2 – 12). Un FR persistentemente elevado se asocia con más erosiones a 6 años de seguimiento.
- d) Presencia de anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP). La presencia de anti-CCP se considera factor predictivo de persistencia de la artritis y de aparición de erosiones.
- e) N° elevado de articulaciones tumefactas. La cantidad elevada de articulaciones tumefactas ( $>20$  al inicio de la enfermedad) predice la actividad futura, incluso la mortalidad. La inflamación acumulativa de articulaciones se asocia a progresión del daño radiológico en 1 año (OR=2).
- f) Elevación de los reactantes de fase aguda. Un valor de PCR dos veces por encima de lo normal en la valoración inicial del paciente se asocia al desarrollo de erosiones en 4 años (OR=1,8).
- g) HAQ elevado en la visita inicial ( $\geq 1$  sobre 3). El HAQ en la primera visita  $>1$  sobre 3, se asocia a incapacidad a 4 años (OR=3,0).
- h) Afectación precoz de grandes articulaciones ( $\geq 2$ ). La afectación de 2 ó más articulaciones grandes de forma precoz se asocia a la presencia de erosiones a 1 año (OR=2,0).
- i) Presencia de manifestaciones extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculitis, escleritis u otras). La presencia de manifestaciones extra articulares se asocia sobre todo a un aumento de mortalidad.
- j) Tiempo de tratamiento. Existe una asociación entre mayor tiempo de tratamiento con DARMES y un mejor pronóstico funcional a largo plazo.
- k) Retraso en el inicio del tratamiento con DARMES. Cuanto mayor es el retraso en el inicio del tratamiento menor es la probabilidad de alcanzar una respuesta satisfactoria (OR=5,6).
- l) Apoyo social. Los pacientes con apoyo social de sus parejas, familiares o amigos, tienen mejor pronóstico.

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1 Importancia del Diagnóstico de AR en Fases Iniciales de la Enfermedad

Cuanto antes comience el tratamiento en la AR, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural; por tanto, la “artritis de reciente inicio” debe ser considerada una prioridad diagnóstica. Es fundamental diferenciar cuanto antes la AR de otras formas de artritis con pronóstico y abordaje diferentes.

Las características clínicas más importantes de la AR son la cronicidad y la destrucción articular y ambas necesitan algún tiempo para manifestarse. Se ha demostrado que:

- La mayoría de los pacientes tienen un daño radiológico significativo en los 2 pri-

meros años de la enfermedad y es en este periodo cuando el daño estructural avanza con más rapidez.

- Cuanto antes se comienza el tratamiento, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural.

### 4.2 Criterios diagnósticos

#### 4.2.1 Criterios ACR

Los criterios ACR de 1987 tienen buena sensibilidad y especificidad para clasificar AR ya establecida. Esta clasificación diagnóstica tiene una sensibilidad que varía entre el 75% - 95% y una especificidad del 73% - 95%. Se considera AR cuando están presentes 4 o más criterios de los 7 siguientes.

**Tabla 1.1.** Criterios de Clasificación de la AR de la ACR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España.

Criterios de clasificación de la AR de la ACR (1987)	
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos una hora
2. Artritis de 3 o más grupos articulares	Inflamación simultánea de al menos 3 grupos articulares objetivada por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas
3. Artritis de articulaciones de las manos	Inflamación de al menos una articulación de las manos (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-asticulares, observados por un médico
6. Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide, independientemente del método, con un resultado en controles inferior al 5%
7. Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en las articulaciones afectadas

#### 4.2.2. Nuevos criterios de diagnósticos para AR temprana (ART)

Los criterios ACR de 1987 se comportan peor en la enfermedad de reciente inicio. En esta etapa los criterios clínicos (1 a 4) son sensibles, pero poco específicos de AR, mientras que el resto son poco sensibles aunque muy específicos. Por este motivo existen nuevas propuestas de criterios diagnósticos para artritis de reciente inicio.

Los nuevos criterios ACR/EULAR clasifican a un paciente como AR temprana definitiva si reúne por lo menos 6 puntos de los siguientes:

##### A. Compromiso articular:

- 1 articulación grande: 0
- 2-10 articulaciones grandes: 1
- 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de las grandes): 2
- 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de las grandes): 3
- >10 articulaciones (por lo menos una articulación pequeña): 5

##### B. Serología (se necesita por lo menos una prueba para clasificación):

- FR y AntiCCP negativos: 0
- FR positivo bajo o antiCCP positivo bajo: 2
- FR positivo alto o antiCCP positivo alto: 3

##### C. Reactantes de Fase Aguda (se necesita por lo menos una prueba para clasificación):

- PCR y VSG normales: 0
- PCR o VSG Anormales: 1

##### D. Duración de síntomas:

- >6 Semanas: 0
- >6 semanas: 1

#### 4.2.3 Utilidad diagnóstica de las pruebas biológicas en ART

De las pruebas biológicas actuales, el factor reumatoide (FR), de utilización muy extendida, y los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (Ac anti-CCP), de utilización menos frecuente, son los que muestran una mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la AR de reciente comienzo. Por tanto, debe incluirse la determinación de anti-CCP en la evaluación del paciente con artritis de comienzo reciente.

Un líquido sinovial inflamatorio confirma el diagnóstico de artritis, pero es poco específico de AR.

Los reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) reflejan la presencia e intensidad de un proceso inflamatorio, pero no son específicos de la AR.

La detección del FR en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR, pero su ausencia no la excluye (su sensibilidad oscila entre 40- 80% según el ámbito en el que se realice). El FR tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y discapacidad. Puede aparecer años antes de que la artritis produzca síntomas.

Los Ac anti-CCP tienen una sensibilidad similar a la del FR para el diagnóstico de la AR, pero mayor especificidad (95%). Su aparición puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con su pronóstico evolutivo.

## 5. ÍNDICES DE EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

La primera evaluación de un enfermo con AR debe incluir: historia clínica, exploración física, analítica de sangre y elemental de orina.

- La historia clínica deberá incluir: antecedentes familiares y personales, datos socio demográficos, historia previa de la enfermedad actual y tratamientos (previos y concomitantes).
  - La exploración física, además del examen habitual por órganos y aparatos, deberá incluir una evaluación detallada del aparato locomotor.
- La analítica de sangre incluirá: hemograma, VSG, PCR, FR, anti-CCP, bioquímica y serología hepática y función renal. En orina será suficiente con un análisis elemental.

Tanto en la evaluación inicial como en las de seguimiento de la AR se deberá evaluar el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad y de daño estructural residual. Se recomienda la utilización de formularios específicos que facilitan la recogida sistemática de datos.

**Tabla 1.2.** Conjunto mínimo de parámetros para evaluación de la AR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España.

<b>Conjunto mínimo de parámetros para evaluación de la AR (OMERAT, 1993)</b>
1) Número de artikulaciones dolorosas
2) Número de articulaciones tumefactas
3) Dolor
4) Evaluación global de la enfermedad realizada por el enfermo
5) Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico
6) Reactantes de fase aguda
7) Capacidad funcional física
8) Lesión radiológica (AR de más de un año de evolución)

## 5.1 Evaluación del grado de actividad inflamatoria

Para evaluar la actividad inflamatoria se recomienda realizar:

### 5.1.1 Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas

La evaluación del número de articulaciones dolorosas y del número de articulaciones tumefactas se realizará mediante métodos validados basados en el recuento de al menos 28 articulaciones.

### 5.1.2 Evaluación del dolor

El dolor debe ser evaluado por el propio enfermo. Se recomienda su medición con una escala visual analógica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que señalen ningún dolor (0) y máximo dolor (10).

### 5.1.3 Evaluación global de la enfermedad (por el paciente y por el médico)

Se realizará una evaluación global de la enfermedad desde el punto de vista del médico (EGM) y otra desde el punto de vista del paciente (EGP). Para su medición, se reco-

mienda usar una escala visual analógica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que señalen “muy bien” (0) y “muy mal” (10).

### 5.1.4 Determinación de reactantes de fase aguda

Las pruebas de laboratorio incluirán los reactantes de fase aguda: VSG y PCR. El comportamiento de estos dos reactantes de fase aguda tiene una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad.

### 5.1.5 Síntesis de la información mediante el empleo de índices de actividad compuestos (DAS, SDAI)

La utilización de índices compuestos que resumen la información de varios parámetros en un solo indicador es un procedimiento útil y válido en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Esta guía recomienda la utilización del Disease Activity Score (DAS/DAS28) y/o el SDAI (Simplified Disease Activity Index).

La actividad inflamatoria se clasifica en función de listas de criterios o de los índices compuestos:

**Tabla 1.3.** Criterios ACR de remisión clínica de la AR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España.

Criterios ACR de remisión clínica de la AR
1. Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos
2. Ausencia de cansancio
• Ausencia de dolor articular en la anamnesis
• Ausencia de dolor articular a la presión
• Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial
• Velocidad de sedimentación normal

**Tabla 1.4.** Clasificación de la Actividad Inflamatoria según el DAS, DAS28 y SDAI. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España.

<b>Clasificación de la actividad inflamatoria según el DAS, DAS28 y SDAI</b>			
	Categoría	Definición original	Definición actual recomendada
DAS	Remisión Actividad baja Actividad moderada Actividad alta	<1,6 <2,4 2,4 <DAS <3,7 ≥3,7	
DAS28	Remisión Actividad baja Actividad moderada Actividad alta	<2,6 <3,2 3,2 <DAS28 <5,1 ≥5,1	<2,4 <3,6 3,6 <DAS28 <5,5 ≥5,5
SDAI	Remisión Actividad baja Actividad moderada Actividad alta	<5 <20 20 <SDAI <40 ≥40	<3,3 <11 11 <SDAI <26 ≥26

## 6. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la AR es inducir la remisión completa de la enfermedad o, alternativamente, conseguir la mínima actividad inflamatoria posible (MAIP). Los criterios de respuesta al tratamiento se aplicarán a cada paciente individualmente, por lo que se debe tener en consideración el grado de actividad actual y el cambio en la actividad de la enfermedad.

La valoración subjetiva del médico en cuanto a la actividad de la enfermedad es el criterio clínico más utilizado en la práctica diaria, aunque su uso no es aconsejable como criterio exclusivo de respuesta.

### 6.1 Criterios ACR de respuesta al tratamiento

Los criterios ACR (Criterios ACR20) no tienen en cuenta la situación actual de la enfermedad, por lo que se recomienda que su aplicación se realice siguiendo la modificación propuesta por la Sociedad Española de Reumatología (SER).

Los criterios ACR20 definen un resultado dicotómico (respuesta/no respuesta):

- Mejoría igual o superior al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y en el recuento de articulaciones tumefactas.
- Mejoría igual o superior al 20% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente, valoración del paciente sobre el grado de dolor, discapacidad física.

Se propone su aplicación con la siguiente adaptación de la SER:

- Respuesta satisfactoria: cumplimiento de los criterios ACR20, menos de 6 articulaciones tumefactas y ausencia de afectación que produzca pérdida intolerable de la capacidad funcional, según la opinión del paciente o del médico.
- Respuesta insatisfactoria: no cumplimiento de los criterios de respuesta satisfactoria.

Algunos autores han propuesto elevar este requisito al 50% (ACR50) o 70% (ACR70).

### 6.2 Criterios de respuesta EULAR

Los criterios de respuesta EULAR tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente y han mostrado una validez comparable a los criterios de respuesta ACR.

Utilizan la escala de actividad de la enfermedad DAS. Las definiciones de respuesta satisfactoria o insatisfactoria en función de la aplicación del DAS original o el DAS28 se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 1.5.** Definición de respuesta de EULAR (DAS original). Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España.

<b>Definición de respuesta de EULAR (DAS original)</b>			
Disminución en el DAS			
DAS actual	>1,2	1,2-0,6	<0,6
<2,4	Satisfactoria	Insatisfactoria	
2,4-3,7 >3,7			

**Tabla 1.6.** Definición de respuesta de EULAR (DAS28). Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España.

<b>Definición de respuesta de EULAR (DAS28)</b>			
Disminución en el DAS28			
DAS28 actual	>1,2	1,2-0,6	<0,6
<3,2	Satisfactoria	Insatisfactoria	
3,2-5,1 >5,1			

## 7. TRATAMIENTO



### 7.1 Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad

#### 7.1.1 En AR de inicio

Se recomienda que todos los pacientes con AR sean tratados con un fármaco modificador de la enfermedad (FME) tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico de la enfermedad, independientemente del cumplimiento de los criterios de la clasificación ACR.

El tratamiento inicial (primer escalón) recomendado en todos los pacientes que no hayan sido tratados anteriormente con ningún FME es el metotrexato (MTX). Se administrará en escalamiento rápido de dosis, hasta alcanzar los 20 ó 25 mg semanales a los 3-4 meses de su inicio. En caso de refractariedad se debe asegurar la biodisponibilidad del MTX administrándolo por vía subcutánea.

No obstante, dada la complejidad clínica de la AR, el panel considera que en algunas situaciones clínicas, el tratamiento inicial con fármacos modificadores de enfermedad puede consistir en la utilización de otros fármacos que también han demostrado su capacidad de controlar los síntomas y signos de la enfermedad, así como de retrasar la progresión radiológica [5, D]. En la AR de inicio sin marcadores de mal pronóstico (erosiones radiológicas, FR, anticuerpos anti-CCP, enfermedad extra-articular, HAQ superior a 1 o elevada carga inflamatoria) es aceptable el uso inicial de otros FMEs con un perfil de menor toxicidad o con una

monitorización de efectos secundarios más sencilla, entre los que los antipalúdicos o la SSZ son ejemplos típicos.

En una AR inicial en la que se prevé un curso especialmente incapacitante por las características de la enfermedad, del paciente o de la actividad laboral de éste, puede estar indicada la terapia combinada de inicio con MTX y un agente anti-TNF, con el objetivo de inducir una rápida remisión e intentar retirar el agente anti-TNF y mantener la remisión de la AR con el MTX en monoterapia.

#### 7.1.2 Cambios en el tratamiento con FMEs

Se recomienda valorar el fracaso terapéutico o la toxicidad en un plazo máximo de tres meses y, en consecuencia, considerar el cambio de tratamiento. El objetivo del tratamiento debe ser mantener un DAS28 < 3,2.

En caso de respuesta insatisfactoria a MTX, una vez alcanzadas las dosis máximas y asegurada la biodisponibilidad del agente, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico, como tratamiento de sustitución o de adición al MTX. En caso de toxicidad importante al MTX que obligue a su suspensión, el panel recomienda emplear LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico.

En los pacientes en los que las pautas descritas anteriormente no son útiles, por ineficacia, toxicidad u otras causas, se recomienda usar cualquiera de los FMEs, combinaciones u otros agentes biológicos,

y si estos fracasan probar tratamientos experimentales.

### 7.1.3 Tratamiento con glucocorticoides

En la AR de reciente comienzo se recomienda la utilización de glucocorticoides (GC) por vía oral a dosis bajas como terapia modificadora de la enfermedad, siempre en combinación con un FME.

En la AR evolucionada se recomienda la utilización de GC por vía oral a dosis bajas como terapia anti-inflamatoria controladora de los síntomas, en espera de que los FMEs surtan su efecto.

Dada la asociación entre el empleo de GC y la pérdida rápida de masa ósea, se recomienda la utilización conjunta de vitamina D y calcio, como mínimo, y la evaluación de otros tratamientos preventivos de la osteoporosis cuando se prevea una duración del tratamiento superior a 3 meses.

### 7.1.4 Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs se utilizarán como modificadores de síntomas en la AR. Se recomienda el empleo de AINEs al inicio de la enfermedad, cuando se introduce un nuevo FME y, puntualmente, cuando persisten síntomas incontrolados aislados, a pesar de existir buena respuesta objetiva a un FME.

La necesidad del uso continuado de AINEs en un paciente con AR debe interpretarse como control inadecuado de la actividad inflamatoria y plantearse, por consiguiente, una nueva evaluación del régimen de FMEs.

Cualquier AINE debe utilizarse a dosis plenas durante al menos una semana antes de considerar que existe un fracaso terapéutico. Una vez controlados los síntomas, los AINEs deben utilizarse a la dosis mínima eficaz.

No existe evidencia de superioridad de unos AINEs sobre otros, por lo que se recomienda usar el que mejor se adapte a las características del paciente [5, D]. Se recomienda valorar individualmente la necesidad de co-tratamiento con gastroprotectores.

### 7.1.5 Tratamiento del dolor

Para controlar el dolor está indicado el uso de analgésicos. Si no se obtiene respuesta puede recurrirse al tratamiento quirúrgico, especialmente para restaurar la función y la movilidad.

### 7.1.6 Tratamiento intraarticular

El tratamiento local de primera elección es la infiltración intraarticular con esteroides de liberación lenta. Cuando las infiltraciones con esteroides han fracasado (3 infiltraciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas), se puede considerar la sinoviólisis isotópica o la sinoviólisis química con ácido ósmico. Antes de realizar el tratamiento local se debe descartar, con un margen razonable de seguridad, la presencia de infección.

### 7.1.7 Pacientes ancianos

En los pacientes ancianos se monitorizará la función renal y hepática y se adaptarán los intervalos de las dosis de los fármacos que se eliminan por estas vías.

En pacientes ancianos se monitorizará la posible aparición de efectos adversos y la interacción con los fármacos que habitualmente toman.

### 7.1.8 Embarazo y lactancia

Las pacientes en edad fértil deben ser informadas de los posibles efectos de la AR sobre el embarazo, especialmente por las implicaciones terapéuticas.

Se recomienda evitar, en la medida de lo posible, el uso de AINEs durante el embarazo y

la lactancia. Los corticoides pueden ser utilizados de forma controlada. El manejo de los FMEs se hará de forma individualizada, siendo preferible su mantenimiento durante el embarazo.

### 7.1.9 Dosis recomendadas y nombres comerciales de los FMEs

**Tabla 1.7.** Fármacos y dosis recomendadas de los FMEs. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España.

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	NOMBRES COMERCIALES
ABATACEPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>La dosis se ajusta al peso corporal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o &lt;60 kg: 500 mg</li> <li>o de 60 a 100 kg: 750 mg</li> <li>o &gt;100 kg: 1000 mg</li> </ul> </li> <li>Infusión IV durante 30 minutos. A continuación, se administrarán dosis adicionales 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, una dosis cada 4 semanas.</li> <li>Puede usarse en monoterapia o asociado a otro FME, salvo antagonistas de TNF.</li> </ul>	<p>ORENCIA, viales liofilizados de 250 mg para reconstituir.</p> <p>Orencia, pluma precargada 125 mg.</p>
ADALIMUMAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg/14 días, en inyección subcutánea.</li> <li>La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados.</li> </ul>	<p>HUMIRA jeringas precargadas de 40 mg.</p> <p>HUMIRA, plumas precargadas de 40 mg.</p>
ANAKINRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg/día, en inyección subcutánea.</li> </ul>	<p>KINERET, jeringa precargada de 100 mg.</p>
AZATIOPRINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>1,5 – 2,5 mg/kg/día, vía oral.</li> <li>Se comienza a dosis bajas de alrededor de 1 mg/kg/días y se incrementa en 4-6 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 100-150 mg/día.</li> </ul>	<p>IMUREL comp. recub 50 mg.</p> <p>INMUREL vial liof. 50 mg.</p>
CERTOLIZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas.</li> <li>Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.</li> </ul>	<p>CIMZIA jeringas precargadas 200 mg.</p> <p>CIMZIA plumas precargadas 200 mg.</p> <p>CIMZIA en carticho para dispensación 200 mg.</p>

CICLOFOSFAMI- DA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 – 2,5 mg/kg/día, vía oral.</li> <li>• Se comienza por 50 mg/día y se aumenta la dosis cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día.</li> </ul>	<p>GENOXAL Amp. IV 1000 mg. GENOXAL Amp. IV 200 mg. GENOXAL Amp. IV 50 mg.</p>
CLOORQUINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis inicial de 2-3 comp/día, seguido de una dosis de mantenimiento de 1-2 comp al día. Vía oral (Doloquine contiene 155mg de hidroxiclороquina base al igual que Resochin, por lo que son dosificaciones iguales).</li> <li>• No superar los 6.5 mg/kg/día.</li> </ul>	<p>RESOCHIN Comp. 155 mg. DOLOQUINE Compr. 200 mg.</p>
CICLOSPORINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis inicial 3 mg/kg/día, vía oral.</li> <li>• La dosis inicial se puede incrementar en 0,5 mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día.</li> <li>• En el tratamiento de mantenimiento, la dosis se debe ajustar de forma individual hasta el nivel mínimo efectivo, según la tolerancia de cada paciente.</li> </ul>	<p>SANDIMMUN NEORAL 100 mg. SANDIMMUN NEORAL 50 mg. SANDIMMUN NEORAL 25 mg. SANDIMMUN NEORAL Sol oral 100 mg/mL. CIQORIN Cap 25 mg. CIQORIN Cap 50 mg. CIQORIN Cap 100 mg.</p>
D-PENICILAMI- NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 125 – 500 mg/día, vía oral.</li> <li>• Se inicia el tratamiento con 124-250 mg/día y si no hay mejoría se aumenta la dosis a las 8 semanas a razón de 125 mg/día. Puede aumentarse la dosis gradualmente cada 8 semanas, pudiendo llegar hasta 500 – 750 mg/día. El fármaco se debe administrar 2 horas antes de la comida principal.</li> </ul>	<p>CUPRIPEN Caps. 250 mg. CUPRIPEN Caps. 125 mg. CUPRIPEN Comp. 50 mg. SUFORT ANON COMP. 250 mg.</p>

ETANERCEPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana (a intervalos de 72-96 horas) o 50 mg una vez por semana.</li> </ul>	<p>ENBREL Viales de 25, 50mg; Jeringa precargada de 25, 50mg; pluma precargada de 25, 50 mg.</p> <p>ERELZI Viales de 25,50 mg.</p> <p>BENEPALI jeringa precargada de 25,50 mg; pluma precargada de 50 mg.</p>
GOLIMUMAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.</li> <li>• Debe administrarse de forma conjunta con MTX.</li> </ul>	<p>SIMPONI jeringa precargada de 50 mg.</p> <p>SIMPONI pluma precargada de 50 mg.</p>
HIDROXICLOROQUINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis inicial 400-600 mg/día, seguida de dosis de mantenimiento de 200-400 mg/día, vía oral.</li> <li>• No superar los 6,5 mg/kg/día.</li> </ul>	<p>DOLQUINE Comp. 200 mg.</p>
INFLIXIMAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 mg/kg en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas.</li> <li>• A continuación, se administrarán dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, en las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente una cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas, en lugar de las 8 recomendadas para el mantenimiento.</li> <li>• Infliximab debe administrarse concomitantemente con metrotexato y otro inmunomodulador (como leflunomida o azatioprina).</li> </ul>	<p>REMICADE Vial 100 mg.</p> <p>INFLECTRA Vial 100 mg.</p> <p>REMSIMA Vial 100 mg.</p> <p>FLIXABI Vial 100 mg.</p>

LEFLUNOMIDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg/día, vía oral.</li> <li>• Se comienza con 100 mg/día durante 3 días y posteriormente 20 mg/día de forma continuada.</li> <li>• La eliminación de la dosis de carga mejora notablemente la tolerancia inicial al producto, por lo que es aceptable comenzar directamente con la dosis de 20 mg/día.</li> </ul>	<p>ARAVA Comp. 100, 20, 10 mg.  LEFLUNOMIDA MEDAC Comp 20,10 mg.  LEFLUNOMIDA STADA Comp 20, 10 mg.  LEFLUARTIL Comp. 20, 10 mg.  LEFLUNOMIDA CINFA Comp. 20, 10 mg.  LEFLUNOMIDA MYLAN Comp. 20,10 mg.  LEFLUNOMIDA NORMON Comp 20,10 mg.  LEFLUNOMIDA RA-TIOPHARM Comp. 20, 10 mg.  LEFLUNOMIDA TECNIGEN Comp. 20,10 mg.</p>
METOTREXATO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,5 -10 mg/semana, vía oral durante 4 semanas, 15 mg/semana durante las 4 semanas siguientes y posteriormente aumentar hasta 20.25 mg/semana. En caso de ineficacia o toxicidad gastrointestinal debe considerarse la administración parenteral.</li> <li>• Debe administrarse ácido fólico (5-10 mg/semanales) 24 horas después de la administración de metotrexato</li> </ul>	<p>IMETH jeringa precargada 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 22.5, 25 mg.  NORDIMET Pluma precargada de 15, 17.5, 20, 22.5, 25 mg.  EMTHEXATE Vial 50 y 500 mg/2 mL.  METOJECT Jeringa precargada y pluma de 7.5,10, 12.5, 15, 17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 30 mg.  BERTANEL Jeringa precargada de 7.5, 10, 15, 20, 25, 30 mg.  GLOFER Jeringa precargada de 7.5, 10, 15, 20 y 25 mg.  QUINUX Jeringa precargada 7.5, 10, 15, 20 y 25 mg.  METOTREXATO ACCORD Sol. Iny Vial 25 Y 100 mg.  METOTREXATO CIPLA Comp. 2,5 mg.  METOTREXATO PFIZER Sol iny 50 y 500 MG.  METOTREXATO WYETH Sol iny 0.5, 1 y 5 g; Comp de 2.5 mg.</p>

ORO ORAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mg/día, vía oral.</li> <li>• 2 comprimidos diarios.</li> </ul>	RIDAURA Comp. 3 mg. CRISINOR Comp 3 mg.
ORO INYECTABLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 mg/semana en inyecciones intramusculares.</li> <li>• Dosis crecientes de 10, 25 y 50 mg semanales, manteniendo la dosis (de 6 a 24 meses) o ajustándola en función de la respuesta clínica o efectos adversos.</li> </ul>	MIOCRIN Sol. Iny IM 10 mg. MIOCRIN Sol. Iny IM 25 mg. MIOCRIN Sol. Iny IM 50 mg.
RITUXIMAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos dosis de 1000 mg, en infusión IV, separadas 2 semanas, en combinación con MTX.</li> <li>• Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión, se recomienda la administración de 100 mg iV e metilprednisolona (o su equivalente) 30 minutos antes de cada infusión.</li> </ul>	MABTHERA VIALES DE UN SOLO USO DE 100, 500 y 1400 mg. TRUXIMA Viales Sol 500 y 100 mg. RIXATHON Viales Sol 500 y 100 mg.
SULFASALAZINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3 g/día, Vía oral.</li> </ul>	SALAZOPYRINA COMP. 500 mg.
TOCILIZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas</li> <li>• Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg.</li> </ul>	ROACTEMRA. Viales de 4 mL (20 mg/mL). ROACTEMRA. Vial de 10 mL (20 mg/mL). ROACTEMRA. Viales de 20 mL (20 mg/mL).

## 7.2 Tratamientos no farmacológicos de la AR

### 7.2.1 Rehabilitación en la artritis reumatoide

La rehabilitación comprende la evaluación, prevención y tratamiento de la discapacidad con el objetivo de facilitar, mantener o devolver el mayor grado de capacidad funcional e independencia posible. Su finalidad principal en la AR es tratar las consecuencias de

la enfermedad (dolor, debilidad muscular, limitación en las actividades diarias,...) y prevenir el deterioro funcional.

### 7.2.2 Ejercicio terapéutico

Desde el momento del diagnóstico se recomienda realizar un programa de ejercicio físico aeróbico. Inicialmente es preferible que sea supervisado para individualizarlo y adaptarlo al grado de preparación física y a

las circunstancias concretas, articulares y extra articulares, derivadas de la enfermedad y de las patologías concomitantes.

### 7.2.3 Tratamientos físicos

El láser de baja potencia y el TENS, de forma aislada e independiente, son eficaces para la disminución del dolor a corto plazo (el TENS tiene la ventaja de la comodidad de aplicación con aparatos portátiles para utilizar en el domicilio).

La combinación de parafina (termoterapia) y ejercicios activos también parece eficaz frente al dolor. Los datos sobre ultrasonido, electro estimulación muscular y magnetoterapia aún son insuficientes para recomendarlos de forma habitual, pero deberían considerarse en casos seleccionados que no han respondido a otras alternativas. La aplicación aislada de termoterapia y la aplicación de frío local no parecen ofrecer ningún beneficio clínico.

### 7.2.4 Terapia ocupacional

#### 7.2.4.1 Terapia Ocupacional Integral

En pacientes con limitaciones funcionales importantes, habitualmente con enfermedad avanzada, se ha observado una mejoría que se mantiene en el tiempo.

#### 7.2.4.2 Programas de Protección Articular y Conservación de Energía

En fases avanzadas de la AR es de utilidad instruir al paciente sobre normas de protección articular. La enseñanza de estrategias para conservar la energía sólo estará indicada en pacientes en los que la fatiga sea un síntoma importante.

#### 7.2.4.3 Ayudas técnicas

Se debe valorar el uso de ayudas técnicas para las tareas más relevantes, en pacientes

con AR que presentan dificultad para realizar actividades básicas o instrumentales de la vida diaria debidas a debilidad o falta de destreza manual (que no mejoran con un programa de ejercicios), o a dolor (que no se controla con otras terapias).

### 7.2.5 Órtesis

#### 7.2.5.1 Férulas u Órtesis de miembro superior

En el miembro superior, y en las fases de inflamación activa (con el objetivo principal de evitar el dolor y reducir la inflamación), se pueden utilizar órtesis estáticas (al principio todo el día y después solamente por la noche). Si el paciente tiene problemas funcionales se pueden asociar durante el día (a tiempo parcial) órtesis funcionales adaptadas al problema específico y al área anatómica que interfiere con la función. Hay que efectuar una evaluación periódica de su eficacia y desestimar la órtesis si no cumple las expectativas planteadas.

#### 7.2.5.2 Órtesis de miembro inferior

El dolor del ante-pié puede mejorarse con órtesis duras y blandas. Las órtesis duras mejoran el dolor del retro pié en la fase inicial de la enfermedad. Con un modelo especial se puede prevenir el desarrollo y la progresión del hallux valgus. Los zapatos de ancho especial mejoran los resultados [1.a, A]. Los estudios sobre órtesis son muy heterogéneos y no es posible establecer qué tipo de órtesis es la más adecuada en cada tipo de afectación.

### 7.2.6 Balneoterapia

Se puede recomendar balneoterapia en casos de afectación poliarticular, sin enfermedad activa, donde otras terapias más asequibles hayan sido ineficaces.

### 7.2.7 Combinación de tratamientos. Abordajes multidisciplinarios

Es importante una coordinación de todos los profesionales que participan en el tratamiento del paciente con AR, un enfoque orientado a problemas específicos, y una valoración adecuada de los efectos de las intervenciones.

### 7.2.8 Tratamientos quirúrgicos en la AR

Antes de realizar un tratamiento quirúrgico deben considerarse una serie de factores: calidad del hueso, grado de motivación y preferencias del paciente, estimación de la

modificación de la evolución de la enfermedad por el hecho de aplicar cirugía, y estimación del grado en que el tratamiento quirúrgico puede reconstruir la función articular y mejorar la independencia del paciente.

La prótesis articular es el medio quirúrgico más eficaz para detener la progresiva pérdida de la capacidad funcional. La sustitución protésica, sea en la articulación que sea, debe realizarse antes de que se establezcan deformidades irreductibles.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:625.
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68:1.
6. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:987.
7. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:638.
8. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1898.
9. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet* 2009; 374:430.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569.
11. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin* 2011; 6S3:12-15.
12. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Ortiz García A, Abad Hernández MA, Loza Santamaría E, Gobbo Montoya M, Rosario Lozano MP. Diciembre 2011.
13. Guía GUIPCAR de práctica clínica para el manejo de pacientes con Artritis Reumatóide 2017.

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 59 años con diagnóstico de artritis reumatoide desde agosto de 2011. Nivel sociocultural medio. No presenta hábitos tóxicos. Inicialmente presenta una artritis reumatoide con escasa actividad inflamatoria que va evolucionando paulatinamente.

En la última revisión presenta un estado general bueno, salvo por molestias persistentes en segundo metatarsiano de la mano derecha y un empeoramiento del dolor en la región bilateral que aumenta en reposo y cuando deambula durante un tiempo prolongado con presencia de inflamación.

Presenta una pérdida ponderal de peso de 7 kg por cuestiones extra-medicadas de ámbito vital, refiere en los últimos meses problemas de insomnio y ánimo depresivo con problemas para conciliar el sueño.

Analítica (7/12/2017): VSG: 63 mm/h, PCR: 1.63 mg/dl, FR: 11, Urea: 51 mg/100 ml, Cr: 1.06 mg/dl, función hepática normal, iones normales, orina normal.

Disease Activity Score 28 articulaciones (DAS28)=5; número de articulaciones dolorosas (NAD)= 3/28 (2ª MCF, 2 IFP + tarso derecho + 5ª MTFd), número de articulaciones tumefactas (NAT)= 1/28 (2ª MCF)

Acude a la consulta para retirar la medicación tras intensificación de la pauta de infliximab.

Tratamiento actual:

- Infliximab 320 mg/iv cada 8 semanas (5mg/kg).
- Metotrexate 5 mg 1-0-0, 5 comprimidos semanales.
- Ácido fólico 5 mg 1-0-0, tres veces en semana
- Deflazacort 6 mg 1-0-0, en fase de empeoramiento subir a 9 mg 1-0-0
- Etoricoxib 90 mg 0-0-1, mientras lo necesite.
- Omeprazol 20 mg 1-0-0.
- Lorazepam 1 mg 0-0-1.

# 1

## OBJETIVO

Efectividad del tratamiento

# 2

## OBJETIVO

Seguridad y controles de los posibles efectos adversos

# 3

## OBJETIVO

Problemas de adherencia

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

El paciente acude a la consulta de seguimiento farmacoterapéutico para recoger la medicación pautada por el médico. El farmacéutico revisa el tratamiento y comprueba que la posología es correcta. Le comenta como debe administrarse la medicación, los posibles efectos adversos y la forma de conservar los medicamentos dispensados. Tras una evolución de su enfermedad el médico en consenso con el farmacéutico decide intensificar la pauta de tratamiento.

#### RESOLUCIÓN CMO

El paciente acude a la consulta de pacientes externos del hospital. Previamente el tratamiento del paciente es consensuado en la Comisión Asesora Local de Artritis Reumatoide. Como medida para la organización de la consulta de pacientes externos, el paciente es citado en la consulta del farmacéutico responsable del área, quien revisa su historia clínica y farmacológica.

El objetivo del Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la SEFH es identificar aquellos pacientes crónicos que más se pueden beneficiar de determinadas intervenciones de Atención Farmacéutica para la obtención de mejores resultados en salud y establecer intervenciones orientadas a las características específicas de cada paciente. La selección de pacientes crónicos permitirá orientar y homogeneizar las intervenciones farmacéuticas y de este modo desarrollar las estrategias más efectivas en el paciente crónico, priorizando aquellas de mayor impacto en la calidad de vida.

Según este modelo se clasifica al paciente como de nivel básico.

En primer lugar, se recuerda a la paciente como debe tomar la medicación, incidiendo en la importancia de mantener una buena adherencia. Se facilita la información por escrito, recordándole el teléfono de la consulta para contactar con nosotros en caso de dudas.

Se revisa la medicación prescrita y confirmamos con el paciente que no está tomando el ácido fólico prescrito, recordándole la importancia de retomar la medicación mientras que esté en tratamiento con metotrexato.

Debido a que el tratamiento incluye metotrexato se revisa el perfil hepático y renal así como el hemograma y se le pregunta a la paciente por síntomas relacionados con infección sistémica o pulmonar. Confirmamos que todo es correcto.

Dada la pérdida ponderal de peso se recomienda al médico responsable incluir el perfil nutricional en la próxima analítica por

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE

el posible riesgo de desnutrición del paciente. Realizamos anamnesis sobre los hábitos nutricionales del paciente, que refiere una baja ingesta de proteínas de alto valor biológico. Se refuerzan las recomendaciones de dieta y ejercicio.

Por otro lado, explicamos los motivos de intensificación del tratamiento con infliximab y recordamos los posibles efectos adversos.

Por último, le recordamos al paciente que si presenta cualquier duda puede contactar con nosotros, facilitándole el teléfono de la consulta. También ponemos a su disposición aplicaciones webs relacionadas con su enfermedad.

La paciente agradece las recomendaciones realizadas y se compromete a mantener una buena adherencia, así como a seguir los consejos nutricionales aportados. La buena comunicación tanto con el equipo multidisciplinar, así como con el paciente ha permitido un adecuado control de la enfermedad del paciente.

### CAPACIDAD



Estratificación de los pacientes según el modelo de crónicos de la SEFH en paciente de nivel básico

### MOTIVACIÓN



Formación en administración, adherencia y hábitos de vida saludables

### OPORTUNIDAD



Facilitar el contacto con otros profesionales

# TEMA 2. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

- 1.1 Concepto y clasificación
- 1.2 Epidemiología
- 1.3 Manifestaciones clínicas

### 2. FARMACOLOGÍA DE LA EII

- 2.1 Aminosalicilatos
- 2.2 Glucocorticoides
- 2.3 Inmunosupresores
- 2.4 Terapia biológica

### 3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA EII

- 3.1 Tratamiento de la Colitis Ulcerosa
- 3.2 Tratamiento de la Enfermedad de Crohn

### 4. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Sánchez Ruiz, Andrés<sup>1</sup>; Acuña Vega, Ana<sup>2</sup>; Serrano Giménez, Reyes<sup>3</sup>; Díaz Acedo, Rocío<sup>3</sup>

1. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Jaén.

2. Farmacéutica Adjunta Clínica Fuensanta Madrid.

3. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Valme.

# 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

## 1.1 Concepto y clasificación

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un grupo de patologías caracterizadas por una activación inmunitaria crónica o recidivante en el tracto digestivo<sup>1</sup>. Dentro de este grupo de enfermedades inflamatorias se incluyen dos trastornos de etiología desconocida, la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC)<sup>2</sup>. Ambas se presentan con un curso evolutivo intermitente, con fases de remisión y recidiva de frecuencia variable. En algunos casos, la reagudización del proceso requiere incluso la hospitalización del sujeto<sup>3</sup>.

La Colitis Ulcerosa afecta solo al colon, es una enfermedad predominantemente mucosa y su síntoma fundamental es la rectorragia. De acuerdo con la clasificación de Montreal, adoptada en 2005, la CU se clasifica en tres grandes grupos según su extensión (proctitis, colitis distal y colitis extensa)<sup>4</sup>.

La Enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier tramo del intestino, aunque su localización más frecuente es el íleon. Es una enfermedad transmural y sus síntomas fundamentales son la diarrea y/o el dolor abdominal. Se clasifica en función a su localización (ilecólica, ileal, cólica, perianal o de otras localizaciones), de su patrón clínico (inflamatorio, estenosante o fistulizante) y de su gravedad (leve, moderada, grave)<sup>4</sup>.

La causa exacta de las EII es desconocida, se considera que estarían implicados una combinación de factores genéticos y medioambientales<sup>3,5</sup>.

## 1.2 Epidemiología

Actualmente asistimos a un aumento notable de la prevalencia de estas enfermedades. Según datos publicados en 2001 en España, se observa un incremento en la incidencia tanto de EC como de CU, oscilando entre 0,6 y 8 casos/100.000 habitantes/año, con un valor medio de 3,8, para la CU y entre 0,4 y 5,5 casos/100.000 habitantes/año, con un valor medio de 1,9 para la EC<sup>6</sup>.

## 1.3 Manifestaciones Clínicas

Ambas patologías presentan síntomas comunes como fiebre, dolor abdominal, diarrea (puede ser sanguinolenta, acuosa o mucopurulenta), rectorragia, urgencia defecatoria, falta de apetito, pérdida de peso y anemia debido al sangrado intestinal. Los síntomas pueden variar en función de la localización.

Los pacientes pueden también presentar manifestaciones sistémicas concurrentes como colangitis esclerosante primaria, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, complicaciones renales, hematológicas, oculares o cutáneas, como el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso, así como un riesgo incrementado de desarrollo de cáncer de colon<sup>7</sup>.

La EII no tiene un tratamiento curativo, por lo que la farmacoterapia tiene como objetivos controlar los brotes de la enfermedad y mantener la remisión. Además del tratamiento farmacológico el abordaje terapéutico de las EII incluye manipulaciones dietéticas y tratamiento quirúrgico. La estrategia terapéutica elegida dependerá de la intensidad o gravedad del brote y de la localización del proceso<sup>6</sup>.

Al tratarse de enfermedades crónicas, en las que a menudo el paciente requiere tratamiento en periodos asintomáticos, se hace necesaria una individualización del tratamiento y una planificación a corto y largo plazo, incluyendo como elemento clave el abordaje de la adherencia al tratamiento<sup>8</sup>.

A continuación se describen los principales fármacos utilizados en la EII:

### 2.1 Aminosalicilatos

Están indicados para la inducción y mantenimiento de remisión en la CU; y en el tratamiento de la EC. Son los fármacos más empleados actualmente<sup>9</sup>.

Este grupo incluye a la mesalazina o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y la sulfasalazina (sulfapiridina unida a 5-ASA).

La sulfasalazina posee actividad inmunodepresora, antiinflamatoria y un efecto antibacteriano. Si bien es más eficaz en dosis más altas, con 6-8 g/día hasta el 30% de los pacientes experimentan reacciones alérgicas o efectos secundarios como cefalea, alteraciones gastrointestinales y malabsorción de

folato. Las reacciones de hipersensibilidad, independientemente de las concentraciones de sulfapiridina, consisten en: exantema, fiebre, hepatitis, agranulocitosis, neumonitis, pancreatitis y oligospermia.

### 2.2 Glucocorticoides

Los esteroides orales o parenterales están indicados en brotes moderados-severos de CU y EC, así como brotes leves en EC. No indicados en mantenimiento de la remisión. Sin embargo, más del 50% de los pacientes con enfermedad severa pueden desarrollar dependencia a los esteroides. Se debe reducir la dosis gradualmente hasta su suspensión<sup>9</sup>.

La budesonida es un potente antiinflamatorio con baja actividad sistémica y escasos efectos adversos. Indicado en la EC ileal e ileocecal activa y en el mantenimiento de la EC<sup>9</sup>.

En las colitis distales pueden emplearse enemas o supositorios de esteroides o aminosalicílicos.

### 2.3 Inmunosupresores

La azatioprina (AZA) y la mercaptopurina (6-MP) inhiben la síntesis de purinas de novo afectando a linfocitos T. Su efecto terapéutico tarda en aparecer entre 3-6 meses o incluso más. Son los fármacos más utilizados en el EII corticodependiente y en la EC fistulizante. También están indicados en el mantenimiento de la remisión y en la profilaxis de la recidiva posquirúrgica en la EC<sup>9</sup>. Ciclosporina es una buena opción en el caso

de colitis ulcerosa refractaria a corticoides (dosis de prednisona de 40 a 60 mg/día o equivalentes)<sup>10</sup>

El metotrexato es una alternativa en la EC si aparece intolerancia en los anteriores inmunosupresores o si están contraindicados<sup>9</sup>.

## 2.4 Terapia biológica

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina inflamatoria esencial y mediadora de la inflamación intestinal. La expresión de TNF- $\alpha$  está elevada en la EII<sup>7</sup>. Los tratamientos consistentes en terapia biológica que bloquean la acción de este factor (influximab, adalimumab, certolizumab y golimumab) producen una rápida reducción de parámetros inflamatorios con un efecto clínico inmediato. No se deben utilizar en pacientes con infecciones activas, anticuerpos antinucleares o antecedentes de lupus eritromatoso sistémico o procesos linfoproliferativos.

### 2.4.1 Influximab

Influximab se utiliza habitualmente a dosis de 5 mg/kg vía intravenosa (iv), con una pauta de "inducción" en semanas 0, 2 y 6; y una pauta de mantenimiento cada 8 semanas<sup>4</sup>.

Está indicado en EC activa resistente a corticoides e inmunosupresores, EC fistulizante y CU moderada-grave resistente a tratamientos convencionales. Debe ser la primera opción en pacientes refractarios a la terapia convencional o los que han creado dependencia a esteroides. Los pacientes que pierden respuesta con el tiempo pueden tratarse con dosis de 10 mg/kg.

La aparición de anticuerpos contra influximab (*antibodies to influximab*) se acompaña de un mayor peligro de reacciones a la hemólisis y una menor respuesta al tratamiento.

### 2.4.2 Adalimumab

Se inicia a dosis subcutáneas (sc) de 160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2 y 40 mg cada dos semanas a partir de la tercera dosis<sup>4</sup>.

Indicado tanto para la inducción como el mantenimiento de la EC moderada-severa activa y la CU en aquellos pacientes que no responden a la terapia convencional. También indicados en aquellos pacientes no respondedores a influximab.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales.

El perfil de seguridad de adalimumab es similar a influximab, excepto en el desarrollo de anticuerpos.

### 2.4.3 Certolizumab

Se usa fuera de indicación en España, en la terapia de mantenimiento de EC moderada-severa activa en pacientes que no han respondido a la terapia convencional. Perfil de seguridad similar a los otros anti-TNF $\alpha$ .

Se inicia con dosis de 400 mg sc (administrado como 2 inyecciones de 200 mg) en las semanas 0, 2 y 4. La dosis de mantenimiento consiste en 400 mg cada 4 semanas<sup>11</sup>

#### 2.4.4 Golimumab

Está indicado para el tratamiento de la CU activa de moderada-grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. Con un perfil de seguridad similar a los otros anti-TNF $\alpha$ .

Se administra vía sc una dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2, y posteriormente 50 mg cada 4 semanas<sup>12</sup>.

#### 2.4.5 Vedolizumab

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , inhibiendo así la adhesión de linfocitos T colaboradores que migran al intestino MadCAM-1 (molécula de citoadhesión adreína mucosal).

Indicado en el tratamiento de la CU y EC, de moderada a grave, en pacientes adultos que

hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un anti-TNF $\alpha$ .

La posología recomendada es 300 mg en perfusión iv las semanas 0, 2 y 6, y cada ocho semanas a partir de entonces<sup>13</sup>.

#### 2.4.6 Ustekinumab

Se trata de un anti-IL 12/23. Se utiliza como segunda línea (tras fallo a anti-TNF) en la inducción en Enfermedad de Crohn en pacientes que han fracasado a terapia estándar, dosificándose en función del peso. También se utiliza como terapia de mantenimiento, a dosis de 90 mg vía subcutánea cada 8 semanas. Los efectos adversos son los esperables de su grupo, como nasofarinitis e infecciones<sup>14</sup>.

### 3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA EII

La terapéutica actual para el abordaje de CU y EC consiste en un tratamiento escalonado basado principalmente en el grado de actividad de la enfermedad y en la extensión y localización de la misma.

El tratamiento farmacológico inicial comienza con medicamentos antiinflamatorios (5-ASA) aumentando progresivamente a corticoides e inmunomoduladores como AZA, 6-MP o metotrexato. Desde hace algunos años se han autorizado anticuerpos monoclonales indicados en pacientes que no responden adecuadamente a tratamientos convencionales, no los toleran o tienen contraindicaciones a dicho tratamiento<sup>3</sup>.

#### 3.1 Tratamiento de la Colitis Ulcerosa

La terapia en la CU se determina en función de la localización y la severidad de la enfermedad.

En la proctitis la extensión se circunscribe al recto o hasta la unión rectosigmoidea. Su tratamiento puede abordarse por vía sistémica y/o tópica en forma de enema, espuma o supositorios y se basa en el uso de salicilatos tópicos. Los corticoides tópicos se reservan en caso de fracaso de los salicilatos tópicos<sup>15</sup>.

En la CU distal y extensa la terapia de primera línea es la combinación tratamiento por vía oral y tópica. El uso aislado de salicilatos tópicos o salicilatos orales es inferior a la combinación de ambos tanto en la CU distal como en la extensa<sup>15</sup>.

Cuando el tratamiento con salicilatos o corticoides de acción predominantemente local

no consigue inducir la remisión debe iniciarse tratamiento con corticosteroides de acción sistémica. En la mayoría de los pacientes se pueden utilizar una dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona vía oral. En caso de que no se produzca mejoría a los 3-5 días se indicará tratar como un brote grave<sup>15</sup>.

En caso de brote grave el paciente deberá ingresar en el hospital para recibir tratamiento con corticoides sistémicos por vía iv, a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalente de otro esteroide.

La respuesta al tratamiento esteroide debe valorarse diariamente, en caso de respuesta favorable, debe procederse a la administración del tratamiento por vía oral e iniciar pauta descendente. Se recomienda retirar los corticoides de forma progresiva.

Una vez inducida la remisión clínica mediante salicilatos o esteroides, es aconsejable seguir tratamiento de mantenimiento de la remisión para prevenir la aparición de nuevos brotes y complicaciones. Los fármacos que han mostrado eficacia en mantenimiento son aminosalicilatos, tiopurinas o terapia biológica (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab). De acuerdo a metanálisis y ensayos clínicos, infliximab y adalimumab han demostrado eficacia en la inducción y remisión de la enfermedad en pacientes refractarios a corticoides. Se ha visto que se puede desarrollar una pérdida secundaria de respuesta en un 60% de pacientes aproximadamente en casos respondedores a anti-TNF, tras 5 años de

seguimiento<sup>16</sup>. En los casos de CU extensa, puede administrarse mesalazina en una dosis de al menos 2 g/día o sulfasalazina (2 g/día), presentando ambas una eficacia similar. En pacientes con CU distal puede optarse por el tratamiento oral mencionado o por tratamiento tópico<sup>15</sup>.

### 3.2 Enfermedad de Crohn

El abordaje terapéutico en la EC depende de la extensión, el fenotipo clínico y la gravedad, siendo de especial importancia el abandono de hábitos poco saludables como el consumo de tabaco<sup>4</sup>.

Los fármacos que han mostrado eficacia son los corticoides, azatioprina o mercaptopurina, metotrexato, infliximab, adalimumab, certolizumab y vedolizumab. En determinadas circunstancias se utilizan algunos antibióticos, como el metronidazol o ciprofloxacino<sup>9</sup>.

El tratamiento de primera línea de la enfermedad activa son los corticoides sistémicos. En la EC ileal o ileocecal, los corticoides de acción local (budesonida 9 mg al día) son los preferibles en las formas leves, los brotes moderados pueden ser tratados con esta misma pauta o con corticoides sistémicos dependiendo de las condiciones clínicas<sup>17</sup>.

El brote grave implica habitualmente ingreso hospitalario y la administración de corticoides por vía iv. En la EC es obligatorio descartar, en esa circunstancia, una complicación infecciosa, porque los síntomas del absceso (dolor abdominal y fiebre) son indistinguibles de los de la enfermedad primaria<sup>4</sup>.

Las situaciones de corticorrefractoriedad y corticodependencia son indicación de tratamiento biológico, inmunosupresor y/o quirúrgico<sup>17</sup>.

Los inmunomoduladores tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina) son fármacos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EC y son ampliamente utilizados como tratamiento de mantenimiento. Debido a lento inicio de acción no son adecuados como único tratamiento para la enfermedad activa<sup>17</sup>.

Por otra parte, cada vez se respalda en mayor medida la introducción precoz de los inmunomoduladores como medicación adyuvante junto con los tratamientos útiles en la inducción, corticoides y agentes anti-TNF, para conseguir el ahorro de éstos y el mantenimiento de la remisión<sup>17</sup>.

## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Medina Benítez E, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SE-GHNP-AEP. 2ª edición. Ergón S.A. 2010 p. 151-160
2. Guindi M, Riddell RH. Indeterminante colitis. *Journal of Clinical Pathology*. 2004;57(12):1233-1244. doi:10.1136/jcp.2003.015214.
3. Informe de posicionamiento terapéutico de vedolizumab (Entyvio®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#colitis-Crohn>
4. Fernando Gomollón MS. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad de Crohn. Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª edición. Santos Santolarias. 2012. p. 443-496
5. Royero Gútierrez Henry Alberto. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol [Internet]*. 2003 Mar [cited 2017 Nov 20]; 18(1): 24-41. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572003000100006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572003000100006&lng=en)
6. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 9-20
7. Eduard Cabré ED. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª edición. Santos Santolarias. 2012. p. 483-458
8. Martínez de la Plata JE, et al. Herramientas farmacoterapéuticas en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.
9. Lorenzo Moreno L, et al. Velázquez. *Manual de Farmacología Básica y Clínica*. 18ª edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana S.A. 2013
10. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Mar;53(3):305-353
11. Cimzia®. Ficha técnica del medicamento. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/09544001/FT\\_09544001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/09544001/FT_09544001.html) (Consultado el 24 de marzo de 2018).
12. Simponi®. Ficha técnica del medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html> (Consultado el 24 de marzo de 2018).
13. Entyvio®. Ficha técnica del medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html> (Consultado el 24 de marzo de 2018).
14. Stelara®. Ficha técnica del medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html> (Consultado el 24 de marzo de 2018).

15. Domènech Morral E, Casellas Jordá F. Colitis ulcerosa. En: Ponce J, editor. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. 3ª edición. AEG. Elsevier. Barcelona, 2010:293-304.
16. Fabián Juliao Baños, MD. Tratamiento médico para enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Col Gastroenterol / 22 (4) 2007.
17. Nos P, Clofent J. Enfermedad de Crohn. En: Ponce J, editor. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. 3ª edición. AEG. Elsevier. Barcelona, 2010:293-304.
18. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo M. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Badalona. Ed. Euromedice. 2016

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE NO ADHERENTE CON ENFERMEDAD DE CRONH EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA

### EN ANTECEDENTES

Paciente varón de 29 años diagnosticado de EC conocida desde 2007. Como antecedentes de interés ha sido intervenido de apendicectomía, es alérgico a las sulfamidas y fumador habitual de 10 paquetes/año.

En relación a las complicaciones más comunes relacionadas con la enfermedad inflamatoria, a lo largo de la historia clínica del paciente se reflejan numerosos episodios de anemia tratados con hierro. El paciente fue remitido al Servicio de Hematología para su valoración debido a los bajos niveles de hierro que presentaba. Tras probar con diferentes especialidades de hierro oral, que no toleró, se comenzó a administrar hierro iv, con resultado exitoso. El paciente tuvo que ser tratado con hierro iv dos veces más por el mismo motivo. Actualmente no presenta anemia que precise de la administración de hierro.

Como primera línea de tratamiento para EC se seleccionaron mercaptopurina y mesalazina. El paciente permaneció asintomático y con buen control de la enfermedad durante los 6 años siguientes al diagnóstico. Es importante destacar que a lo largo de este periodo, a pesar de permanecer asintomático, desde la Consulta de Aparato Digestivo se detecta una falta de adherencia al tratamiento.

Tras esos 6 años el paciente ingresa en urgencias por sospecha de cuadro suboclusivo. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se detectaron hallazgos compatibles

con signos inflamatorios en el contexto de una enfermedad fibroestenotante yeyunal e ileal. Se realizó intervención quirúrgica mediante estenoplastia.

Un año después el paciente acudió a Consulta de Aparato Digestivo, alegando sufrir distensión y dolor tras la ingesta de varios días de evolución. En la RMN se observaron signos compatibles con el avance de la enfermedad, razón por la que se decidió iniciar tratamiento con adalimumab (160 mg sc la primera dosis, 80 mg en la semana 2 y 40 mg la semana 4, después dosis de mantenimiento: 40 mg bisemanal). Tras acudir a la Consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia y comenzar el tratamiento con terapia biológica el paciente dejó de presentarse a las citas en Consulta de Digestivo durante los dos años siguientes.

Tras ese periodo acude a urgencias por dolor abdominal y diarrea, con 3-5 deposiciones al día, incluyendo las noches con al menos dos deposiciones nocturnas. En la Consulta de Digestivo afirma no estar administrándose el tratamiento biológico por decisión propia, y añade que tan solo se lo estuvo administrando los primeros meses. Lo que concuerda con las dispensaciones realizadas.

El digestólogo, de mutuo acuerdo con el paciente (que expresa su deseo de reiniciar la terapia) decide iniciar de nuevo tratamiento con adalimumab, ya que no se ha demostrado una falta de eficacia en este paciente, comenzando de nuevo con la dosis de carga.

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE NO ADHERENTE CON ENFERMEDAD DE CRONH EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA

### 1

#### OBJETIVO

Evitar un nuevo fracaso terapéutico por falta de adherencia

### 2

#### OBJETIVO

Hacer partícipe del proceso al paciente y promover su formación en la enfermedad

### 3

#### OBJETIVO

Fomentar un estilo de vida saludable incluyendo dieta, ejercicio y deshabituación tabáquica

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

El paciente acude a Consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia para reiniciar tratamiento con adalimumab. Tras revisar la historia clínica y validar el tratamiento se procede a la dispensación del mismo. Se entregan las jeringas correspondientes a las dosis de carga y se explica de nuevo la pauta: 160 mg la primera dosis (4 jeringas), 80 mg en la semana 2 (2 jeringas) y 40 mg la semana 4 (dosis de mantenimiento: 40 mg bisemanales, una jeringa).

No se insiste sobre la técnica de administración y las condiciones de conservación del medicamento, ya que el paciente dice conocerlas. Se entregan 6 jeringas, de modo que deberá volver en dos semanas a que se le dispense más medicación.

#### RESOLUCIÓN CMO

El Servicio de Digestivo del hospital comunica al Servicio de Farmacia los pacientes que van a iniciar tratamiento con agentes biológicos. En este caso también avisan de que se trata de un paciente que reinicia adalimumab y que ha tenido problemas de adherencia que han desembocado en un fracaso te-

rapéutico. Como el farmacéutico conoce de antemano el caso, tiene la posibilidad de estudiar a fondo la historia clínica del paciente, lo que le permitirá hacer más hincapié en la entrevista en los aspectos más relevantes. Esto al final contribuirá a la consecución de los objetivos cuando se realice la entrevista, ya programada, con el paciente<sup>16</sup>.

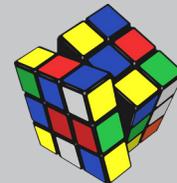
# CASO CLÍNICO

## PACIENTE NO ADHERENTE CON ENFERMEDAD DE CRONH EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA

Además, se procede a estratificar al paciente de acuerdo al Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), según el cual nuestro paciente se clasifica como nivel 2a (riesgo de medicación). Esto es así debido a que se trata de un paciente con condiciones económicas limitantes que presenta problemas de adherencia a su tratamiento, el cual fue modificado a adalimumab. Se llevan a cabo por tanto las actuaciones que a continuación se describen. Por otra parte, cabe destacar la próxima elaboración del Modelo de Selección y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inmunomediadas, el cual podrá aplicarse en un futuro en pacientes como el que nos ocupa.

A la llegada del paciente, se crea un clima de confianza tras la presentación del farmacéutico y el paciente y la toma de asiento. A continuación, se constata con la historia clínica la nueva prescripción de adalimumab; así mismo se comprueba en el módulo de receta electrónica que el paciente no recibe ninguna medicación de oficina de farmacia, confirmando también con él que no toma suplementos vitamínicos ni productos de herboristería que puedan interaccionar con el medicamento biológico. A lo largo de la entrevista motivacional se profundiza en los motivos de la falta de adherencia del paciente, y se constata una cierta “relajación” en relación al tratamiento, especialmente en momentos de mayor control de la enfermedad. Se insiste en la importancia de ser constante con las administraciones, con el

### CAPACIDAD



Estratificación según el Modelo de Selección de Pacientes Crónicos de la SEFH en el nivel 2a

### MOTIVACIÓN



Entrevista motivacional y planteamiento de trabajo por objetivos que favorecen la implicación del paciente

### OPORTUNIDAD



Permanente interacción y comunicación paciente-farmacéutico. Posibilidad de realizar seguimiento telemático a través de la App del Servicio de Farmacia

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE NO ADHERENTE CON ENFERMEDAD DE CRONH EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA

objetivo de mantener controlada la sintomatología y un buen estado de salud, retrasar futuros cambios de línea y evitar otras complicaciones, así como impedir un nuevo fracaso terapéutico. Es importante recalcar el trabajo por objetivos, y así hacérselo ver al paciente: de cómo se encuentra ahora y en qué situación está a como estará en un futuro y cuál será su situación si sigue las recomendaciones pautadas.

Se explica la técnica de administración del medicamento y los aspectos relacionados con la conservación del mismo, aportando información escrita en forma de folletos informativos. Además, se realiza un entrenamiento in situ con la pluma de prueba, de forma que tanto farmacéutico como paciente se cercioren de que la administración se realiza de forma correcta. También, se envían mediante correo electrónico, dos vídeos proporcionados por el fabricante donde se explica y ve claramente la forma de administración del fármaco. Así, el paciente podrá verlo repetidas veces en domicilio por si le surge cualquier duda en el momento de la administración.

Así mismo se muestra y aconseja la descarga de la aplicación móvil (App) gratuita del Servicio de Farmacia, donde el paciente encontrará información sobre su tratamiento y su enfermedad y a través de la cual podrá realizar las consultas necesarias vía directa con el farmacéutico responsable de forma escrita. Esta App también dispone de un calendario con recordatorios que avisarán al paciente desde el día anterior al que le to-

que administrarse la terapia biológica, además de otorgar al usuario “recompensas o logros” al realizar un correcto cumplimiento terapéutico, lo que puede ayudar a la motivación del paciente. También existe la posibilidad de registrar cualquier incidencia relacionada con el tratamiento, como reacciones adversas, de forma que la comunicación paciente-farmacéutico es ágil y fluida en todo momento. Al ser un paciente joven, se muestra receptivo con este tipo de información digital.

A continuación se abordan los aspectos relacionados con el estilo de vida como son la dieta y el ejercicio físico. Se explican brevemente una serie de consejos dietéticos a seguir en pacientes con EC, disponible igualmente en la App.

Por último, se incide en los beneficios de la deshabituación tabáquica. El paciente considera el hábito tabáquico como algo “normal” en su vida y nos comenta que le costaría mucho esfuerzo dejarlo. Por otra parte, también nos informa de que se ahoga al realizar esfuerzo físico. En base a estos comentarios, se plantean objetivos a largo plazo, como la mejora de la función pulmonar y el aumento de la capacidad de realizar ejercicio si se abandonara el tabaco. Esta información se refuerza con un folleto informativo y en una función adicional de la App que contiene información y enlaces de interés a webs que abordan el tema, así como números de teléfono útiles. Se recomienda otra App específica para la deshabituación de drogas.

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE NO ADHERENTE CON ENFERMEDAD DE CRONH EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA

Por último, se recuerda al paciente la importancia de acudir a las citas de Consulta de Digestivo, con el objetivo de realizar las analíticas de forma constante y poder llevar un buen control de los niveles plasmáticos de adalimumab, lo que permitirá realizar los ajustes oportunos para el correcto control de su patología, y en última instancia, para el mantenimiento de su buen estado de salud.

Todas las aplicaciones y webs recomendadas están diseñadas por profesionales sanitarios y han sido validadas.

En definitiva, el modelo CMO nos brinda la oportunidad de mejorar la calidad asistencial desde la Consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia, gracias, en parte, a la colaboración multidisciplinar y al estrechamiento de lazos con el especialista de referencia del paciente. Además, gracias al uso de TICs, se logra a una mayor implicación del paciente en su patología, haciendo que se sienta partícipe del proceso.

# TEMA 3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1 Epidemiología

### 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### 3. DIAGNÓSTICO

### 4. PATRÓN DE LA ENFERMEDAD

### 5. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

### 6. TRATAMIENTO

#### 6.1 Tratamiento modificador de la enfermedad

#### 6.2 Tratamiento del brote

#### 6.3 Tratamiento de la sintomatología: espasticidad y trastorno de la marcha

### 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**Autores:** Jiménez Pichardo, Lucía<sup>1</sup>; Puivecino Moreno, Cristina<sup>1</sup>; Monje Agudo, Patricia<sup>2</sup>.

1. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Jerez de la Frontera.

2. Farmacéutica Adjunta. Hospital Riotinto. Huelva.

# 1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, desmielinizante y degenerativa del sistema nervioso central, caracterizada por presentar múltiples placas de tejido endurecido en el cerebro o en la médula espinal que ocasiona trastornos sensoriales y del control muscular. Se caracteriza por la inflamación y el estrés oxidativo, lo que da lugar a la desmielinización, pérdida de oligodendrocitos y muerte axonal, contribuyendo así a la neurodegeneración<sup>1</sup>. En aproximadamente el 85 % de los pacientes, la EM sigue una evolución inicial con recaídas (brotes) y remisiones. Cada una de estas recaídas representa la aparición de un nuevo foco de inflamación (placa) en el SNC. Con el paso del tiempo, los brotes son cada vez más infrecuentes pero, sin embargo, la mayoría de pacientes presentará un lento y progresivo deterioro neurológico.<sup>2</sup>

## 1.1 Epidemiología

La EM es una enfermedad frecuente que afecta a más de 2,5 millones de personas a nivel mundial. Se diagnostica fundamentalmente entre los 20-40 años, siendo la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad. Afecta más a mujeres que a hombres (3:1). La prevalencia varía geográficamente, situándose en España, según datos del 2013, en 100 casos /100000 habitantes (46000 personas afectadas). La incidencia anual en España es de 4/100000 habitantes<sup>3</sup>.



## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosis múltiple es capaz de afectar cualquier parte del encéfalo, incluidos los nervios ópticos o de la médula espinal, con lo que las manifestaciones clínicas serán muy variadas. No existe ningún síntoma que sea único de esta enfermedad, aunque algunos son muy característicos<sup>4</sup>. Las manifestaciones más frecuentes son características clínicas sugestivas y no sugestivas de EM. La existencia de estas últimas no descarta su diagnóstico:

**Características clínicas sugestivas de EM:** brotes y remisiones de los síntomas neurológicos, edad de inicio entre los 15 y los 50 años, neuritis óptica, signo de Lhermitte (síntoma sensorial transitorio, en forma

de descarga eléctrica, que irradia hacia la columna vertebral o extremidades con la flexión del cuello<sup>5</sup>), oftalmoplejía internuclear, fatiga, fenómeno de Uhthoff (empeoramiento de signos y síntomas que el paciente tiene o ha tenido debido a pequeños aumentos de temperatura (hipersensibilidad al calor)<sup>6</sup>).

**Características clínicas no sugestivas de EM:** progresión mantenida de los síntomas (a excepción de la EM primariamente progresiva), edad de inicio antes de los 10 o después de los 60 años, síntomas corticales como afasia, apraxia, alexia o negligencia, rigidez, distonías, crisis comiciales, demencia precoz.

### 3. DIAGNÓSTICO



El diagnóstico de la EM requiere de la demostración de lesiones del SNC diseminadas en el espacio y el tiempo y la exclusión de otras enfermedades neurológicas que puedan tener una presentación similar. Para el diagnóstico de la EM será necesario además de las manifestaciones clínicas, el uso de técnicas diagnósticas como la resonancia magnética (RMN), potenciales evocados y líquido cefalorraquídeo<sup>1</sup>. La RMN, además de su papel diagnóstico, permite la monitorización de la actividad de la enfermedad y avanzar en el conocimiento de su patogenia.

Los criterios diagnósticos deben aplicarse únicamente cuando las lesiones identificadas en la RMN sean las características de la EM. Los criterios de McDonald son los más ampliamente utilizados y aceptados internacionalmente. Recientemente ha habido una actualización de la última versión 2010<sup>7</sup>.



## 4. PATRÓN DE LA ENFERMEDAD

La clasificación de los 4 tipos de manifestaciones clínicas de la enfermedad de *Lublin et al.* en 1996 ha sido recientemente actualizada. La nueva clasificación incluye las siguientes manifestaciones fenotípicas<sup>8</sup>:

- Esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR): definida por exacerbaciones agudas de las que normalmente se recuperan completa o incompletamente, con periodos de estabilidad clínica relativa en el medio.
- Síndrome clínicamente aislado (SCA): similar a una recaída típica de la esclerosis múltiple (ataque y exacerbación) pero en un paciente que no se sabe que tiene EM.
- Síndrome radiológicamente aislado (SRA): son pacientes que muestran anomalías radiológicas, detectadas tras hallazgos casuales en una RM, coherentes con EM y sin manifestaciones clínicas.

- Esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP): pacientes con progresiva disminución de la función neurológica desde el inicio de la enfermedad.
- Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP): progresión gradual después de un curso de recaídas inicial. La transición a EMSP puede ser difícil de establecer y, a menudo, se reconoce sólo retrospectivamente.

## 5. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

En la actualidad las medidas tradicionales, la EDSS (expanded disability satatus scale) y la tasa de recaídas (o brotes) continúan siendo el estándar para medir la efectividad de un tratamiento en la evolución de la EM.

La escala universal para medir el grado de discapacidad del paciente es el EDSS (expanded disability satatus scale)<sup>9</sup>.



**Figura 3.1** Expanded disability satatus scale (EDSS)

La otra medida de resultado tradicional es la evaluación de las recaídas (o brotes). La relación entre el número de recaídas y el empeoramiento de la discapacidad no está del todo clara.

Existen medidas multidimensionales como MSFC y NEDA. MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) cubre la función motora y cognitiva y NEDA es el concepto de un "estado libre de actividad de enfermedad" que cubre la progresión de EDSS, la tasa de recaída y la formación de lesiones de RM. (Ambas medidas en la actualidad no se utilizan como estándar).

Por último, citar las medidas de resultado informadas por el paciente, esto es "cualquier informe de la condición de salud del paciente que proviene directamente del paciente, sin interpretación de la respuesta del paciente por un médico o cualquier otra persona". Es posible evaluar la eficacia percibida, efectos adversos, depresión, ansiedad, fatiga, movilidad, calidad de vida, capacidad de llevar a cabo una actividad, disfunción sexual y síntomas específicos de la EM<sup>2</sup>.

## 6. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es el control de la actividad inflamatoria para evitar la aparición de brotes y la discapacidad acumulada. Varios estudios avalan el mantenimiento crónico del tratamiento por el posible retorno de la actividad inflamatoria tras la suspensión de la medicación<sup>10</sup>.

Se distinguen 3 áreas de tratamiento en la EM: la modificación del curso evolutivo de la enfermedad, el tratamiento de los brotes y el tratamiento de los síntomas.

### 6.1 Tratamiento modificador de la enfermedad

Los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) son fármacos enfocados hacia la patología subyacente de la EM, incluyendo

el daño focal y el daño difuso. El daño focal (lesiones inflamatorias) se manifiesta clínicamente principalmente como recaídas, mientras que el daño difuso (neurodegeneración y pérdida de volumen cerebral) ha sido asociado con la progresión de la discapacidad y el deterioro cognitivo. El objetivo final del tratamiento de la EM con los TME es una completa remisión de la actividad clínica y radiológica de la enfermedad (NEDA).

### SINDROME DESMIELINIZANTE AISLADO

Están indicados los 3 **interferones beta no pegilados**.

### ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECIDIVANTE REMITENTE<sup>11</sup>

**Tabla 3.1.** Primera línea de tratamiento

FÁRMACO	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES ESPECIALES
<b>IFN-beta 1b</b> (Extavia® o Betaferon®)	250 mcg SC / 3 veces por semana.	Síntomas pseudogri- pales. Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas, rubor facial, insomnio, depresión y prurito.	- Embarazo. - Hipersensibilidad. - Depresión grave. - Hepatopatía des- compensada.	Requiere escalado de dosis inicial.  Suspender en pacientes que de- sarrollen EMSP.  No se recomienda en lactancia.
<b>IFN-beta 1a subcutáneo</b> (Rebif®)	22 o 44mcg SC 3 veces por semana	Síntomas pseudogri- pales. Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas, rubor facial, insomnio, depresión y prurito.	Embarazo.  Hipersensibilidad.  Depresión grave.	Requiere escalado de dosis inicial.  Suspender en pacientes que de- sarrollen EMSP.  No se recomienda en lactancia.

<p><b>IFN-beta 1a intramuscular</b> (Avonex®)</p>	<p>30 mcg IM / semana</p>	<p>Síntomas pseudo-gripales. Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas, rubor facial, insomnio, depresión y prurito.</p>	<p>Embarazo. Hipersensibilidad. Depresión grave.</p>	<p>Requiere escalado de dosis inicial. Suspender en pacientes que desarrollen EMSP. No se recomienda en lactancia. Al inicio de tratamiento, posible síncope.</p>
<p><b>PEG IFN-beta 1a</b> (Plegridy®)</p>	<p>125 mcg/ 2 semanas SC</p>	<p>En el lugar de inyección: prurito, dolor, eritema. Síndrome pseudogripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, artralgia y astenia.</p>	<p>Embarazo. Hipersensibilidad. Depresión grave/ activa o pensamientos suicidas.</p>	<p>Requiere escalado de dosis inicial NO en lactancia.</p>
<p><b>Acetato glatirámico</b> (Copaxone®)</p>	<p>20 mg/día SC 40 mg/ 3 veces por semana SC</p>	<p>Reacciones en el lugar de la inyección. Reacción inmediata post-inyección asociada a: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitations, dolor de espalda. Ansiedad, depresión, náuseas, cefaleas.</p>	<p>Hipersensibilidad. NO contraindicado en embarazo.</p>	<p>No en EM progresiva. No contraindicado en depresión. Lactancia: valorar beneficio/riesgo.</p>

<p><b>Teriflunomida</b> (Aubagio®)</p>	<p>14 mg/día vo.</p>	<p>Aumento de ALT, alopecia, diarrea, gripe, náuseas y parestesias.</p> <p>Infecciones del tracto respiratorio y urinario.</p>	<p>Insuficiencia hepática grave.</p> <p>Hipersensibilidad.</p> <p>Embarazo/lactancia.</p> <p>Inmunodeficiencia grave.</p> <p>Deterioro importante de función de médula ósea o anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.</p> <p>Infección activa grave.</p> <p>Insuficiencia renal grave.</p> <p>Hipoproteinemia grave.</p>	<p>Controlar niveles de transaminasas al inicio y cada 2 semanas los primeros 6 meses, después cada 2 meses.</p> <p>Control presión arterial y recuento sanguíneo completo incluyendo fórmula leucocitaria y plaquetas.</p> <p>Teratógeno. La eliminación puede ser acelerada por colestiramina.</p>
<p><b>Dimetilfumarato</b> (Tecfidera®)</p>	<p>Dosis inicio: 120 mg/12 h vo.</p> <p>Dosis mantenimiento: 240 mg/12h vo.</p>	<p>Rubefacción, dolor abdominal, diarrea, náuseas, prurito y exantema.</p>	<p>Hipersensibilidad NO en lactancia.</p>	<p>Requiere escalado de dosis inicial (120mg/día x 7días; 120mg/12hx7 días; 120mg y a las 12h 240 mg x 7días; hasta llegar a 240 mg/12h).</p> <p>Riesgo de linfopenia y leucopenia.</p>

**Tabla 3.2** Segunda línea de tratamiento:

FÁRMACO	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES ESPECIALES
<b>Natalizumab</b> (Tysabri®)	300 mg/4 semanas IV (perfusión)	Hipersensibilidad, inmunosupresión, infecciones, urticaria, cefalea, fatiga, artralgia, fiebre, LMP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que tienen o han tenido LMP (Leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad subaguda progresiva del SNC debida a la reactivación del virus JC, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos. Suele provocar discapacidad grave o muerte).</li> <li>- Hipersensibilidad.</li> <li>- Pacientes inmunodeprimidos.</li> <li>- No en lactancia.</li> </ul>	<p>Asociado al riesgo de LMP. Recomendado la determinación de anticuerpos anti-VJC. Las técnicas de eliminación de natalizumab (intercambio plasmático o inmunoadsorción) pueden precipitar aparición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Embarazo: categoría C</p>
<b>Fingolimod</b> (Gylenia®)	0,5 mg día/ vo.	Bradycardia y bloqueo auriculoventricular, prolongación del QT, infecciones, edema macular, diarrea, tos, dolor de cabeza, linfopenia y leucopenia. Aumento transaminasas.	<p>Pacientes inmunocomprometidos, infecciones activas graves, infecciones crónicas (hepatitis, tuberculosis) neoplasias. Alteración hepática grave. Hipersensibilidad. No en lactancia.</p>	<p>Monitorización tras la 1ª dosis. Se recomienda seguimiento, especialmente tras la aparición de problemas de seguridad relacionados con la administración del fármaco (muerte súbita e infarto). Monitorizar función hepática, recuento de glóbulos blancos, evaluación oftalmológica tras 3-4 meses de inicio. Embarazo: categoría C. Un caso de LMP sin tratamiento previo con inmunosupresores.</p>

<b>Alentuzumab</b> (Lemtrada®)	12 o 24 mg/ 24 h IV durante 5 días en el mes 0.  12 o 24 mg/24 h IV durante 3 días en el mes 12.  Se administra en perfusión.	Infecciones, linfopenia, leucopenia. Autoinmunidad. Reacciones infusionales (dolor de cabeza, enrojecimiento, náuseas, urticaria, rash, prurito, febrícula). Neoplasias.	Infección VIH.  Lactancia: valorar riesgo/beneficio	En caso necesario, se podría administrar 2 ciclos más en los próximos años. Premedicación con altas dosis de corticoides (1g metilprednisolona), previo a la infusión y 3 días posteriores. Profilaxis a virus del herpes desde el día previo hasta 2 meses después. Monitorizar parámetros analíticos y de seguridad durante 48 meses. Embarazo: categoría C.
-----------------------------------	---	---	---	---

En cuanto a los inmunosupresores para el tratamiento de la EM: la azatioprina estaría indicada en EMRR y la mitoxantrona en EMSP con brotes en 2ª línea.

### ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA CON BROTES

Hasta el momento actual, los únicos medicamentos que han demostrado utilidad para esta variante de EM ha sido **INF beta 1 b y 1 a sc.**

En el caso de EMSP con brotes en 2ª línea: mitoxantrona.

Recientemente la EMA ha dado su opinión positiva (09/11/2017) para la comercialización de ocrelizumab IV, cuya indicación es el tratamiento de EMRR y EMPP<sup>12</sup>. (Disponible borrador del grupo GENESIS-SEFH).

**Ocrelizumab** (Ocrevus®): 600 mg IV /6 meses (la primera infusión se administrará en 2 dosis de 300mg separadas por un intervalo de 2 semanas)<sup>13</sup>.

El paradigma de tratamiento actual es una monoterapia secuencial (aunque actualmente existen estudios en marcha con el objetivo de comparar otros métodos de tratamiento), comenzar con medicamentos de eficacia moderada, pero de alta seguridad, y continuar con fármacos más potentes pero de más riesgo (primera y segunda línea)<sup>2</sup>.

### 6.2 Tratamiento del brote

“Brote: la aparición de síntomas o signos neurológicos o un deterioro significativo de síntomas preexistentes que habían estado estabilizados o ausentes, de más de 24 h de duración y son de instauración aguda y evolución espontánea hacia la mejoría o remisión. La duración media de un brote típico es de 6-8 semanas. Se debe descartar fiebre o enfermedad intercurrente”<sup>2</sup>.

Se utiliza la **metilprednisolona** (MP) en dosis de 1 g intravenoso durante 3-5 días, asociada a protección gástrica. No está definitivamente establecido cuándo iniciar

el tratamiento y qué brotes se deben tratar, aunque se aconseja tratar los brotes con síntomas visuales, motores y propioceptivos<sup>14</sup>.

### **6.3 Tratamiento de la sintomatología: espasticidad y trastorno de la marcha**

El paciente afectado de EM puede experimentar una amplia gama de síntomas ocasionados por el daño a su SNC. Vamos a ver brevemente 2 tipos de síntomas y los fármacos utilizados:

**Los cannabinoides: tetrahidrocannabinol y cannabidiol** (Sativex®), están indicados en los pacientes con espasticidad dolorosa, moderada o grave, que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti-espásticos, y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas

(superior al menos a un 20%) después de 1 mes de tratamiento. La dosis óptima varía en función del control de la sintomatología hasta un máximo de 12 pulverizaciones/día.

La **fampridina** (Fampyra®) demostrado mejorar la marcha en el 30- 40% de los pacientes con una EDSS entre 4 y 7. La posología es 10 mg oral /12 horas. Se considera respondedor al paciente que tras un período de 15 días mejora su velocidad de la marcha al menos un 20% sobre la mejor previa. Si hay eficacia se mantendrá de forma indefinida, ya que en los ensayos clínicos la tolerancia ha sido buena y no se ha apreciado pérdida de eficacia tras un tratamiento prolongado, independientemente de la forma clínica que se trate<sup>11,14</sup>.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Arévalo Navinés MJ et al. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. [Internet]. 1ª edición. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Noviembre 2012. [consultada 11 diciembre 2017]. Disponible en: <https://www.cem-cat.org/sites/default/files/guia-practica-clinica.pdf>.
2. II Curso Universitario SEFH de Farmacoterapia en Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas (IMID). Capítulo Esclerosis Múltiple.
3. Multiple Sclerosis International Federation. Mapping multiple sclerosis around world. [Internet]. London: 2013. [actualizado 11 agosto 2017; consultado 11 diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>.
4. P.E. Bermejo Velasco et al. Manifestaciones clínicas, historia natural, pronóstico y complicaciones de la esclerosis múltiple. *Medicine*. 2011; 10(75):5079-86.
5. Selhorst JB et al. Uhthoff and his symptom. *J Neuroophthalmol*. 1995; 15:63-9.
6. Bermejo PE et al. El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. *Rev Neurol*. 2010; 50:101-8.
7. Alan J Thompson et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
8. Lublin FD et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24871874>.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33:1444-1452.
10. A. García Merino A et al. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología [Internet]. 2017 [consultado 15 diciembre 2017]; 32 (2):113-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-consenso-el-tratamiento-esclerosis-multiple-S0213485316300299>.
11. AEMPS. Ficha técnica de: Extavia®, Rebif®, Avonex®, Plegridy®, Copaxone®, Aubagio®, Tecfidera®, Tysabri®, Gylenia®, Lemtrada®, Zinbryta®, Sativex®, Fampyra®.[Internet]. [Consultadas 16 diciembre 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
12. EMA: European Medicines Agency [Internet]. Londres: EMA;1993 [10 nov 2017; consultada 16 diciembre 2017]. Pending EC decisions. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004043/smops/Positive/human\\_smop\\_001221.jsp&mid=WC-0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004043/smops/Positive/human_smop_001221.jsp&mid=WC-0b01ac058001d127).

13. FDA. Ficha técnica de: Ocrevus®. [Internet]. [Consultada 16 diciembre 2017]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761053lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf).
14. J.M Prieto González. Tratamiento sintomático y del brote de esclerosis múltiple. Med Clin. 2014;143(Supl 3):39-43.

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON FALTA DE ADHERENCIA DEBIDO A PROBLEMAS CON LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### EN ANTECEDENTES

Mujer de 51 años de edad, diagnosticada de esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR), EDSS=0 hace 22 años (1995). La paciente había presentado poca clínica neurológica desde la sintomatología inicial, precisando a veces algún bolo de metilprednisolona. En noviembre 2009 inicia tratamiento con interferon $\beta$ 1b (Extavia®) subcutáneo tres veces por semana. Vive en un pueblo a hora y media del hospital y trabaja como profesora de secundaria. Vida sana y activa, muy involucrada en la organización de actividades para los jóvenes de su pueblo. Nunca ha sido fumadora.

A pesar de su adherencia al tratamiento, éste tenía que ser administrado por su vecina que es enfermera, debido a que la paciente sufre aversión por las inyecciones. En mayo de 2013, su neuróloga solicita cambio de tratamiento a interferon  $\beta$ 1a (Avonex PEN®) intramuscular semanal pues aunque hacía bien el tratamiento, la paciente refería mala tolerancia (cefalea e intolerancia local).

En enero de 2015 la enferma acude a revisión y se encuentra bien en cuanto a la enfermedad, sin embargo, refiere encontrarse, desmotivada, "cansada de pincharse" e indicando que incluso ha olvidado administrarse el tratamiento en alguna ocasión. La enfermera que se lo administraba se había mudado hacía unos meses y desde entonces había estado administrándose el fármaco ella misma con bastante dificultad. En ese momento el neurólogo le informa de la próxima autorización de tratamientos alternativos por vía oral, y en diciembre 2016, el comité de esclerosis múltiple, ante la estabilidad de la enfermedad, decide el cambio a dimetilfumarato (Tecfidera®).

Tras ocho meses de tratamiento con dime-tilfumarato, la paciente refiere sufrir eventos adversos relacionados con la medicación que están afectando a su día a día y que lleva soportando desde el inicio de la misma.

Finalmente, en septiembre 2017, sigue sin tolerar el tratamiento (molestias digestivas y rubefacción), y el neurólogo le vuelve a prescribir Avonex®

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON FALTA DE ADHERENCIA DEBIDO A PROBLEMAS CON LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

La paciente acude una tarde a la consulta de pacientes externos del servicio de farmacia para recoger medicación. Allí, es atendida por la farmacéutica, ya que se ha puesto de manifiesto que está viniendo a recoger la medicación tarde todos los meses.

La paciente explica que ha estado sufriendo diversos eventos adversos coincidentes con la toma de medicación: fuerte rubefacción, mucha acidez e intenso picor en la piel que impiden el desarrollo normal de sus actividades e incluso el deseo de realizarlas, razones por las cuales está pensando en abandonar la medicación, pues piensa que así “volverá a ser ella misma”.

Puesto que el horario no permite a la farmacéutica contactar en ese momento con su neuróloga, llega a un acuerdo con la paciente: seguir tomando la medicación, un tiempo más, mientras ella transmitía el suceso a su neuróloga y buscaban una solución. Además le explica que puede tomar omeprazol por las mañanas para evitar los eventos de acidez, ebastina, para los de prurito y ácido acetilsalicílico para los episodios de rubefacción. Prometiéndole ponerse en contacto con ella cuanto antes.

A la mañana siguiente, la farmacéutica acudió a hablar con la neuróloga y acordaron volver a iniciar el tratamiento con interferon $\beta$ 1a (Avonex®) en el próximo mes, coincidiendo con la siguiente fecha de revisión en consulta de neurología y con la recogida de su medicación, pero la paciente no volvió a acudir.

# 1

## OBJETIVO

Control de la enfermedad sin brotes

# 2

## OBJETIVO

Educación sobre la patología, medicación y promoción de la autoeficacia

# 3

## OBJETIVO

Registro y resolución rápida de efectos adversos relacionados con la medicación y problemas de adherencia

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON FALTA DE ADHERENCIA DEBIDO A PROBLEMAS CON LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### RESOLUCIÓN CMO

Según el Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la SEFH (próximamente se publicará el Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes con patologías inmunomediadas), se trataría de un paciente con nivel de estratificación 2a por riesgo de la medicación. (Efectos adversos derivados de la medicación y problemas de adherencia).

Tras dos meses del inicio del tratamiento con dimetilfumarato, la paciente llama a la consulta de pacientes externos del servicio de farmacia y explica que ha estado sufriendo diversos eventos adversos coincidentes con la toma de medicación: fuerte rubefacción, mucha acidez e intenso picor en la piel, que impiden el desarrollo normal de sus actividades e incluso el deseo de realizarlas. Ante estos eventos, la farmacéutica se asegura que ha realizado de forma correcta la pauta ascendente semanal de dosis y le recomienda la ingesta de ácido acetilsalicílico, omeprazol, y ebastina para paliar los efectos secundarios. La paciente queda muy agradecida por las recomendaciones y la preocupación mostrada sobre su problema de salud.

Sin embargo, vuelve a llamar al poco tiempo refiriendo que no logra eliminar estos eventos, razones por las cuales a veces “olvida” tomar la medicación y está pensando en abandonarla definitivamente, pues piensa que así “volverá a ser ella misma”. La paciente se encuentra muy nerviosa y desmo-

tivada. Incluso comenta que piensa en no acudir a la cita que tiene con su neuróloga al final de la semana pues siente que ningún tratamiento le viene bien, “ni las inyecciones ya que le horroriza administrárselas, ni las pastillas”. Ante esto, la farmacéutica incide en la entrevista motivacional para saber más sobre el estilo de vida de la paciente, sus hábitos, adherencia a la medicación, manejo de efectos adversos...con la finalidad de conseguir de nuevo la motivación y la adherencia al tratamiento que siempre había mantenido. Finalmente, ya que la paciente controla el medio tecnológico, le propone realizar dos cuestionarios y que se los remita por correo electrónico a la vez de comprometerse a acudir a la cita que tiene programada con su neuróloga. Por su parte, la farmacéutica contactará con la neuróloga para comentarle todo lo referido.

El primer cuestionario que tuvo que cumplir la paciente fue un test de tolerancia a dimetilfumarato (test elaborado en colaboración con el servicio de neurología del hospital). El segundo fue el cuestionario de Patient Activation Measure, para medir el grado de activación de la paciente con su propia salud. Este cuestionario permite obtener información sobre el conocimiento y las habilidades de los pacientes y sus creencias sobre el manejo de su propio cuidado, su grado de colaboración con los profesionales sanitario y la consecución y mantenimiento de comportamientos saludables con intención preventiva.

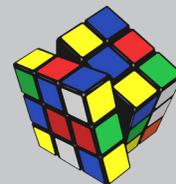
# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON FALTA DE ADHERENCIA DEBIDO A PROBLEMAS CON LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En la cita con neurología, ante los cuestionarios remitidos por la farmacéutica, se propone continuar la pauta ascendente de dimetilfumarato de forma más paulatina (dosis de 120 mg/12 horas durante el primer mes, aumentando si la tolerancia es buena a 120 mg en desayuno y 240 mg en cena en el siguiente mes, hasta alcanzar la dosis objetivo de 240mg/12horas). Finalmente, la paciente sigue sin tolerar el tratamiento, por lo que la neuróloga junto con la farmacéutica, deciden volver a tratar a la paciente con interferon  $\beta$ 1a (Avonex®), ya que éste había sido efectivo y bien tolerado.

Tras pasar por la consulta de neurología, la paciente acude no muy convencida a la consulta de pacientes externos del Servicio de Farmacia para reiniciar el tratamiento con interferon $\beta$ 1a (Avonex®). La paciente es bien conocedora de este fármaco, por la que la farmacéutica se va a centrar en el problema que le supone a la paciente la administración del mismo ya que había obtenido buenos resultados con él hasta el momento que tuvo que empezar a administrárselo ella sola sin ayuda de enfermería, donde comenzaron los problemas de adherencia. La farmacéutica le explica con detalle a la paciente como es el medicamento y la forma de administrárselo. Para ello se ayuda de un kit de ejemplo que posee en la consulta y de un video explicativo el cual está disponible en internet por lo que la paciente lo podrá ver todas las veces que desee. Igualmente se le indica que en su centro de salud pueden ayudarla e incluso administrararle la medicación pero se le insiste en que sería

### CAPACIDAD



Nivel de estratificación del modelo de crónicos: 2a  
Revisión de objetivos  
Coordinación  
Planificación

### MOTIVACIÓN



Seguridad  
Adherencia  
Motivación  
Fomento

### OPORTUNIDAD



Comunicación rápida  
Formación transversal  
mSalud  
Coordinación activa

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON FALTA DE ADHERENCIA DEBIDO A PROBLEMAS CON LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

mucho más interesante, para su independencia, que practicase ella misma. De igual forma, se le da la opción de poder enviarle la medicación al centro de salud cuando no pueda asistir a la consulta. Se facilita, como al inicio, tanto el correo electrónico como el número de la consulta para cualquier duda que pudiera surgirle.

Además, para evitar nuevos olvidos, se le muestra el uso de dos aplicaciones móviles (controlEM® y myBETAapp®) que pueden ayudarle a recordar cuándo debe administrarse la medicación, cuándo recogerla, las citas con el médico y con el farmacéutico y además, llevar un registro de los posibles efectos adversos que pudiesen aparecer. También se insiste en la importancia que tiene hacer ejercicio y llevar una dieta saludable para su patología.

Por último, se le facilita el teléfono de la Asociación de Pacientes de Esclerosis Múltiple

de la provincia para que además de beneficiarse como paciente, y tras haber valorado inicialmente el nivel socioeconómico-profesional de la paciente, participe si es de su interés en aquellas actividades de la asociación como es la representación de pacientes con EM ante las Administraciones Públicas para la defensa de intereses y derechos.

Al cabo de cuatro meses, la paciente acude más contenta a la consulta de farmacia coincidiendo con su cita médica. Describe encontrarse más animada y haber vuelto a su vida normal. Gracias a la información prestada y al vídeo que le mostramos para la administración del tratamiento, refiere que no encontró ningún problema para la administración del mismo. Tampoco había sufrido ninguna reacción adversa, ni había olvidado ninguna administración.

# TEMA 4. CÁNCER DE MAMA

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

- 1.1 Definición
- 1.2 Epidemiología e importancia clínica
- 1.3 Etiología y factores de riesgo
- 1.4 Clasificación
- 1.5 Tratamiento

### 2. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Casas Hidalgo, Inmaculada<sup>1</sup>; Gómez Peña, Celia<sup>1</sup>, Jiménez Galán, Rocío<sup>2</sup>.

1. Residente Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

2. Farmacéutica Adjunta Hospital Universitario Virgen del Rocío.

## 1.1 Definición

El cáncer de mama es el crecimiento descontrolado de células malignas en el tejido mamario. Se puede presentar tanto en los hombres como en las mujeres, aunque el cáncer de mama masculino es menos frecuente.

Las células tumorales pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo. Allí pueden adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis.

## 1.2 Epidemiología e importancia clínica

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo<sup>1</sup>. En 2012 se diagnosticaron 1,67 millones de casos, representando el 25,1% de todos los cánceres de la mujer<sup>2</sup>.

La incidencia y mortalidad por este tumor presentan una amplia variación geográfica, aumentando con el nivel económico. Más de la mitad de los casos se diagnostican en los países desarrollados: 370.000 casos al año en Europa (27,4%) y 230.000 en Norteamérica (31,3%)<sup>3</sup>.

En el territorio español, el cáncer de mama representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino, siendo diagnosticados 26.000 casos al año. Se suele diagnosticar en una edad comprendida entre los 35 y los 80 años, siendo el rango de edad más frecuente entre los 45 a 65 años<sup>4</sup>.

En cuanto a la mortalidad por cáncer de mama, en 2012 se registraron en España

6.282 fallecimientos, siendo el cáncer que más defunciones causó entre las mujeres (aunque el total de muertes disminuyó un 0,4% respecto a 2011)<sup>5</sup>.

La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4%)<sup>6</sup>. Cada año disponemos de mayor información para diagnosticar precozmente y tratar el cáncer de mama, lo que ha permitido que la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de este tumor sea del 82,8% en nuestro país, por encima de la media europea y similar a los países con las mejores cifras de supervivencia<sup>6</sup>. En cáncer de mama metastásico la tasa relativa de supervivencia a los 5 años es de aproximadamente 22%. El factor pronóstico más determinante para una mujer con cáncer de mama es el estadio clínico de su tumor en el momento del diagnóstico inicial.

## 1.3 Etiología y factores de riesgo

Los principales factores de riesgo guardan relación con el carácter hormonal de este tumor:

- **EDAD:** como en la mayoría de los tumores, el cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad. Sin embargo, la pendiente de incremento se ralentiza tras la menopausia, debido a la caída en el nivel de estrógenos circulantes.
- **FACTORES REPRODUCTIVOS:** modulan la exposición hormonal a lo largo de la vida. La menarquia temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad o la edad tar-

día al primer embarazo son los principales factores reproductivos.

- **ANTICONCEPTIVOS ORALES:** suponen un moderado incremento del riesgo que se atenúa al interrumpir su uso hasta desaparecer transcurridos unos 10 años. Debido a que las principales usuarias de anticonceptivos son mujeres jóvenes, con una incidencia basal todavía baja, el efecto global del uso de anticonceptivos es pequeño.
- **TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA:** los estudios observacionales demuestran que la terapia con estrógenos implica un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de mama. Este incremento desaparece tras abandonar el uso. El riesgo es mayor en usuarias de estrógenos en combinación con progesterona.
- **OBESIDAD:** en las mujeres postmenopáusicas, la principal fuente de estrógenos procede del tejido adiposo, por ello la obesidad es un factor de riesgo.
- **ALCOHOL:** el consumo de alcohol aumenta la frecuencia de cáncer de mama. Entre los posibles mecanismos está un efecto carcinogénico directo del acetaldehído, principal metabolito del alcohol, así como un efecto hormonal, ya que ensayos clínicos han puesto de manifiesto que el consumo de alcohol aumenta los niveles de estrógenos circulantes.
- **SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA:** el cáncer de mama tiene un claro componente genético. Tener un familiar de primer grado

con cáncer de mama duplica el riesgo. Se estima que de un 5% a un 10% de los casos son debidos a mutaciones genéticas heredadas, de los cuales un 20-25% ocurren en los dos genes más importantes identificados por el momento: BRCA1 y BRCA2.

#### 1.4 Clasificación

Existen dos tipos principales de cáncer de mama, según el origen del clon tumoral.

- **CARCINOMA DUCTAL:** se origina en las células que revisten los conductos galactóforos (conductos por donde circula la leche hacia el pezón). Es el tipo más frecuente, representando el 80% de los cánceres de mama.
- **CARCINOMA LOBULILLAR:** se origina en las células de los lobulillos mamarios, donde se produce la leche. Su incidencia es mucho menor, del 10%.
- **OTROS:** Otros tipos de cáncer de mama menos frecuentes (5% aproximadamente) son el medular, el coloide, el tubular, el inflamatorio, etc.

Por otro lado, según su tendencia a la invasión en profundidad, se clasifican en:

- **“IN SITU”:** Se llama así a la proliferación celular maligna que ocurre en el interior del conducto mamario, sin traspasar la pared (membrana basal) del mismo, es decir, sin invasión o infiltración del tejido (estroma) que lo rodea.

- **INFILTRANTE:** Se llama así a la proliferación celular maligna que traspasa la frontera natural anatómica del ducto o el lobulillo, invadiendo el tejido circundante. Es el tipo tumoral más frecuente, suponiendo el 90% de los cánceres de mama.

Dado que la clasificación mediante el tipo histológico, (carcinoma ductal, lobulillar, in situ o infiltrante), no es suficiente para afrontar la heterogeneidad de esta neoplasia, ni para predecir su comportamiento clínico y no permite identificar los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas, tiene importancia el establecimiento de otros parámetros anatomopatológicos con valor pronóstico y predictivo, como son: afectación ganglionar metastásica, tamaño tumoral, grado histológico, invasión de vasos linfáticos, expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona), sobreexpresión de HER2/neu e índice de proliferación celular (Ki-67).

Recientemente, el avance de las tecnologías de análisis genómico también está incorporando como factor pronóstico las características genéticas de los tumores, en función de las cuales se ha establecido una nueva clasificación en cinco subtipos: Luminal A y B, HER2-positivo, Basal, Normal (Normal breast-like).

## 1.5 Tratamiento

El cáncer de mama puede ser diagnosticado en diferentes estadios (I, II, III, IV o metastásico). En función de la fase en la que se encuentre el tumor, se puede optar a diferentes tratamientos dentro del amplio arsenal terapéutico disponible en la actualidad. De manera que se diferencian tres tipos de

tratamientos: neoadyuvante (administrado para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en una cirugía), adyuvante (que se aplica al paciente sin evidencia de enfermedad residual tras cirugía con intención curativa) y paliativo (diseñado para aliviar o controlar los síntomas, no para curar la enfermedad).

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad esencialmente incurable, por lo que el objetivo principal de su tratamiento es principalmente paliativo, orientado a prolongar la supervivencia de las pacientes y mantener o mejorar su calidad de vida.

El tratamiento del cáncer de mama metastásico es fundamentalmente sistémico. El eje fundamental actual son los fármacos citotóxicos sistémicos (quimioterapia), de los cuales existe una amplia lista, con diferentes mecanismos de acción y propiedades farmacológicas. Hoy día suele optarse por la administración consecutiva de diferentes agentes a dosis altas (monoterapia secuencial), hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inmanejable. Se ha comprobado que su impacto en la supervivencia global (SG) no difiere de las pautas de combinación, pero su toxicidad es menor; sólo en algunos casos de alta agresividad del tumor e importante afectación funcional se opta por el uso conjunto de varios de ellos (poliquimioterapia)<sup>7</sup>.

Hasta hace unos años, la administración de taxanos y antraciclinas en primera línea era el único tratamiento con evidencia científica suficientemente sólida (estudios fase 3 aleatorizados) en términos de aumento de la SG y constituía el tratamiento estándar

obligatorio. Sin embargo, se ha comprobado que la incorporación de estos fármacos a las pautas de tratamiento (neo) adyuvante limitan su utilidad en el contexto del cáncer de mama metastásico y ha abierto el debate sobre sus alternativas. A parte de estos dos fármacos, las diferentes directrices y documentos de consenso internacionales no definen ningún otro estándar para los tratamientos subsecuentes y abogan por una evaluación personalizada de cada caso teniendo en cuenta diversos factores clínicos y asistenciales (antecedentes terapéuticos, estado funcional, localizaciones del tumor, curso clínico, subtipo histopatológico, preferencias del paciente, edad, etc).

Las opciones de tratamiento para el cáncer de mama metastásico son las siguientes: Hormonoterapia (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa); Terapia dirigida (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, inhibidores del mTOR e inhibidores CDK4/6); Quimioterapia; Cirugía (para pacientes con metástasis sintomáticas limitadas); Radioterapia (para pacientes con metástasis sintomáticas limitadas); Terapia osteomodificadora (para pacientes con metástasis óseas).

Siempre que sea posible, se obtiene documentación citológica o histológica de la enfermedad metastásica.

El tratamiento del cáncer de mama metastásico generalmente implicará terapia hormonal y / o quimioterapia con o sin trastuzumab. Todos los pacientes con cáncer de mama metastásico se consideran candidatos para ensayos clínicos en curso.

A continuación, se detalla la terapia en función del tipo de cáncer de mama metastásico:

## CÁNCER DE MAMA CON RECEPTOR HORMONAL POSITIVO O DESCONOCIDO

### Tratamiento con tamoxifeno o inhibidor de la aromatasa (IA)

#### **Hormonoterapia inicial:**

La administración inicial de hormonoterapia depende, en parte, del estado menopáusico de la paciente.

Para pacientes postmenopáusicas con enfermedad metastásica recién diagnosticada y tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos, tumores con receptores de progesterona (RP) positivos o tumores de los que no se conoce el estado de los RE o RP, generalmente se usa la hormonoterapia como tratamiento inicial. Esta terapia está especialmente indicada si la enfermedad de la paciente compromete solo los huesos y el tejido blando, y la paciente no recibió terapia adyuvante antiestrogénica o no la ha recibido durante más de un año.

Si bien se ha utilizado tamoxifeno durante muchos años para tratar a mujeres postmenopáusicas con enfermedad metastásica recién diagnosticada que tienen RE y RP positivos o de estado desconocido, en varios ensayos aleatorizados se indican tasas de respuesta equivalentes o superiores, y supervivencia sin progresión (SSP) con un inhibidor de la aromatasa (IA) que con tamoxifeno<sup>8</sup>.

Otra opción para el tratamiento inicial de mujeres postmenopáusicas es la terapia con IA combinada con la terapia con un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (ej: palbociclib).

Para mujeres premenopáusicas, en varios ensayos aleatorizados, pero sin potencia suficiente, se trató de determinar si la hormonoterapia combinada (agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante [HLHL] más tamoxifeno) es superior a cualquiera de las dos alternativas en monoterapia. Los resultados fueron incongruentes.<sup>9</sup>

### **La terapia hormonal de segunda línea:**

A las mujeres cuyos tumores tienen RE positivos o de estado desconocido, solo con metástasis óseas o de tejido blando y que se trataron con tamoxifeno, se les puede ofrecer someterse a hormonoterapia de segunda línea. Algunos ejemplos de hormonoterapia de segunda línea que se utilizan para mujeres postmenopáusicas son los IA selectivos, como anastrozol, letrozol o exemestano, acetato de megestrol, estrógenos, andrógenos y fulvestrant, un antagonista puro de RE.

### Terapia con inhibidores de la rapamicina

Se recomienda la terapia endocrina para aquellas pacientes con enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos. Sin embargo, las pacientes presentan resistencia a la terapia endocrina de modo inevitable. Los modelos preclínicos y los estudios clínicos indican que los inhibidores de la rapamicina (mTOR), como everolimus, podrían mejorar la eficacia de las terapias endocrinas. En este contexto, y como consecuencia de los resultados obtenidos en el estudio BOLERO-2, fue autorizada la combinación de everolimus con exemestano en mujeres postmenopáusicas con receptores HER-2 negativos que habían progresado o recaído al tratamiento con un inhibidor de aromatasa no esteroideo.

### Terapia con inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina

Las cinasas 4 y 6 dependientes de ciclina (CDK4 y CDK6) se han implicado en la continuada proliferación del cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivo resistente a la terapia endocrina. Actualmente se disponen de tres fármacos con este mecanismo de acción: palbociclib, ribociclib y abemaciclib. Palbociclib ha sido autorizado en primera línea en cáncer mama metastásica asociado a inhibidor de aromatasa (IA) y en segunda asociado a fulvestrant. Ribociclib dispone solo autorización en primera línea asociado a IA; y abemaciclib ha sido autorizado por la FDA en primera línea asociado a IA, pero todavía no está disponible en nuestro país.

### CÁNCER DE MAMA CON RECEPTOR HORMONAL NEGATIVO

El tratamiento para el cáncer de mama con RH negativos es quimioterapia. No se dispone de datos que indiquen que la terapia combinada produzca un beneficio para la SG en comparación con la terapia con un solo fármaco. Las pacientes con tumores con RH negativos y aquellas con metástasis viscerales también son aptas para recibir fármacos citotóxicos.

Los fármacos administrados en monoterapia que han demostrado ser activos para el cáncer de mama metastásico son los siguientes:

- Antraciclinas: doxorrubicina, epirrubicina, doxorrubicina liposomal, mitoxantrona.
- Taxanos: paclitaxel, docetaxel, nanopartícula de paclitaxel fijada por albúmina (ABI-007 o Abraxane).

- Alquilantes: ciclofosfamida.
- Fluoropirimidinas: capecitabina, 5-fluorouracilo (5-FU).
- Antimetabolitos: metotrexato.
- Alcaloides de vinca: vinorelbina, vinblastina, vincristina.
- Derivados del platino: carboplatino, Cisplatino.
- Otros: gemcitabina, mitomicina C, mesilato de eribulina, ixabepilona.

Los regímenes de combinación que presentan actividad en el cáncer de mama metastásico son los siguientes:

- AC: doxorrubicina y ciclofosfamida.
- EC: epirrubicina y ciclofosfamida.
- Docetaxel y doxorrubicina.
- CAF: ciclofosfamida, doxorrubicina, metotrexato y 5-FL.
- CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU.
- Doxorrubicina y paclitaxel.

- Docetaxel y capecitabina.
- Capecitabina e ixabepilona.
- Carboplatino y gemcitabina.
- Gemcitabina y paclitaxel.

Por el momento, no hay datos que apoyen la superioridad de ningún régimen en particular.

#### CÁNCER DE MAMA HER2 / NEU POSITIVO

La terapia con anticuerpos dirigidos a la vía HER2 se ha utilizado desde la década de 1990 y han revolucionado el tratamiento del cáncer de mama con HER2/neu positivo metastásico. Existen varios fármacos comercializados dirigidos frente a HER-2, como son trastuzumab, pertuzumab, ado-trastuzumab emtansina y lapatinib, que han sido aprobados para tratar esta enfermedad.

A continuación, se expone un resumen de los esquemas indicados para pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado (tablas 4.1, 4.2 y 4.3):

**Tabla 4.1.** Hormonoterapia y tratamiento biológico de cáncer de mama en estadio avanzado

PACIENTES HER2- PREMENOPÁUSICAS	
Primera línea	Si no Tamoxifeno adyuvante durante los 12 meses previos: Tamoxifeno 20mg/día y/o Goserelina 3,6mg/28días o 10,8mg/84días
	Si Tamoxifeno adyuvante durante los 12 meses previos: Letrozol 2,5mg/día + Goserelina 3,6mg/28días o 10,8mg/84días Anastrozol 1 mg/día + Goserelina 3,6mg/28días o 10,8mg/84días Exemestano 25mg + Goserelina 3,6mg/28días o 10,8mg/84días

Siguientes líneas	Valorar cualquiera de las opciones de tratamiento no utilizadas en primera línea.
<b>POSTMENOPÁUSICAS</b>	
Primera línea	Tamoxifeno 20mg/día
	Letrozol 2,5mg/día (inhibidor aromatasa no esteroideo)
	Anastrozol 1 mg/día (inhibidor aromatasa no esteroideo)
	Exemestano 25mg/día (inhibidor aromatasa esteroideo)
	Fulvestrant 500mg/28 días con dosis adicional a los 14 días de la primera dosis
Siguientes líneas	Tamoxifeno 20 mg/día
	Letrozol 2,5mg/día (inhibidor aromatasa no esteroideo)
	Anastrozol 1 mg/día (inhibidor aromatasa no esteroideo)
	Exemestano 25mg/día (inhibidor aromatasa esteroideo)
	Fulvestrant 500mg/28 días con dosis adicional a los 14 días de la primera dosis
	Exemestano 25mg/día + Everolimus 10mg/díaa
	Acetato de megestrol 160 mg/día
<b>PACIENTES HER2+</b>	
<b>PREMENOPÁUSICAS</b>	
Primera línea	Letrozol 2,5mg/día + Goserelin 3,6 mg/28 días o 10,8 mg/84 días + Lapatinib 1500 mg/día
	Anastrozol 1 mg/día + Goserelin 3,6 mg/28 días o 10,8 mg/84 días + Trastuzumab 8 →6 mg/kg/21 días
Siguientes líneas	Valorar cualquiera de las opciones de tratamiento no utilizadas en primera línea.
<b>POSTMENOPÁUSICAS</b>	
Primera línea	Letrozol 2,5mg/día + Lapatinib 1500 mg/día
	Anastrozol 1 mg/día + Trastuzumab 8 → 6 mg/kg/21 días
Siguientes líneas	Valorar cualquiera de las opciones de tratamiento no utilizadas en primera línea.
<p>*El uso de la combinación Exemestano 25mg/día + Everolimus 10 mg/día SOLO se considera indicado en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con homosexualidad demostrada que haya progresado en el curso de letrozol o anastrozol para la enfermedad metastásica (duración de la respuesta o estabilidad <math>\geq</math> 6 meses).</li> <li>- ECOG 0-1</li> </ul>	

**Tabla 4.2.** Quimioterapia y tratamiento biológico de cáncer de mama en estadio avanzado.  
Pacientes HER2-

Esquema	Fármacos	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Días	Frecuencia
<b>PACIENTES HER2-</b>				
<b>Primera línea</b>				
Adria->Taxotere	Adriamicina	75	1 (ciclos 1-3 o 1-2)	Cada 21 días
	Taxotere	75	1 (ciclos 4-6 o 3-6)	
Taxotere	Taxotere	75-100	1	Cada 21 días
Paclitaxel	Paclitaxel	8-90	1,8,15	Cada 21-28
Paclitaxel- Bevacizumab	Paclitaxel	80-90	1,8,15	Cada 28 días
	Bevacizumab	10mg/kg	1,15	
<b>Siguientes líneas</b>				
Adriamicina	Adriamicina	75	1	Cada 21 días
Epírrubicina	Epírrubicina	75-90	1	Cada 21 días
Myocet	Myocet	60-75	1	Cada 21 días
Caelyx	Caelyx	50-60	1	Cada 21 días
Taxotere	Taxotere	75	1	Cada 21 días
Paclitaxel	Paclitaxel	80-90	1,8,15	Cada 21-28 días
Nab-paclitaxel	Nab-paclitaxel	260	1	Cada 21 días
Nab-paclitaxel	Nab-paclitaxel	100-150	1,8,15	Cada 28 días
Capecitabina	Capecitabina	2000-2500	1-14	Cada 21 días
Vinorelbina IV	Vinorelbina	25	1,8,15	Cada 21-28 días
Vinorelbina oral	Vinorelbina	60-80	1,8,15	Cada 21 días
Eribulina	Eribulina	1,23	1,8	Cada 21 días
FEC	Fluoracilo	600	1	Cada 21 días
	Epírrubicina	75-90	1	
	Ciclofosfamida	600	1	
Myocet-FC	Myocet	60	1	Cada 21 días
	Fluoracilo	600	1	
	Ciclofosfamida	600	1	

CMF	Ciclofosfamida	600	1	Cada 21 días
	Metotrexate	40	1	
	Fluoracilo	600	1	
CMF	Ciclofosfamida	100	1-14 vía oral	Cada 21 días
	Metotrexate	40	1	
	Fluoracilo	600	1	
Gemcitabina-Paclitaxel	Gemcitabina	1250	1,15	Cada 28 días
	Paclitaxel	150		
Carboplatino-Gemcitabina	Carboplatino	AUC 5-6	1	Cada 21 días
	Gemcitabina	1250	1,8	
Combinación metronómica	Ciclofosfamida	50mg/día	Continuo vía oral	Cada 21 días
	Metotrexate	2,5mg/12h	L y M vía oral	

**Tabla 4.3.** Quimioterapia y tratamiento biológico de cáncer de mama en estadio avanzado. Pacientes HER2+

Esquema	Fármacos	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Días	Frecuencia
<b>PACIENTES HER2+</b>				
<b>Primera línea en pacientes si Trastuzumab adyuvante o con Trastuzumab adyuvante e ILE&gt;6 meses</b>				
Taxotere-Trastuzumab-Pertuzumab	Taxotere	75	1	Cada 21 días
	Trastuzumab	8-->6 mg/kg	1	
	Pertuzumab	840-->420 mg	1	
Paclitaxel-rastuzumab-Pertuzumab	Paclitaxel	80-90	1,8,15	Cada 21 días
	Herceptin	8-->6 mg/kg	1	
	Pertuzumab	840-->420 mg	1	
Primera línea en pacientes con recidiva durante Trastuzumab adyuvante o ILE ≤ 6 meses				
T-DM1	T-DM1	3,6mg/kg	1	Cada 21 días
Segunda línea				
T-DM1	T-DM1	3,6mg/kg	1	Cada 21 días
Trastuzumab-Lapatinib	Trastuzumab	8-->6 mg/kg	1	Cada 21 días
	Lapatinib	1000 mg/día	Continuo	

<b>Siguientes líneas</b>				
Capecitabina- Lapatinib	Capecitabina	2000	1-14	Cada 21 días
	Lapatinib	1250 mg/día	Continuo	
Vinorelbina- Trastuzumab	Vinorelbina	25	1,8	Cada 21 días
	Trastuzumab	8-->6 mg/kg	1	
Capecitabina- Trastuzumab	Capecitabina	2000-2500	1-14	Cada 21 días
	Trastuzumab	8-->6 mg/kg	1	
Paclitaxel- Myocet- Trastuzumab	Paclitaxel	80	1,8	Cada 21 días
	Myocet	50	1	
	Trastuzumab	8-->6 mg/kg	1	
Paclitaxel- Carboplatino- Trastuzumab	Paclitaxel	80	1,8,15	Cada 21 días
	Carboplatino	AUC 2	1,8,15	
	Herceptin	4-->2 mg/kg	1,8,15,21	
Paclitaxel- Trastuzumab	Paclitaxel	80-90	1,8,15	Cada 21 días
	Herceptin	8-->6 mg/kg	1	Cada 21 días
Trastuzumab- Lapatinib	Trastuzumab	8-->6 mg/kg	1	Cada 21 días
	Lapatinib	1000 mg/día	Continuo	
Trastuzumab	Trastuzumab	8-->6 mg/kg	1	Cada 21 días

Es importante recalcar que en los tumores que son RH positivos en principio las guías NCCN no recomiendan la asociación Trastuzumab a la terapia hormonal ya que hay pocos estudios que hayan demostrado beneficios en SLP.

## 2. BIBLIOGRAFÍA

1. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(5):315-8.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
3. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. *Arbor.* 2015;191(773):a234.
4. Incidencia cáncer de mama. Asociación Española Contra el Cáncer [sede web]. [Citado 8 de diciembre de 2017]. Disponible en:  
  
<https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancermama/paginas/incidencia.aspx>
5. Defunciones según la causa de muerte. Año 2012. Instituto Nacional de Estadística. [Citado 8 de diciembre de 2017]. Disponible en:  
  
<http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>
6. Supervivencia cáncer de mama. Asociación Española Contra el Cáncer [sede web]. [Citado 8 de diciembre de 2017]. Disponible en:  
  
<https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancermama/paginas/pronostico.aspx>
7. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(17):1174-81.
8. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2101-9.
9. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tomignaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):343-53.

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA E INTERACCIONES MEDICAMENTO - ALIMENTO

### ANTECEDENTES

Mujer de 45 años con diagnóstico en diciembre de 2013 de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda, estadio cT-2N2M1, RE positivo, RP positivo y receptor HER-2 positivo. La enfermedad debuta con metástasis hepática. Entre los antecedentes personales de la paciente, cabe destacar: hipertensión arterial, dislipemia y hábito tabáquico de 10 cigarros/día.

Tras el diagnóstico de la enfermedad, a la paciente se le pautan 6 ciclos de pertuzumab-trastuzumab-docetaxel tras los cuales se desarrolla toxicidad cardíaca (descenso de FEVI), motivo por el cual se decide cam-

bio de esquema quimioterápico a vinorelbina en monoterapia. La pauta posológica del tratamiento con vinorelbina es 60mg/m<sup>2</sup> administrados una vez por semana durante las 3 primeras dosis; y posteriormente (a partir de la tercera dosis), 80mg/m<sup>2</sup> administrados una vez por semana (siempre y cuando el recuento de neutrófilos esté en rango).

Tras la administración de la quinta dosis de vinorelbina, la paciente manifiesta neutropenia que conlleva a un reajuste posológico. Tres semanas más tarde, tiene lugar una agudización de la toxicidad hematológica (neutropenia severa junto con anemia) a pesar del reajuste posológico realizado.

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

La paciente acude a la consulta de pacientes externos para iniciar el tratamiento con vinorelbina. Se le explican las reacciones adversas esperadas y cómo tomar la medicación: 3 cápsulas de vinorelbina de 30mg junto con un vaso de agua (tras haber ingerido algo de comida) una vez por semana. Se le dispensa la primera dosis. La paciente acude a recoger el tratamiento en sucesivas consultas sin presentar ningún efecto adverso de interés. En la cuarta visita (tras revisar que los parámetros analíticos se encuentran en rango), se explica a la paciente que la dosis que debe ingerir es de 120mg, es decir, 4 cápsulas de vinorelbina 30mg tal y como ha prescrito su oncólogo. En la quinta visita, la paciente presenta cifras de neutrófilos muy bajas (450 /mm<sup>3</sup>) motivo por el cual se decide dentro del equipo multidisciplinar un reajuste de dosis (se disminuye la dosis a 90mg lo que equivale a 3 cápsulas de 30mg) tal y como indica la ficha técnica. Tres semanas después de la modificación del tratamiento, el análisis bioquímico revela nuevas alteraciones hematológicas: el recuento de neutrófilos ha descendido a 400/mm<sup>3</sup> y además la paciente presenta anemia (hemoglobina= 10g/dl). Se revisa si hay interacciones con el tratamiento concomitante prescrito recientemente a la paciente (tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante) sin que haya evidencia de ser el causante de estas alteraciones. Posteriormente, y tras varios ajustes de la pauta posológica del fármaco sin conseguir normalizar los niveles analíticos, se decide finalmente suspender el tratamiento y solicitar a la Comisión de Farmacia y Terapéutica una nueva línea de tratamiento.

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA E INTERACCIONES MEDICAMENTO - ALIMENTO

### 1

#### OBJETIVO

Estratificación y planificación de las intervenciones en función de la tipología de la paciente

### 2

#### OBJETIVO

Control de efectos adversos, interacciones y adherencia

### 3

#### OBJETIVO

Reforzar la información y los comportamientos positivos

### RESOLUCIÓN CMO

La paciente acude a la consulta de pacientes externos del Servicio de Farmacia para iniciar una nueva línea terapéutica tras la progresión de su enfermedad. Se estratifica en función del modelo de atención farmacéutica al paciente crónico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (nivel 2); y se proyecta una futura estratificación cuando se desarrolle el modelo de paciente oncológico. Tras revisar el nuevo episodio en su historia clínica y la última analítica de la paciente, se valida la prescripción y se le plantean a la paciente los objetivos farmacoterapéuticos que perseguimos con el nuevo tratamiento. Asimismo, le explicamos por un lado las reacciones adversas potencialmente esperadas y qué hacer en caso de presentarlas, y por otro, cómo debe tomar la medicación: 3 cápsulas de vinorelbina de 30mg (tras haber ingerido algo de comida) una vez a la semana. Se comprueba la ausencia de interacciones potenciales con

su medicación concomitante. Se insiste en la importancia de comunicar cualquier fármaco, suplementos o plantas medicinales que quiera empezar a tomar así como cualquier cambio en su dieta diaria. Además, se hacen recomendaciones de hábitos de vida saludables debido al riesgo CV que presenta (hipertensión y dislipemia): ejercicio en la medida que sea posible (como pasear, que además mejora la astenia asociada a QT), alimentación rica en frutas y verduras, así como evitar alimentos procesados. La paciente presenta cierto desánimo ante la mala evolución de su enfermedad, por lo que se le refuerza el aspecto motivacional identificando las discrepancias internas que presenta respecto al nuevo tratamiento y manteniendo las fortalezas identificadas sobre su comportamiento farmacoterapéutico en las anteriores visitas a consultas. Por esta misma situación, se le recomienda la visita (y, si lo considera, la inscripción) a webs como [patientslikeme.com](http://patientslikeme.com) y la descarga de aplicaciones móviles como: EmotionSpace

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA E INTERACCIONES MEDICAMENTO - ALIMENTO

(que brinda la posibilidad de contactar con grupos de apoyo, asociaciones de pacientes y una agenda de los eventos de interés más próximos a cada paciente, como recursos adicionales de información, soporte y asesoramiento personal), Diana (que permite resolver inquietudes relacionadas con el cáncer de mama y además, también ofrece herramientas para enfrentar los retos de la enfermedad), Contigo (que narra las historias de otras pacientes que han padecido cáncer de mama). Se le da información por escrito y se le proporciona correo electrónico y teléfono para cualquier consulta. Se dispensa la primera dosis de vinorelbina. La paciente acude periódicamente a la consulta de pacientes externos para retirar su medicación, sin presentar ningún efecto adverso de interés. En la cuarta visita (tras revisar que los parámetros analíticos se encuentran en rango), se explica a la paciente que la dosis que debe ingerir es de 120mg, es decir, 4 cápsulas de vinorelbina 30mg tal y como ha prescrito su oncólogo.

En la quinta visita, se detecta un excesivo descenso de neutrófilos por lo que se decide junto con el oncólogo una modificación de dosis de vinorelbina. En la analítica realizada a las tres semanas tras el reajuste de dosis, se aprecia agudización de la toxicidad hematológica presentándose los siguientes valores analíticos alterados: neutrófilos 400/mm<sup>3</sup> y hemoglobina 10g/dl. Este hecho hace que se revisen posibles interacciones farmacológicas con los fármacos prescritos más recientemente y que se repase con la paciente toda la información y recomen-

### CAPACIDAD



Estratificación según el modelo de crónicos general  
Nivel básico

### MOTIVACIÓN



Generar las discrepancias internas y afrontar y mantener las fortalezas alcanzadas

### OPORTUNIDAD



Facilitar el contacto con otros profesionales y con otros pacientes en su misma situación  
Recomendar aplicaciones y webs de interés

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA E INTERACCIONES MEDICAMENTO - ALIMENTO

daciones aportadas. Se detecta que la paciente ha estado tomando vinorelbina junto con zumo de pomelo. Este zumo contiene compuestos flavonoides furanocumarínicos, responsables de la inhibición irreversible del CYP3A4 a nivel intestinal, lo que puede aumentar la biodisponibilidad de la vinorelbina de forma considerable y, por lo tanto, incrementa su toxicidad (compatible con las alteraciones analíticas que presenta). Se insiste en la importancia de tomar los medicamentos tal y como se indican. Se informa a la paciente que el zumo de pomelo puede ejercer su acción inhibitoria hasta 72 horas después tras su ingesta por lo que es importante que no consuma zumo de pomelo durante el tratamiento con vinorelbina. Acepta modificar la forma de administración de dicho fármaco y se muestra sorprendida

por las consecuencias que puede tener la administración concomitante del zumo de pomelo junto con su tratamiento farmacológico. Durante las visitas posteriores se normalizan los parámetros bioquímicos. La paciente realiza consultas telefónicas para preguntar por posibles interacciones con diversas plantas medicinales y nuevos fármacos que han sido iniciados por el médico de atención primaria. Además, visita las webs recomendadas y la aplicación descargada en su smartphone le ayuda a llevar mejor la farmacoterapia y su enfermedad.

Tras la detección del error en el proceso de administración de la vinorelbina, la paciente alcanza objetivos farmacoterapéuticos y continúa con el tratamiento sin presentar toxicidad relevante ni progresión de la enfermedad.

# TEMA 5. CÁNCER DE PULMÓN

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

- 1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón
- 1.2 Factores de riesgo
- 1.3 Tipos histológicos de cáncer de pulmón

### 2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

- 2.1 Cáncer de pulmón microcítico
- 2.2 Cáncer de pulmón no microcítico

### 3. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Valle Corpas, Margarita<sup>1</sup>; Rodríguez Gómez, Patricia María<sup>1</sup>; Jiménez Galán, Rocío<sup>2</sup>.

1. Residentes Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

2. Farmacéutica Adjunta Hospital Universitario Virgen del Rocío.



# 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

## 1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón

En España, según los datos publicados por REDECAN el número total de nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres). Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el año 2015 fueron colon-recto (41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos).

Entre los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados en varones en España en el año 2015 el cáncer de pulmón se situó en tercer lugar con 22.430 nuevos casos. En mujeres, el cáncer de pulmón se situó en cuarto lugar con 5.917 nuevos casos diagnosticados en 2015. El cáncer de pulmón fue el tumor responsable del mayor número de fallecimientos por cáncer en España en 2014 en la población general (21.220 muertes) seguido por el cáncer colorrectal (15.449 muertes) y a una gran distancia por el cáncer de páncreas (6.278 muertes), el cáncer de mama (6.213 muertes) y el cáncer de próstata (5.855 muertes). Entre los varones el cáncer de pulmón fue el tumor que causó mayor número de fallecimientos en España en 2014 (17.173 muertes) y el tercero en el caso de las mujeres (4.047 muertes).<sup>1</sup>

## 1.2 Factores de riesgo<sup>2</sup>

Se conocen diversos factores que tienen relación con el cáncer de pulmón.

**TABACO.** Es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón. Los fumadores tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón y éste se incrementa con el número de cigarrillos que fuman al día y con la duración de la exposición (número de años como fumadores).

El tabaquismo suele relacionarse más con el tipo histológico del carcinoma epidermoide y con el cáncer de células pequeñas, y menos frecuentemente con el adenocarcinoma, aunque no hay evidencia clara que avale tal asociación.

Los fumadores pasivos también tienen aumentado el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. De los componentes del humo de tabaco destacan como agentes cancerígenos los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

**OCUPACIONES LABORALES.** Los trabajadores en contacto con asbesto, petróleo y sus derivados presentan una mayor incidencia de cáncer de pulmón. Se estima que cerca del 3-4% de los cánceres de pulmón están causados por la exposición al asbesto. También se ha correlacionado la aparición del cáncer de pulmón con la exposición al níquel y al radón.

**EDAD.** Como en la mayoría de los tumores, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón aumenta con la edad.

**SEXO.** Los hombres poseen una tasa de cáncer de pulmón tres veces mayor que las mujeres. Esto es debido a que la población femenina se ha iniciado en el hábito de fumar 30-40 años después que los hombres.

**FACTORES GENÉTICOS.** El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón se multiplica por cuatro cuando hay antecedentes familiares de la enfermedad.

**ENFERMEDADES PREDISPONENTES.** Los pacientes diagnosticados de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Así mismo, se ha correlacionado la aparición de cáncer de pulmón con la fibrosis pulmonar idiopática o con la esclerodermia.

### 1.3. Tipos histológicos de cáncer de pulmón<sup>3</sup>

Los cánceres de pulmón se pueden clasificar según la histología que presenten en dos grandes grupos: cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico.

Los distintos tipos histológicos tienen diferente evolución natural de la enfermedad por lo que es imprescindible un diagnóstico histológico previo a la instauración de tratamiento.

A. **CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS O MICROCÍTICO (CPM).** Un 20% de los cánceres de pulmón son clasificados histológicamente dentro de este tipo. Tienen una localización predominante en la zona central de los pulmones, pudiendo comprimir vasos u órganos localizados a ese nivel (vena cava, etc.). Se trata de cánceres por lo general altamente agresivos y suelen presentar un crecimiento rápido. Altamente sensible a quimioterapia y radioterapia.

B. **CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICOS (CPNM).** Representan el 80% restante de los cánceres de pulmón. A su vez, se distinguen diferentes subtipos histológicos:

- **Carcinoma escamoso o epidermoide.** Es la variedad de cáncer broncopulmonar más frecuente en nuestro país, representando el 40% de los CPNM. La localización más frecuente es la zona central de los pulmones, presentando un crecimiento relativamente lento.
- **Adenocarcinoma.** Representa el 30% de los CPNM. Se trata del cáncer de pulmón menos relacionado con el tabaquismo. Su aparición es más frecuente entre las mujeres y suele localizarse en zonas más periféricas de los pulmones, pudiendo afectar a la pleura y pared torácica.

Dentro de esta variante histológica se encuentran subgrupos de pacientes que poseen mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mutaciones en KRAS, reordenamientos del gen ALK y translocaciones de ROS1, que son mutuamente excluyentes, y en los que es posible un tratamiento dirigido contra estas dianas terapéuticas mejorando el pronóstico de la enfermedad.

- **Carcinoma de células grandes.** Se denomina así por el tamaño de las células.

las que lo componen. Es el tipo menos frecuente de los carcinomas broncopulmonares, representando el 10% de ellos.

Para una completa evaluación de la situación del enfermo y su patología, es necesario además de conocer el tipo histológico, conocer el estadio según la clasificación TNM de la enfermedad que se establecerá en función de la localización y tamaño del tumor primario (T), presencia o no de ganglios linfáticos regionales afectados (N) y presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). En el caso de CPM, además de la clasificación TNM para la estadificación, se utiliza el sistema del “*Veterans Administration Lung Cancer Study Group*” que divide la enfermedad en dos estadios: limitada y extendida. La enfermedad limitada se define cuando el tumor está confinado a un hemitórax y a los ganglios linfáticos regionales que pueden ser abarcados dentro del campo de la radioterapia. La enfermedad se define como

extendida cuando está fuera de estos límites (metástasis a distancia, derrame pleural o pericárdico malignos, afección supraclavicular contralateral o afección hiliar contralateral). La guía NCCN versión 2.2018 para CPM combina estos dos sistemas de clasificación para estratificar a los pacientes y valorar el tratamiento más adecuado en cada estadio.<sup>4</sup> Así mismo, es fundamental evaluar el Performance Status (PS) o estado basal que presenta el paciente en el momento del diagnóstico y reevaluarlo sucesivamente ya que de ello dependerá la actitud terapéutica a seguir.

## TRATAMIENTO

Tradicionalmente las opciones de tratamiento se han basado en una distinción entre CPM y CPNM. En el momento actual no sólo es necesaria la distinción histológica por su implicación terapéutica, sino también el estudio molecular dada la posibilidad de tratamientos antidiaria.

## 2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

### 2.1 CPM<sup>4,5</sup>

El CPM es altamente sensible a la quimioterapia inicial y a la RT, sin embargo la mayoría de pacientes mueren por recurrencia de la enfermedad. En pacientes con estadio limitado el objetivo del tratamiento es la curación mediante el uso de la quimioterapia y radioterapia torácica. En pacientes con estadio extenso la quimioterapia sola puede paliar los síntomas y prolongar la supervivencia, sin embargo la supervivencia a largo plazo es infrecuente. La cirugía está solamente indicada en pocos pacientes (2%-5%) con enfermedad resecable estadio I.

#### 2.1.1. CPM con enfermedad limitada

Aproximadamente el 5% de los pacientes se diagnostican con tumores T1,2 N0,1 M0 y deben recibir tratamiento quirúrgico más 4 ciclos de quimioterapia adyuvante, teniendo éstos un pronóstico más favorable.

En los pacientes con afectación ganglionar imprevista N2, o N1 en pacientes que no han sido sometidos a disección ganglionar sistemática, debe considerarse radioterapia postoperatoria. No está indicada la cirugía después de quimioterapia de inducción en enfermedad N2.

Todos los pacientes T1,2 N0,1 M0 deben ser considerados para irradiación craneal

profiláctica, para evitar la diseminación elevada de este tipo de tumor a sistema nervioso central, si han respondido al tratamiento quimioterápico inicial.

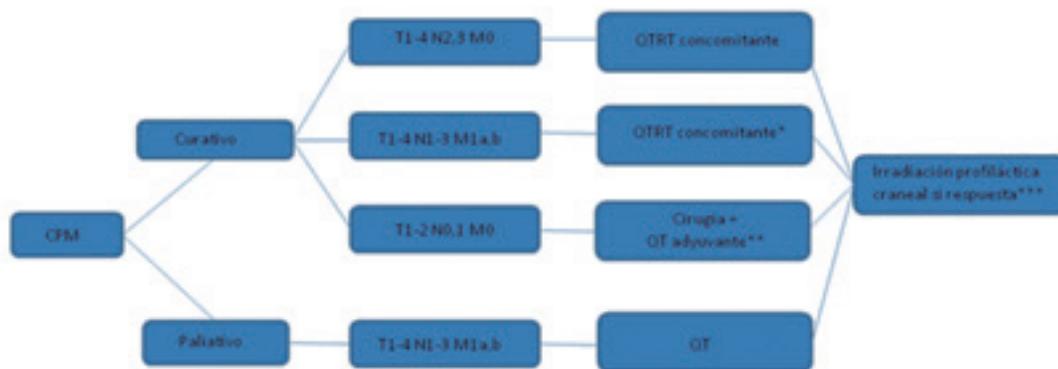
El resto de pacientes con tumores T1-4 N0-3 M0 no son candidatos a cirugía y aquéllos con buen estado funcional deben ser tratados con quimioterapia y radioterapia torácica concurrentes.

A los pacientes con un razonable estado general sin progresión debe ofrecerse irradiación craneal profiláctica ya que incrementa la supervivencia a largo plazo aunque los pacientes de edad >65 años y/o con importante enfermedad vascular tienen un riesgo mayor de desarrollar efectos secundarios neurocognitivos.

El protocolo de quimioterapia más usado en CPM con enfermedad limitada es:

**- Cisplatino 60-100 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 + Etopósido 100-120 mg/m<sup>2</sup> IV días 1-3 cada 21 días concurrente con radioterapia.**

En el siguiente algoritmo se resumen las opciones terapéuticas de los pacientes con CPM enfermedad limitada y extendida según la guía de práctica clínica de ESMO 2013<sup>5</sup>:



\* si no se obtiene confirmación de metástasis solitarias, se puede añadir RT después de la primera evaluación de respuesta y se omite en caso de afectación metastásica evidente

\*\* QTRT concomitante es una opción alternativa

\*\*\* enfermedad estable en caso de enfermedad localizada

CPM: cáncer de pulmón microcítico; ESMO: European Society for Medical Oncology; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; QTRT: quimioterapia+radioterapia

**Figura 5.1.** Algoritmo de las opciones terapéuticas de los pacientes con CPM enfermedad limitada y extendida según la guía de práctica clínica de ESMO 2013<sup>5</sup>

### 2.1.2 CPM con enfermedad extendida

En pacientes que debuten con una enfermedad extendida ó metastásica, el tratamiento de primera línea estará basado en administrar 4-6 ciclos de quimioterapia de combinación con un platino (cisplatino o carboplatino) y etopósido o irinotecan (tabla 1). El cisplatino puede ser sustituido por carboplatino en aquellas situaciones en las que cisplatino esté contraindicado o exista elevado riesgo de toxicidad al mismo ya que ha mostrado similares tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y

supervivencia global (SG) en este contexto clínico. Por otro lado, la terapia de mantenimiento en los pacientes que no progresan tras la administración de 4-6 ciclos de la quimioterapia de inducción no está recomendado, ya que no ha mostrado beneficios en términos de SLP ni SG en la mayoría de los estudios realizados y sí un incremento de las toxicidades asociadas a los fármacos utilizados. El uso de radioterapia en pacientes con enfermedad extendida tiene un papel paliativo para el alivio de los síntomas ya que dicha estrategia terapéutica no ha demostrado mejorar los resultados.

**Tabla 5.1.** Protocolos de quimioterapia en primera línea de CPM enfermedad extendida.

Esquema quimioterapia	Periodicidad
Cisplatino 75-100 mg/m <sup>2</sup> IV día 1 + Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-3	Cada 21 días
Carboplatino AUC=5-6 IV día 1 + Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-3	Cada 21 días
Cisplatino 60 mg/m <sup>2</sup> IV día 1 + Irinotecán 60 mg/m <sup>2</sup> IV días 1, 8, 15	Cada 21 días

En aquellos pacientes con enfermedad extendida que tengan una respuesta completa o parcial al tratamiento inicial, valorar tratamiento con radioterapia holocraneal profiláctica.

### 2.1.3 Tratamiento de recaídas o progresión tumoral

El tratamiento de las progresiones tumorales dependerá de si esta progresión ha ocurrido antes o después de los 6 meses tras haber finalizado el esquema de quimioterapia anterior. Si se produce tras más de 6 meses, la recomendación es tratar al paciente con el mismo esquema de quimioterapia de inducción usado basado habitualmente en la combinación de platino más etopósido. En recaídas que aparezcan en menos de 6 meses tras la finalización del tratamiento anterior los esquemas recomendados incluyen monoterapia con topotecan oral o intravenoso que ha demostrado mayor SG frente al mejor tratamiento de soporte, taxanos, etopósido, vinorelbina o irinotecán.

Los esquemas más utilizados de topotecan son:

- Esquema Topotecan IV (1 ciclo c/21d): Topotecan: 1,5 mg/m<sup>2</sup> días 1-5.
- Esquema Topotecan semanal: Topotecan: 4 mg/m<sup>2</sup> semanal.
- Esquema Topotecan oral: Topotecan: 2,3 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días cada 3 semanas.

## 2.2. CPNM<sup>8</sup>

### 2.2.1 ESTADIO I-II

#### • CIRUGÍA

Los pacientes diagnosticados en estadios precoces deben ser evaluados por un

equipo multidisciplinar siendo la resección quirúrgica del tumor el tratamiento de elección ya que se asocia con las mayores tasas de curación. La lobectomía es el procedimiento quirúrgico más recomendado, sin embargo el tipo de resección realizada dependerá de la extensión de la enfermedad, la localización del tumor y la reserva cardiopulmonar del paciente.

#### • QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Las distintas Guías de Práctica Clínica (NCCN y ESMO)<sup>6-8</sup> recomiendan administrar quimioterapia adyuvante en pacientes con CPNM estadio II. Actualmente la quimioterapia adyuvante no está recomendada en pacientes con estadio IA. En pacientes con estadio IB con tumor primario > 4 cm la Guía Clínica de la ESMO<sup>6</sup> aconseja considerar el beneficio de recibir quimioterapia adyuvante.

Los protocolos de quimioterapia recomendados combinan cisplatino (dosis acumulada 300 mg/m<sup>2</sup> repartidos en 4 ciclos) con otro fármaco siendo la asociación más frecuente cisplatino-vinorelbina (Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 + Vinorelbina 25-30 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días).

No deben utilizarse agentes dirigidos a dianas moleculares en el contexto de quimioterapia adyuvante. Con la evidencia disponible las guías ESMO no recomiendan la radioterapia postoperatoria en tumores en estadios iniciales I-II completamente reseca- dos, aceptando su indicación tras cirugía incompleta.

### 2.2.2 ESTADIO III

Los pacientes con CPNM en estadio III deben ser evaluados por un comité multidisciplinar que decida el tratamiento más

adecuado en cada caso. En este estadio es parte esencial el tratamiento de quimioterapia basada en platino, preferiblemente cis-

platino, ya que ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes tanto en tumores resecables como irresecables.

**Tabla 5.2.** Esquemas de quimioterapia más usados en CPNM estadio IIIA pacientes resecables y estadios IIIA irresecables o IIIB con radioterapia secuencial.

Esquema quimioterapia	Periodicidad
Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> IV día 1 + Gemcitabina 1.250 mg/m <sup>2</sup> IV días 1 y 8	Cada 21 días
Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> IV día 1	Cada 21 días
Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> IV día 1 + Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> IV días 1 y 8	Cada 21 días
Carboplatino AUC 6 IV día 1+ Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> IV días	Cada 21 días

**Tabla 5.3.** Esquemas de quimioterapia más usados en CPNM estadio IIIA irresecables y IIIB con radioterapia concomitante.

Esquema quimioterapia concomitante con radioterapia
Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> IV día 1, 8, 29 y 36 + Etopósido 50 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-5 y 29-33
Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 22 + vinorelbina 15 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8, 22 y 29
Paciente frágil o no candidato a cisplatino: Carboplatino AUC 2 IV + Paclitaxel 45 mg/m <sup>2</sup> IV semanal durante 6 semanas

La quimioterapia concomitante con radioterapia es el tratamiento de elección en pacientes no resecables de estadios IIIA y IIIB. Si no es posible administrarla de esta forma,

la radioterapia secuencial a quimioterapia es una alternativa válida y efectiva. La irradiación profiláctica craneal no tiene evidencia en estadio III de CPNM.

### 2.2.3 ESTADIO IV

La estrategia de tratamiento del CPNM metastásico debe considerar numerosos factores como el tipo histopatológico del tumor, las características moleculares, las comorbilidades, el estado funcional y las preferencias del paciente. La terapia sistémica debería ofrecerse a todos los pacientes con PS 0-2.

#### PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Para los pacientes con CPNM estadio IV la selección del tratamiento de primera línea dependerá de los siguientes factores: histología tumoral, edad del paciente, PS, presencia de mutaciones y niveles de expresión del ligando 1 del receptor de muerte programada (PD-L1). En los pacientes sin mutaciones y con un nivel de expresión de PD-L1 inferior al 50% y con buen PS (0-1) el tratamiento recomendado consiste en quimioterapia de combinación basada en platino, siendo cisplatino el agente elección, aunque éste podrá ser sustituido por carboplatino en aquellos casos en los que cisplatino no pueda ser utilizado. Por el contrario, en los pacientes no candidatos a quimioterapia con doblete de platino, se les podrá ofrecer monoterapia con vinorelbina, gemcitabina o docetaxel o bien el mejor tratamiento de soporte (PS 2).

#### CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Los pacientes con CPNM histología escamosa estadio IV con buen estado funcional (PS 0-1) y edad menor de 70 años, deben ser tratados con 4-6 ciclos de quimioterapia de combinación con alguno de los siguientes esquemas de tratamiento:

- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 + Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días.

- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 + Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8 cada 21 días .

- Carboplatino AUC 6 IV día 1 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días.

- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días.

Los pacientes que tengan edad mayor de 70 años con estado funcional PS 0-2 o edad menor pero estado funcional PS 2 pueden tratarse con 4-6 ciclos de doblete de quimioterapia y carboplatino o en monoterapia con gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días, vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> IV semanal o 60 mg/m<sup>2</sup> ORAL semanal o docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días.

#### CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO ESCAMOSAS

Los pacientes con CPNM histología no escamosa estadio IV con buen estado funcional (PS 0-1) y edad menor de 70 años, deben ser tratados con 4-6 ciclos de quimioterapia:

- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 + Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 c/21 días. Tras los 4 ciclos, se puede continuar con pemetrexed de mantenimiento hasta progresión tumoral o toxicidad.

- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 + Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días.

- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 + Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8 cada 21 días .

- Carboplatino AUC 6 IV día 1 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días.

Los pacientes que tengan edad mayor de 70 años con estado funcional PS 0-2 o edad menor pero estado funcional PS 2 pueden tratarse con 4-6 ciclos de terapias de com-

binación basadas en platino o en monoterapia con gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días, vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> IV semanal o 60 mg/m<sup>2</sup> ORAL semanal o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días.

Tanto en histología escamosa como no escamosa en pacientes con CPNM estadio IV y expresión de PDL1  $\geq 50\%$  y buen estado general (PS 0-1) está indicado en primera línea el tratamiento con pembrolizumab.

## SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y SU- CESIVAS

En pacientes con buen estado general que progresan a la primera línea de tratamiento está indicado el tratamiento con docetaxel, nivolumab, pembrolizumab (en pacientes con expresión PDL1  $\geq 1\%$ ), atezolizumab y ramucirumab+docetaxel. Los pacientes con histología no escamosa además pueden tratarse con pemetrexed y nintedanib+docetaxel.

Ramucirumab y nintedanib son antiangiogénicos que han demostrado superioridad en sus esquemas en combinación con docetaxel versus docetaxel en monoterapia en el tratamiento del CPNM de segunda línea.

Nivolumab y pembrolizumab son anticuerpos monoclonales que antagonizan el receptor de muerte programada (PD-1) de la superficie de los linfocitos T y evitan su unión con el ligando de PD-1 (PDL-1) presente en la célula tumoral como mecanismo de evasión de la respuesta inmunitaria por lo que finalmente potencian la respuesta antitumoral de los linfocitos T. Atezolizumab también es un anticuerpo monoclonal que

ejerce la misma acción terapéutica pero bloqueando en este caso el ligando del receptor de muerte programada presente en las células tumorales.

## TERAPIAS DIRIGIDAS PARA CPNM ESTADIO IV

### Mutación EGFR

La frecuencia de mutaciones del EGFR en la población española es del 10-16 % de los pacientes aproximadamente. Los pacientes que presenten mutaciones EGFR deben ser tratados con un inhibidor de tirosin kinasa (ITK) como son Gefitinib, Erlotinib o Afatinib como primera línea de tratamiento. Así mismo, se debe tratar con un ITK en segunda línea de tratamiento si no se recibió previamente.

Recientemente se ha comercializado en España osimertinib, un nuevo ITK irreversible para el tratamiento de pacientes con mutaciones sensibilizantes del EGFR a otros ITK y con la mutación T790M que es resistente a los demás ITK (gefitinib, erlotinib, afatinib).

### ALK positivo

Para aquellos pacientes con CPNM ALK positivo, crizotinib es el tratamiento indicado como primera línea de tratamiento o como segunda línea, en pacientes no tratados de forma dirigida.

Recientemente se han aprobado alectinib y ceritinib para el tratamiento en primera línea de los pacientes con CPNM ALK positivo estadio avanzado y en segunda línea tras progresión a una primera línea con crizotinib.

### 3. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en España 2017. [Internet]. Madrid: SEOM; 2017. Disponible en: <https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017?showall=1>
2. Asociación Española Contra el Cáncer. Prevención del Cáncer de Pulmón. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdepulmon/Paginas/prevencion.aspx>
3. Asociación Española Contra el Cáncer. Tipos de cáncer de pulmón. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdepulmon/Paginas/tipos.aspx>
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer. Version 2.2018- May, 01 2018. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf)
5. Früh M, De Ruyscher D, Popat S et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi99-105.
6. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(Suppl 4):iv1-21.
7. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(Suppl 5):v1-27.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non Small Cell Lung Cancer. Version 4.2018- April 26, 2018.
9. BC Cancer. Chemotherapy protocols Lung. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/chemotherapy-protocols/lung>
10. St Luke's Cancer Alliance. Chemotherapy Policies and Protocols. Disponible en: <http://stlukescanceralliance.co.uk/wp-content/uploads/2015/10/Gefitinib-V3-5.14.pdf>
11. Calleja MA, Morillo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/Libro\\_CMO.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/Libro_CMO.pdf)
12. Ficha técnica Gefitinib AEMPS-CI-MA. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09526001/FT\\_09526001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09526001/FT_09526001.pdf)
13. Díptico de información al paciente GEDEFO. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/info\\_paciente/gefitinib%20cas%20oct.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/info_paciente/gefitinib%20cas%20oct.pdf)
14. Informe 50 mejores apps de salud en español. Disponible en: <http://www.theappdate.es/static/media/uploads/2014/03/Informe-TAD-50-Mejores-Apps-de-Salud.pdf>

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN DE RECIENTE DIAGNÓSTICO Y ESQUIZOFRENIA PARANOIDE DESCOMPENSADA

### ANTECEDENTES

Varón de 43 años no bebedor y fumador desde los 17 años afectado de esquizofrenia paranoide que en agosto de 2017 es hospitalizado en Psiquiatría por descompensación de su patología psiquiátrica. Durante el ingreso presenta un cuadro de dolor en hemitórax y parrilla costal derecha por el que se le realizan distintas pruebas diagnósticas hasta dar con el diagnóstico final de adenocarcinoma de pulmón con múltiples metástasis óseas.

Una vez recibe el alta hospitalaria por parte de Psiquiatría, el paciente es valorado por Oncología que solicita la realización de de-

tección de mutaciones para valorar el tratamiento más adecuado.

En el estudio de mutaciones se detecta que el tumor es positivo para el exon 19 de EGFR y negativo para la translocación del gen ALK y del gen ROS1 por lo que se decide iniciar una primera línea de tratamiento oncológico con gefitinib y denosumab.

Para el tratamiento de su enfermedad psiquiátrica el paciente toma habitualmente clonazepam, lormetazepam, aripiprazol, clozapina y zolpidem. Así mismo, el paciente toma diariamente dexketoprofeno, acetilcisteína, metamizol y omeprazol.

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

El paciente acude a la consulta de pacientes externos del Servicio de Farmacia para iniciar el tratamiento con gefitinib y denosumab. Se le explican las reacciones adversas que con más frecuencia se presentan con el tratamiento prescrito y la manera correcta de tomar la medicación: gefitinib debe tomarse con o sin alimentos aproximadamente a la misma hora diariamente y denosumab se debe de administrar por vía subcutánea mensualmente. Se le dispensa el primer ciclo de tratamiento y se le cita para la siguiente dispensación.

# 1

## OBJETIVO

Estratificación y planificación de las intervenciones a realizar con el paciente

# 2

## OBJETIVO

Control de efectos adversos, interacciones y adherencia

# 3

## OBJETIVO

Fomentar hábitos de vida saludables y buen control farmacológico de la patología psiquiátrica de base

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN DE RECIENTE DIAGNÓSTICO Y ESQUIZOFRENIA PARANOIDE DESCOMPENSADA

### RESOLUCIÓN CMO

El paciente acude a la consulta de pacientes externos del Servicio de Farmacia para iniciar el tratamiento para el cáncer de pulmón que le ha sido recientemente diagnosticado. Se lleva a cabo su estratificación en función del modelo de atención farmacéutica al paciente crónico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, encajándolo en el nivel 23 de este modelo: se trata de un paciente con enfermedad avanzada y condiciones de comorbilidad y aspectos psicosociales complejos. Próximamente, estará disponible un modelo de estratificación específico para pacientes oncohematológicos.

En esta primera entrevista, se le pregunta al paciente acerca de su tratamiento antipsicótico, indagando las posibles causas de falta de adherencia debido a su reciente descompensación psiquiátrica. Además, se le pregunta sobre el conocimiento y creencias que tiene de su enfermedad y la relación de ésta con el consumo de tabaco.

Tras revisar la historia clínica del paciente, la analítica más reciente y su tratamiento domiciliario, se comprueba usando la aplicación web Lexicomp Online la interacción nivel D (Considerar modificación del tratamiento) entre omeprazol y gefitinib: los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden disminuir la concentración sérica de gefitinib por una menor absorción de éste por lo que se debe evitar la combinación cuando sea posible o administrar el gefitinib 12 horas antes o después de la ad-

### CAPACIDAD



Estratificación según el modelo de atención al paciente crónico: Nivel 3  
Detectar interacciones entre el nuevo tratamiento y su tratamiento habitual

### MOTIVACIÓN



Detectar interacciones entre el nuevo tratamiento y su tratamiento habitual, reforzando la adherencia.  
Fomentar el abandono del tabaco y hábitos de vida saludables

### OPORTUNIDAD



Contactar con el oncólogo para la prescripción de calcio y vitamina D.  
Recomendar programa de deshabituación tabáquica y línea telefónica de ayuda y aplicaciones móviles para recordarle las tomas de la medicación

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN DE RECIENTE DIAGNÓSTICO Y ESQUIZOFRENIA PARANOIDE DESCOMPENSADA

ministración del IBP y monitorizar estrechamente la respuesta clínica al gefitinib.

Se le explica al paciente que debe tomar el gefitinib a una hora similar cada día, sin importar la ingesta o no de alimentos y espaciarlo 12 horas con la toma del omeprazol. En caso de olvido de dosis debe tomar el gefitinib tan pronto como el paciente recuerde siempre que exista un intervalo mayor de 12 horas hasta la siguiente dosis.

Una vez se le explica al paciente la nueva medicación que debe tomar y los objetivos que se persigue conseguir con ella, se insiste en la importancia de la adherencia su tratamiento antipsicótico y que comunique a su farmacéutico hospitalario cualquier cambio de medicación o la toma de plantas medicinales o cualquier suplemento.

En cuanto al denosumab, se comprueba que el nivel de calcio en la analítica es normal (9,5 mg/dl) por lo que se contacta con el oncólogo para advertirle de la necesidad de asociar al tratamiento con denosumab suplementos de calcio y vitamina D. Se informa al paciente las condiciones de conservación en frío del denosumab hasta que le sea administrado por enfermería. Así mismo, se le anima a mantener una buena higiene bucal, someterse a revisiones dentales rutinarias y notificar inmediatamente cualquier síntoma oral, movilidad dental, dolor, inflamación o úlceras bucales persistentes durante el tratamiento con denosumab. En caso de necesitar la realización de un procedimiento

dental invasivo, se le recomienda al paciente que previamente lo consulte con su oncólogo para la valoración de la suspensión temporal del denosumab.

Una vez se le explica cómo debe tomar toda la medicación, se le comentan las reacciones adversas potencialmente esperadas, incidiendo en la toxicidad cútanea y recomendando al paciente el uso de geles de baño sin detergente y la hidratación correcta de la piel además de una adecuada protección solar.

Dada la importancia de la adherencia para la efectividad del tratamiento, se le ofrece la posibilidad de descargarse una aplicación gratuita para iOS y Android (MediSafe o RecuerdaMed por ejemplo) para ayudarle a recordar la toma de medicamentos (citostático oral y medicamentos para su enfermedad psiquiátrica) mediante el envío de notificaciones. Por último, se le insiste al paciente en la necesidad del abandono del hábito tabáquico. Se le informa de la existencia de programas de deshabituación tabáquica disponibles en su centro de atención primaria, así como del servicio telefónico para ayuda a la deshabituación tabáquica de la Consejería de Salud.

Finalmente, se le dispensa la medicación y se afianzan los objetivos que se quieren conseguir con el tratamiento, citando al paciente para la próxima dispensación intentando favorecer el acto único.

# TEMA 6. PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA

## ÍNDICE

### 1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

- 1.1 Factores de riesgo y prevención
- 1.2 Síntomas, cribado y diagnóstico

### 2. TRATAMIENTO

### 3. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Moreno Santa María, Manuela<sup>1</sup>; Garrido Siles, Margarita<sup>2</sup>; Tristancho Pérez, Ángela<sup>3</sup>.

- 1. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Costa del Sol.
- 2. Farmacéutica Adjunta. Hospital Costa del Sol.
- 3. Técnico en Investigación. Hospital Universitario de Valme.

En los últimos 20 años, el número de pacientes con tumores de próstata diagnosticados ha experimentado un crecimiento constante en España debido no sólo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida. El documento de la Sociedad Española de Oncología Médica Las cifras del cáncer en España sitúa en el año 2015, el cáncer de próstata como el tumor más frecuente en varones. En nuestro país, a pesar de la elevada incidencia (22,4% de tumores en varones en 2015), la tasa de mortalidad se encuentra en descenso<sup>1</sup>.

Se estima que entre el 16-19% de los pacientes con cáncer de próstata desarrollará enfermedad metastásica resistente a castración, lo que subraya la importancia del desarrollo de herramientas y algoritmos adecuados para un cribado y diagnóstico precoces de la enfermedad, aumentando así la probabilidad de supervivencia de los pacientes<sup>2</sup>.

### 1.1 Factores de riesgo y prevención

Entre los factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de la enfermedad se incluyen la edad, la raza (más incidencia en pacientes afroamericanos), la historia familiar, la dieta (consumo elevado de grasas), factores ambientales y la vasectomía.<sup>3,4</sup>

En cuanto a quimioprevención para el cáncer de próstata, encontramos dos grandes estudios con inhibidores de 5-alfa-reductasa, uno con finasteride y otro con dutasteride<sup>5,6</sup>. Los resultados reflejan una disminu-

ción en la frecuencia de diagnósticos de cáncer de próstata en los pacientes tratados con estos fármacos pero un aumento en el riesgo de diagnósticos de tumores de alto grado. En base a estos estudios, no se recomienda el uso de ningún agente inhibidor de la 5-alfa-reductasa como quimioprevención del cáncer de próstata. Otro estudio que evaluó el posible efecto preventivo de selenio y vitamina E7 tampoco demostró beneficio, por lo que en la actualidad no existe indicación de tratamiento de prevención para cáncer de próstata.

### 1.2 Síntomas, cribado y diagnóstico

El cáncer de próstata suele ser una enfermedad asintomática en estadios tempranos, pudiendo aparecer síntomas como alteraciones en la micción, impotencia, edema de extremidades inferiores, anemia, dolor óseo secundario a metástasis óseas, síntomas neurológicos por compresión medular o radicular por metástasis y síndrome constitucional normalmente en estadios más avanzados<sup>2</sup>.

El cribado sistemático en población asintomática es un tema controvertido, ya que los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos publicados muestran una reducción absoluta del riesgo baja y existen dudas sobre si los beneficios compensan los daños potenciales asociados al sobrediagnóstico y sobretratamiento, por lo que, de forma general, no está recomendado. Las diferentes guías clínicas y sociedades científicas recomiendan examen físico, incluyendo tacto

rectal, más determinación de antígeno prostático específico (PSA) a partir de una determinada edad en pacientes con expectativa de vida >10 años. En casos seleccionados y tras discutir con el paciente pros y contras, podría realizarse una biopsia<sup>8</sup>.

Respecto al PSA, se debe considerar que no es un marcador específico de cáncer, ya que su elevación puede estar relacionada con una patología benigna como la hiperplasia prostática benigna (HPB). Debido a la escasa sensibilidad y especificidad del nivel aislado de PSA, se han definido otros parámetros y marcadores:

- PSA ajustado a la edad
- Densidad del PSA (PSA/Volumen prostático): a mayor densidad mayor posibilidad de cáncer de próstata, mayor agresividad y mayor riesgo de progresión.

- Relación PSA libre/PSA total: a mayor ratio, menor probabilidad de cáncer de próstata.
- Cinética del PSA: cinéticas rápidas se asocian con mayor probabilidad de cáncer de próstata y con mayor agresividad. El tiempo de duplicación de PSA (PSA-DT) aporta información principalmente para el pronóstico, más que para el propio diagnóstico.<sup>2,4</sup>

Una vez hecho el diagnóstico, normalmente mediante biopsia ecodirigida, los pacientes deben ser estadiados y clasificados en grupos de riesgo o pronóstico, en función de los niveles de PSA, el TNM (sistema de estadiación por tumor, ganglios, metástasis) y el grado de diferenciación histológica a partir de la suma de GLEASON de las biopsias<sup>4</sup> (Tabla 6.1).

**Tabla 6.1.** Grupos de riesgo según la Asociación Europea de Urología (EUA)

	<b>GLEASON</b>	<b>TNM</b>	<b>PSA</b>
RIESGO BAJO	2-6	T1 – T2a	< 10
RIESGO INTERMEDIO	7	T2b	10-20
RIESGO ALTO	8-10	T2c	>20
LOCALMENTE AVANZADO		T3 –T4 o N+	

A diferencia de la clasificación de D’Amico, que estratifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto, la EUA establece un grupo de riesgo denominado localmente

avanzado para los pacientes T3 – T4 o N+, independientemente del grado de diferenciación histológica y los niveles de PSA<sup>2</sup>.



## 2. TRATAMIENTO

Es importante destacar la participación de clínicos de distintas especialidades (urólogos y oncólogos principalmente) en el abordaje terapéutico de los pacientes con cáncer de próstata, lo que añadido a la diversidad de opciones terapéuticas disponibles (tratamientos de administración oral y parenteral, hormonoterapia y quimioterapia) así como el tratamiento de soporte necesario en muchos casos, implica una mayor complejidad a la hora de instaurar el tratamiento y realizar un correcto seguimiento de estos pacientes<sup>9</sup>.

Respecto al tratamiento del cáncer de próstata, podemos diferenciar tres grandes grupos de pacientes: pacientes con enfermedad localizada, pacientes con enfermedad metastásica hormonosensible y pacientes con enfermedad metastásica resistente a castración.

En pacientes con **enfermedad localizada**, las opciones de tratamiento incluyen: cirugía, radioterapia, braquiterapia, hormonoterapia y, en algunos casos, únicamente vigilancia activa del paciente. La decisión del tratamiento óptimo en este grupo de pacientes vendrá marcada por el grupo de riesgo, de acuerdo a lo descrito en el apartado anterior, y la expectativa de vida del paciente<sup>3</sup>.

El tratamiento de pacientes con **enfermedad metastásica hormonosensible** incluye como opciones de primera línea:

- Agonistas LHRH (goserelina, triptorelina, leuprolide)

- Antagonistas LHRH (degarelix)

- Orquiectomía

El uso de antiandrógenos periféricos en monoterapia proporciona peores resultados.

El bloqueo combinado de análogos LHRH más antiandrógenos periféricos presenta resultados contradictorios en los distintos estudios realizados al respecto, aunque se puede contemplar su uso en determinados pacientes. Sí debe utilizarse esta asociación al inicio de tratamiento con análogos LHRH, como medida de prevención del aumento inicial de testosterona asociado al inicio de estos tratamientos, fenómeno conocido como tumor *flare reaction*<sup>10</sup>.

En este grupo de pacientes, el estudio *CHAARTED* demostró un aumento de la supervivencia global (SG) en los pacientes tratados con docetaxel más deprivación androgénica (DA) vs DA sola. Sin embargo, a pesar de los resultados, actualmente el fármaco no cuenta con indicación en el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica hormonosensible y su uso debe ser valorado individualmente.

Recientemente la EMA ha autorizado la indicación de abiratenona en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastático de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con deprivación androgénica<sup>11</sup>.

Atendiendo a la descripción de la Asociación Europea de Urología<sup>2</sup>, hablamos de **cáncer de próstata metastático resistente a cas-**

**tracción (CPRC)** cuando los niveles séricos de testosterona se mantienen en rango de castración (<50 ng/dl ó <1,7 nmol/L) y se cumple al menos una de las siguientes condiciones:

Progresión bioquímica: tres elevaciones consecutivas de PSA separadas al menos una semana, con incremento de al menos 50% sobre el nadir y siempre que este incremento de lugar a  $PSA \geq 2$  ng/mL.

Progresión radiológica: aparición de dos o más focos nuevos en gammagrafía ósea o progresión a partes blandas

En estos casos, dentro de la primera línea de tratamiento existen distintas opciones:

- Docetaxel/prednisona
- Abiraterona/prednisona
- Enzalutamida
- Radio-223

Abiraterona y enzalutamida están indicados en CPRC en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos tras fracaso del tratamiento de deprivación androgénica en los cuales la quimioterapia no está clínicamente indicada.

Se debe tener en cuenta mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento con estos fármacos en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Radio-223 es un radiofármaco con actividad antitumoral indicado en el tratamiento de

CPRC en pacientes con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales.

Dentro de los avances de la inmunoterapia, en el caso del cáncer de próstata, en Estados Unidos está aprobada desde 2010 una vacuna denominada SIPULEUCEL-T. Actualmente este tratamiento no está disponible en España pero se sitúa en el horizonte de nuevas perspectivas de tratamiento para esta enfermedad, así como otras opciones de inmunoterapia actualmente en estudio<sup>2</sup>.

Como alternativas de tratamiento disponibles en segunda línea para pacientes con CPRC se incluyen:

- Cabazitaxel/prednisona
- Abiraterona/prednisona
- Enzalutamida
- Radio-223

#### Tratamiento de soporte

Una vez resumidas las principales recomendaciones terapéuticas en las distintas líneas de tratamiento, es importante considerar el tratamiento de soporte, necesario en muchas ocasiones en pacientes con cáncer de próstata.

Entre el 80-90% de los pacientes con enfermedad avanzada presentará dolor, descrito como un dolor de muy alta intensidad o intolerable por el 30-40% de ellos. Además, cerca de un 80% de los pacientes con CPRC desarrollará metástasis óseas<sup>2</sup>.

La afectación ósea deteriora la calidad de vida, principalmente por el dolor que origina, y se asocia con riesgo de fracturas y compresión medular. Hay que considerar también que el bloqueo hormonal prescrito como parte de la terapia contribuye a la disminución de la densidad mineral ósea, lo que se relaciona con un aumento del riesgo de fracturas en pacientes en tratamientos prolongados. En estos casos, existen una serie de recomendaciones higiénico dietéticas, tales como suplementación con calcio y vitamina D (para alcanzar ingesta diaria de calcio >1200 mg y de vitamina D entre 800-1000 UI), supresión de tabaco y alcohol y ejercicio regular.

En pacientes de edad avanzada o con antecedentes de fracturas se debe realizar una densitometría ósea para determinar el estado basal. De acuerdo a los datos obtenidos y con el empleo de la herramienta FRAX (Organización Mundial de la Salud) para determinar el riesgo de fracturas, el algoritmo de la National Osteoporosis Foundation recomienda distintas acciones tales como suplementos de calcio y vitamina D en pa-

cientes mayores de 50 años y tratamientos antirresortivos en caso de osteoporosis u osteopenia con riesgo de fractura de cadera mayor al 3% o fractura mayor osteoporótica mayor del 20% según FRAX<sup>2,12</sup>.

Es importante tratar adecuadamente el dolor en pacientes con cáncer de próstata metastático dada la elevada frecuencia de aparición de este síntoma. El tratamiento del dolor oncológico incluye distintas estrategias en función de la intensidad del dolor (AINEs, opiodes, radioterapia paliativa). Tanto para el tratamiento del dolor como para retrasar la aparición de eventos óseos relacionados, está indicado el uso de bisofonatos o denosumab. En un ensayo clínico fase III que evalúa la actividad de denosumab frente a ácido zoledrónico, denosumab demostró ser más efectivo en el retraso y prevención de eventos óseos<sup>13</sup>. Cabe destacar la importancia del riesgo de hipocalcemia y osteonecrosis mandibular asociado tanto al tratamiento con denosumab como ácido zoledrónico y la necesidad de emplear suplementos de calcio y vitamina D en los pacientes en tratamiento con estos fármacos.

### 3. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2017 [cited 2018 January]. Available from: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Esp\\_2017.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf)
2. Sepúlveda JM, De Velasco G, Manneh R. Cáncer de próstata. 1ª Edición, Madrid: Springer Healthcare Communications. 2017
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/02
4. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology 2010
5. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al.: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 362 (13):1192-202, 2010
6. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349 (3):215-24, 2003
7. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al: Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 306 (14): 1549-56, 2011.
8. Basch E, Oliver TK, Vicker A. et al. Screening for prostate cancer with prostate specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):3020-5
9. Graham J, Baker M, Macbeth F et al. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:610-2 doi:10.1136/bmj.39498.525706
10. Ian M Thompson. Flare Associated with LHRH-Agonist Therapy. *Rev Urol.* 2001; 3(Suppl 3): S10-S14.
11. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)
12. Disponible en: <https://cdn.nof.org/wp-content/uploads/2016/02/Mans-Guide-to-Osteoporosis.pdf>
13. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):813-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. Epub 2011 Feb 25.

# CASO CLÍNICO

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON CÁNCER DE PROSTATA

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 73 años, con antecedentes de HTA, dislipemia, DM tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales. SCASEST en 2003. Seguimiento por Urología por hiperplasia prostática benigna desde 2010. Situación basal: vida activa, sin deterioro cognitivo. Vive con su mujer. Tratamiento habitual: isosorbida mononitrato, metformina, rabeprazol, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, bisoprolol, ramipril, atorvastatina, fenofibrato, amlodipino.

Resección transuretral (RTU) prostática en mayo de 2014 con informe de anatomía patológica de adenocarcinoma GLEASON 9.

En pruebas complementarias (Gammagrafía ósea y TAC) se constata aumento de actividad osteoblástica en L2, en relación con aplastamiento vertebral, y lesiones en parrilla costal izquierda así como una dudosa lesión hepática y adenopatías retroperitoneales. Diagnóstico final de adenocarcinoma de próstata metastásico, iniciando tratamiento con bicalutamida 50mg/ 24 horas y triptorelina semestral. En Mayo de 2016 se evidencia progresión adenopática, así como aumento de PSA. Se valora inclusión en Ensayo Clínico, que se desestima finalmente por no cumplir criterios de inclusión del estudio. Inicia tratamiento con enzalutamida, 160 mg cada 24 horas.

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

El paciente acude a la Consulta de Atención Farmacéutica para iniciar un nuevo tratamiento.

- Se explica tratamiento con enzalutamida y se entrega información por escrito. Se comenta el perfil de efectos adversos asociados y el manejo de los mismos.
- Se revisa el tratamiento domiciliario para detectar posibles interacciones con la nueva medicación. Enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. En este paciente en concreto presenta interacción con: amlodipino, bisoprolol, tamsulosina, torasemida (sustratos de CYP3A4).
- Se recomienda monitorizar tensión arterial y frecuencia cardiaca, así como diuresis. Si mal control, se recomienda comunicar a su cardiólogo o médico de atención primaria para valorar aumento de dosis o modificación del tratamiento. Se realiza informe de atención farmacéutica que se incluye en la historia clínica digitalizada del paciente para poder ser consultado por el médico responsable del seguimiento.

# CASO CLÍNICO

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON CÁNCER DE PROSTATA

**1**

### **OBJETIVO**

Asegurar correcta administración y evitar interacciones

**2**

### **OBJETIVO**

Mantener buena adherencia al tratamiento

**3**

### **OBJETIVO**

Identificación y correcto manejo de efectos adversos

### **RESOLUCIÓN CMO**

El paciente acude a su cita en la consulta de atención farmacéutica a pacientes oncológicos del Servicio de Farmacia. Al revisar la historia clínica nos enteramos de que la enfermedad ha progresado y que por tanto su médico ha considerado iniciar una nueva línea de tratamiento. Se le aplica el modelo de estratificación de pacientes crónicos (puesto que el modelo específico de pacientes oncológicos se encuentra pendiente de publicación en breve) resultando un nivel 1.

A pesar de la buena situación basal del paciente, al indagar acerca de su percepción sobre el nuevo tratamiento descubrimos que, debido a la mala evolución y respuesta al anterior tratamiento, el paciente presenta cierto grado de desánimo y temor a una nueva falta de respuesta a la alternativa terapéutica propuesta y a los posibles efectos secundarios de la misma. Es importante detectar estas creencias porque pueden interferir en la consecución de los objetivos que

queremos fijar para alcanzar el objetivo farmacoterapéutico.

A través de la entrevista intentamos minimizar el rechazo inicial al tratamiento, que pudiera afectar negativamente a la adherencia, y fortalecer frente al temor de efectos adversos con propuestas útiles y sencillas de manejo.

Establecemos, en consenso con el paciente, una serie de objetivos a cumplir a corto y largo plazo entre los que figuran: formarse sobre el nuevo tratamiento para asegurar la correcta administración y evitar interacciones, mantener una buena adherencia al tratamiento e identificar cómo reacciona su cuerpo al tratamiento para poder gestionar adecuadamente los efectos adversos.

En todo momento se hace partícipe de la consulta a los familiares que lo acompañan, involucrando a los mismos en el proceso de información para resaltar el beneficio del apoyo familiar.

# CASO CLÍNICO

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON CÁNCER DE PROSTATA

Se revisa con el paciente toda la medicación que toma habitualmente para detectar posibles interacciones. Asimismo, se recuerda la importancia de comunicar el inicio de cualquier otro tratamiento farmacológico así como suplementos dietéticos y productos de herboristería que tenga intención de consumir.

Al revisar el tratamiento domiciliario se detectan interacciones relevantes con el tratamiento antihipertensivo. Además de realizar un informe de Atención Farmacéutica para informar al médico, se advierte al paciente de la importancia de monitorizar la tensión arterial para detectar posibles alteraciones.

Una vez revisadas las interacciones, le proporcionamos toda la información necesaria acerca de cómo tomar su tratamiento, ayudándonos de infografías previamente diseñadas en el servicio de farmacia. Según las indicaciones de ficha técnica, las cápsulas de enzalutamida se deben tomar enteras con agua, con o sin alimentos. Se recalca la importancia de la adherencia al tratamiento y para promoverla se acuerda con el paciente, en función de sus hábitos, el horario más adecuado para la toma del fármaco.

Dado que el paciente manifiesta una elevada preocupación por los efectos adversos, repasamos con él los más frecuentes, entre los que se encuentran: astenia/fatiga, diarrea, sofocos, dolor musculoesquelético y cefalea. Se ofrecen recomendaciones para el control de efectos adversos gastrointestinales, como el uso de loperamida para el

control de cuadros diarreicos y se destaca la importancia de acudir a urgencias en caso de cuadros graves.

Además de proporcionar toda la información referente al tratamiento tanto de forma verbal como por escrito, se le proporciona al paciente un teléfono de contacto con el Servicio de Farmacia y una dirección de correo electrónico para que pueda contactar con nosotros en caso de necesitar ayuda.

Como se trata de un paciente conocedor y usuario de nuevas tecnologías, aprovechamos para recomendarle un par de páginas web donde podrá encontrar información de calidad acerca de su enfermedad.

Para facilitar el proceso de monitorización de la tensión arterial e intentar normalizar dicho seguimiento, sin crear signos de alarma, podemos ofrecer herramientas útiles para promover la autosuficiencia, tales como aplicaciones móviles de fácil manejo (p.e *ALERHTA®*).

Por último, para reforzar más la adherencia, se le facilita una APP que le recuerde las tomas de medicación.

Para asegurarnos de tener el tiempo suficiente para atenderlo de manera adecuada en su próxima visita programamos una cita, haciendo coincidir dicha cita con la de su médico.

En la siguiente visita del paciente a nuestra consulta, comenta seguir adecuadamente las instrucciones del tratamiento pero refiere cierta preocupación. Hace unos días inte-

# CASO CLÍNICO

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON CÁNCER DE PROSTATA

rrumpió el tratamiento a causa de la aparición de náuseas, fundamentalmente previas a las comidas y a primera hora de la mañana, que el paciente considera que puedan ser debidas a una mala respuesta al tratamiento. Realizamos una serie de preguntas sobre cambios en la dieta y síntomas para intentar averiguar el origen de las náuseas. Nos comenta que no ha habido cambios en la dieta pero indica que hace unos días comenzó con fuertes dolores musculoesqueléticos que a menudo le impedían realizar ciertos movimientos. Revisando el tratamiento farmacológico, encontramos que el médico de Atención Primaria había prescrito tratamiento con morfina en comprimidos de liberación modificada para control del dolor que no responde al tratamiento analgésico de base. En el perfil de eventos adversos asociados a estos tratamientos es frecuente encontrar náuseas (fundamentalmente al inicio del tratamiento) y estreñimiento. Se ofrecen consejos para aliviar las náuseas y se recomienda la toma de un antiemético hasta control del síntoma. Se informa al paciente de la posibilidad de añadir un laxante como tratamiento de soporte y de la necesidad de informar a su médico si no se controla de forma adecuada.

A raíz de lo sucedido, revisamos de nuevo con el paciente sus objetivos. Dado que el cumplimiento de los mismos no está siendo el adecuado, le preguntamos por los pros y los contras que encuentra en llevarlos a cabo, generando así discrepancias internas en el paciente que le impulsen a cumplirlos.

### CAPACIDAD



Estratificación según el modelo de pacientes crónicos (Nivel 1)

### MOTIVACIÓN



Refuerzo positivo. Fortalecer frente al temor de efectos adversos

### OPORTUNIDAD



Proporcionar herramientas sencillas para la propia monitorización en casa, teléfono de contacto en caso de necesidad de información

# CASO CLÍNICO

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON CÁNCER DE PROSTATA

Se acuerda con el paciente un nuevo objetivo, acudir a alguna asociación de pacientes oncológicos, ya que hablar con otras personas en su misma situación puede ayudarlo en su enfermedad y en la consecución del resto de sus objetivos.

En las semanas posteriores a la visita, recibimos una consulta telefónica por parte del paciente quien, tras las recomendaciones de un familiar, consulta la posibilidad de comenzar a tomar un preparado natural cuyo componente principal es *Cardo Mariano* y nos demanda información sobre posibles interacciones con su tratamiento. A partir de las bases de datos disponibles para la consulta del perfil de interacciones de diferentes productos naturales, destacamos y comentamos al paciente que, debido al efecto inhibidor del citocromo P-450 3A4, no se recomienda su uso concomitante con fárma-

cos sustratos de este enzima, identificados algunos en su tratamiento habitual durante la revisión de las interacciones al inicio de la terapia.

Transcurridos tres meses de la última visita presencial, el paciente acude de nuevo a la consulta. Nos comenta que tras nuestras últimas indicaciones decidió contactar con una asociación de pacientes oncológicos y participa activamente en las reuniones que convocan. Presenta mejor estado anímico que en la visita anterior y muestra fortaleza frente a la aparición y manejo de efectos secundarios, que nos comenta son menos frecuentes. Dada la mejora en la situación clínica del paciente llevamos a cabo refuerzo positivo de los objetivos alcanzados para favorecer que se siga manteniendo la actitud actual frente a su situación clínica.

# TEMA 7. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

- 1.1 Epidemiología
- 1.2 Signos y síntomas
- 1.3 Factores pronósticos
- 1.4 Estadificación de la enfermedad

### 2. CUANDO INICIAR TRATAMIENTO

### 3. SELECCIÓN DE LA TERAPIA

### 4. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

### 5. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

### 6. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Donoso Rengifo, María Concepción<sup>1</sup>; López-Santamaría Donoso, Julia<sup>2</sup>, Jiménez Galán, Rocío<sup>3</sup>.

1. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Macarena.

2. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

3. Farmacéutica Adjunta. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

# 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es una enfermedad hematológica linfoproliferativa caracterizada por una acumulación progresiva de células B maduras monoclonales en sangre periférica, médula ósea y los órganos linfoides secundarios.

## 1.1 Epidemiología

La LLC es la neoplasia hematológica más frecuente en los países occidentales. La incidencia en España es de 2,16 casos por cada 100.000 habitantes y año. Afecta con más frecuencia a hombres con una proporción 2:1 respecto a las mujeres y la mediana de edad al diagnóstico oscila entre los 68-70 años. El diagnóstico de LLC por debajo de los 55 años tan solo representa un 11% de los casos.

## 1.2 Signos y síntomas

La evolución presenta un curso variable, algunos pacientes están asintomáticos durante años (LLC indolente), mientras que otros progresan rápidamente requiriendo tratamiento. Las principales manifestaciones clínicas son las conocidas como “síntomas B” caracterizados por pérdida de peso en los últimos 6 meses  $\geq 10\%$ , fatiga que interfiere en actividad de la vida diaria, fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$  durante  $\geq 2$  semanas o sudores nocturnos durante más de un mes. También los pacientes con LLC pueden presentar alteraciones de laboratorio, como anemia, leucopenia, linfocitosis, trombocitopenia e hipogammaglobulinemia.

## 1.3 Factores pronósticos

El pronóstico de un paciente con LLC es sumamente variable dependiendo de la presencia o ausencia de una serie de factores pronósticos como son: el estadio de la enfermedad, el tiempo de duplicación de la cifra de linfocitos, la presencia de determinadas alteraciones citogenéticas, y el incremento de determinados marcadores séricos, como la expresión de las proteínas ZAP-70 o CD38. Las mutaciones en la región variable del gen de las inmunoglobulinas identifican dos formas distintas en cuanto al pronóstico. En la LLC el 50% de los pacientes presentan en las células leucémicas hipermutaciones somáticas en el rearrreglo de las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgVH). Los pacientes con mutaciones tienen un mejor pronóstico ya que tienden a progresar muy lentamente. Por el contrario, las LLC que no presentan dicha mutación, tienden a progresar más rápidamente, teniendo un peor pronóstico.

El pronóstico de la enfermedad se apoya en lo que conocemos como marcadores biológicos o biomarcadores aportan elementos de identificación de la enfermedad.

En este sentido podemos definir dos tipos de marcadores biológicos como:

Marcadores biológicos de tipo “pronosticador”. Proveen información probable de la evolución de la enfermedad en ausencia de tratamiento. Proveen también información de la probable evolución independientemente del tratamiento recibido.

Marcadores biológicos de tipo “predictor”: Proveen información sobre el probable beneficio de un tratamiento específico. Pautan tratamientos: FC/FCR/BR/Clb/Ibrutinib/Venetoclax/Idelalisib.

Las alteraciones citogenéticas juegan un papel pronóstico muy importante. Las alteraciones más frecuentes son:

- 1) La deleción del cromosoma 13 (13q14), asociada a mejor pronóstico.
- 2) La deleción del cromosoma 11q (11q23), o ATM asociado a peor pronóstico.
- 3) La trisomía del cromosoma 12 (CEP12).
- 4) La deleción del cromosoma 17 (17p), vinculadas con pronóstico desfavorable.
- 5) Expresión antigénica CD38, Zap70, CD49d
- 6) Serología: B2microglobulina, TK, LDH, sCD23
- 7) Genética molecular: otras mutaciones no p53 como NOTCH1, SFRB1.

## 1.4 Estadificación de la enfermedad

En la actualidad las clasificaciones más utilizadas para definir el grado de gravedad de la enfermedad no tienen en cuenta los factores pronósticos comentados anteriormente. Estas clasificaciones son:

### Clasificación de Rai modificada(2):

- Bajo riesgo (estadio 0) supervivencia global >10 años,
- Riesgo moderado (estadio I-II) supervivencia global 5-7 años,
- Riesgo alto (estadio III-IV) supervivencia global 1,5-2 años.

**Clasificación de Binet:** clasifica por el número de grupos de tejido linfático afectados (ganglios linfáticos del cuello, ganglios linfáticos de la ingle, ganglios linfáticos de las axilas, bazo e hígado) y si el paciente tiene o no anemia (muy pocos glóbulos rojos) o trombocitopenia (muy pocas plaquetas)

**Tabla 7.1.** Estadios de LLC.

ESTADIO A (Supervivencia >10 años)	Menos de 3 áreas ganglionares afectadas	No anemia, no trombocitopenia
ESTADIO B (Supervivencia 5 años)	Más de 3 áreas ganglionares afectadas	No anemia, no trombocitopenia
ESTADIO C (Supervivencia 2 años)		Presencia de anemia o trombocitopenia o ambas



## 2. CUANDO INICIAR TRATAMIENTO

No todos los pacientes con CLL requieren tratamiento en el momento del diagnóstico. Esto es principalmente porque la LLC es una enfermedad extremadamente heterogénea con ciertos subconjuntos de pacientes que tienen tasas de supervivencia sin tratamiento que son similares a la población normal [1-4].

Por otro lado, excepto en el caso del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT, por sus siglas en inglés), la LLC no se puede curar con las opciones de tratamiento actuales.

Ensayos prospectivos, aleatorizados que evalúan estrategias de tratamiento inmediatas versus tardías no han encontrado ninguna mejora en la supervivencia a largo plazo con tratamiento temprano [4].

La regresión espontánea de duración variable es una ocurrencia rara [5].

Etapa temprana asintomática: entre los pacientes recién diagnosticados con CLL asintomática en etapa temprana ( Rai I o II, Binet A/B), el estándar de atención es la observación en lugar del tratamiento inmediato.

Etapa sintomática o avanzada: En pacientes con LLC en estadio más avanzado ( Rai III o

IV, Binet C) o aquellos que muestran síntomas o enfermedad progresiva "enfermedad activa", el tratamiento de la LLC subyacente está indicado para mejorar la supervivencia.

La terapia está indicada para pacientes con alguna de las siguientes complicaciones relacionadas con la enfermedad, generalmente denominadas "enfermedad activa":

- Presencia de síntomas B

Linfadenopatías y/o esplenomegalia de gran tamaño o aumento progresivo de las mismas

Empeoramiento o progresión de la anemia y/o trombocitopenia

Anemia hemolítica autoinmune y / o trombocitopenia que no responden adecuadamente a la terapia con corticosteroides.

- Linfocitosis progresiva. El recuento de linfocitos no se considera un criterio para iniciar tratamiento, salvo que el valor sea superior a 200.000/ $\mu$ L, se produzca un incremento superior al 50% en un período de dos meses, o se dupliquen las cifras en menos de seis meses.

### 3. SELECCIÓN DE LA TERAPIA



No existe un régimen estándar de tratamiento de primera línea acordado para todos los pacientes con LLC sintomática. Hay varias opciones de tratamiento iniciales; la mayoría no se han comparado directamente entre sí. Si bien las tasas de SG, con los diferentes regímenes pueden ser similares, difieren en sus tasas de remisión completa, tiempo hasta la progresión y toxicidades asociadas. La elección entre estas terapias se basa en las características del paciente y los objetivos de la terapia. Si bien la mayoría de los pacientes con LLC sintomática o en etapa avanzada se tratan de manera similar, los pacientes mayores y los pacientes con mutación del (17p) o TP53 requieren una consideración especial.

Los expertos en el campo usan diferentes enfoques de tratamiento. Como tal, hay varias opciones de tratamiento iniciales para pacientes con LLC sintomática. Estas incluyen las siguientes opciones, administradas como agentes únicos o como combinaciones:

- Análogos de purina (p. Ej., Fludarabina, pentostatina)
- Agentes alquilantes (p. Ej., Clorambucilo, ciclofosfamida, bendamustina)
- Anticuerpos monoclonales (p. Ej., Rituximab, ofatumumab, obinutuzumab)
- El inhibidor de tirosina quinasa Bruton ibrutinib, inhibidor BCL2 venetoclax

La elección de la terapia se basará en las características del paciente, del tumor y el objetivo que se pretenda alcanzar con el tratamiento.

- En < 70 años se prefieren regímenes que contengan fludarabina y rituximab (FR) o Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR). En la actualidad hay ensayos clínicos estudiando el lugar terapéutico de ibrutinib en esta población.
- En > 70 años la terapia preferente sería ibrutinib o terapias que combinen clorambucilo con obinutuzumab o ofatumumab, siendo esta última una alternativa preferente en pacientes con comorbilidad (FA, disfunción hepática, historia de sangrado) o con medicación concomitante (anti-coagulantes orales). Los regímenes con fludarabina no estarían indicados en este tipo de población por la mayor incidencia de efectos adversos.
- En pacientes con deterioro de la función renal, la combinación Bendamustina – Rituximab, se presenta como una alternativa a FR o FCR.
- Pacientes con la mutación 17p, independientemente de la edad, se recomienda iniciar con ibrutinib.

Es importante destacar que los anticuerpos anti CD20 (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab) presentan el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B. Por ello, previo al

inicio del tratamiento se solicitará la serología del virus de la hepatitis B.

El tratamiento recomendado en las recaídas es la terapia dirigida (ibrutinib, idealisib + rituximab, venetoclax).

Esta recomendación cobra incluso mas peso en casos de enfermedad refractaria (SLP < 6 meses) y en pacientes con delec-cion en 17p o mutación TP53.

## 4. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

Los pacientes con LLC comúnmente desarrollan complicaciones asociadas con una disfunción inmune intrínseca que resulta en inmunodeficiencia y trastornos autoinmunes. Las complicaciones más comunes son infección, anemia y trombocitopenia. Las complicaciones raras, pero potencialmente mortales incluyen el síndrome de lisis tumoral y neoplasias secundarias.

- En cuanto a la vacunación de los pacientes con LLC, es importante conseguir la inmunización de este grupo de pacientes pero esta no debe llevarse a cabo durante los periodos de inmunosupresión por quimioterapia o inmunoterapia, ya que en estos periodos estas pueden no ser efectivas y las vacunas vivas pueden dar lugar a infecciones activas. Las vacunas inactivadas, (neumococo y gripe entre otras) se administraran al menos 2 semanas antes de la quimioterapia, y el caso de las vacunas vivas atenuadas, 4 semanas antes. En el caso de pacientes en remisión que han recibido terapias anti células B (Rituximab, alemtuzumab) se recomienda retrasar la administración 6 meses y seguir las recomendaciones específicas de su edad.
- El uso de antimicrobianos profilácticos las recomendaciones dependerá de la terapia LLC elegida, el estadio del paciente y su historial de infecciones. En el caso de la terapia elegida, las recomendaciones son de no pautar profilaxis a los pacientes en tratamiento con agentes alquilantes ( clo-rambucilo, bendamustina) lenalidomida o venetoclax. Si el paciente no ha iniciado terapia no se recomienda profilaxis. Diferen-

te es en el caso de los análogos de purina en los que se observa riesgo de desarrollar infecciones oportunistas, por lo que se recomienda profilaxis antiviral (herpes simple (VHS), varicela-zoster (VVZ)). Además los pacientes que reciben tratamiento en combinación con ciclofosfamida con o sin anti- CD20 también se recomiendan profilaxis frente a *Pneumocystis*.

Los pacientes en tratamiento con alemtuzumab también está en riesgo de desarrollar múltiples infecciones oportunistas, reactivación Citomegalovirus (CMV) incluida. En este grupo de pacientes, la profilaxis frente a VHS y VVZ y monitorizar posible reactivación CMV.

En el caso del idelalisib también se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis*, mientras que no es necesaria la profilaxis con ibrutinib.

En el caso de las infecciones de repetición por hipoinmunoglobulinemia se tratan con Inmunoglobulina iv.

- Otra complicación es el manejo de la trombocitopenia en pacientes con LLC incluyen la carga tumoral extensa, la destrucción autoinmune (PTI) y el hiperesplenismo. El tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente. Entre el 2-5% de pacientes con LLC desarrollan PTI. Los fármacos disponibles para el manejo de la PTI serán los corticoides, inmunoglobulinas y como segundas líneas rituximab y romiplostim, manejo similar al de pacientes con PTI sin LLC.

- El síndrome de lisis tumoral (SLT) se caracteriza por hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperpotasemia e insuficiencia renal. La incidencia de TLS varía con el tratamiento administrado y algunos regímenes requieren profilaxis para SLT (venetoclax). El manejo farmacoterapéutico se llevará a cabo con fármacos hipoureimiantes como alopurinol y rasburicasa. En el caso específico de venetoclax, al ser el riesgo de SLT más elevado, se iniciará profilaxis con alopurinol o rasburicasa entre 2-3 días antes del inicio con venetoclax, con monitorización de parámetros analíticos (potasemia, uremia, fosfatemia, calcemia y creatinina).

Dependiendo del riesgo, la actitud terapéutica. Por ello en los pacientes de bajo riesgo las recomendaciones se basan en la correcta hidratación (1 -2 L) el uso de alopurinol y monitorización analítica, pre-dosis, 6 a 8 h y 24h. En los pacientes en riesgo medio, en caso de aclaramientos de creatinina < 80 mL/min se preferirá la hospitalización del paciente. Los pacientes de alto riesgo se preferirán la hospitalización que permita la monitorización estricta y la hidratación oral/iv.

Otra complicación en el manejo de la terapia inmunosupresora es la reactivación de virus de la Hepatitis B (VHB). Por ello

previo a iniciar la terapia se recomienda hacer un screening VHB a los pacientes. Si el paciente no tiene inmunidad frente al virus se vacunara previo a iniciar el tratamiento, como ya comentamos anteriormente en manejo de la inmunización. En el caso de los pacientes con evidencia de infección serológica se evaluará el riesgo de reactivación y la necesidad de iniciar terapia profiláctica. La duración del tratamiento dependerá del tipo de terapia inmunosupresora que se utiliza, el nivel de ADN del VHB y el grado de enfermedad hepática subyacente.

El riesgo de reactivación va a venir también determinado por la terapia elegida siendo regimenes que incluyen anti CD20 y glucocorticoides los de mayor riesgo.

Distinguimos entre pacientes con riesgo de reactivación y pacientes con reactivación de la enfermedad. En los primeros se recomienda profilaxis con entecavir o tenofovir en los pacientes con alto riesgo de reactivación del virus, y monitorizar serológicamente a los de bajo riesgo.

La duración de la terapia recomendada es de 6 meses desde la retirada del agente inmunosupresor y de 12 meses en el caso de terapias con anti CD20.

## 5. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- La LLC es una enfermedad extremadamente heterogénea y la mayoría de los pacientes presentan un estadio inicial en el momento del diagnóstico. La terapia está indicada en pacientes con estadios avanzados o de alto riesgo (estadios III-IV de Rai o C de Binet) o con enfermedad activa o sintomática. Por el contrario, en los pacientes que permanecen asintomáticos y con estadios tempranos de la enfermedad se recomienda la estrategia "watch and wait", es decir, llevar a cabo una vigilancia activa del paciente, ya que el inicio precoz de tratamiento en este contexto no ha demostrado beneficios en términos de SG.
- Antes del inicio de la terapia para pacientes con enfermedad sintomática, los pacientes con LLC deben someterse a una evaluación previa al tratamiento para determinar el alcance de la enfermedad, el estado funcional del paciente y la evaluación de las comorbilidades que pueden tener un impacto en las opciones de tratamiento. La prueba de las mutaciones del 17p y TP53 para identificar la enfermedad de alto riesgo es una parte crítica de la evaluación previa al tratamiento.
- La elección de las terapias en LLC se basará en las características del paciente y la enfermedad.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Montserrat E, Vinolas N, Reverter JC, et al. Chronic lymphocytic leukemia in early stage "smoldering" and "active" forms in chronic lymphocytic leukemia. In: Scientific Advances and Clinical Developments, Cheston BD (Ed), Marcel Decker, New York 1993. p.281.
2. Natural history of stage A chronic lymphocytic leukaemia untreated patients. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. Br J Haematol 1990; 76:45.
3. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst 1999; 91:861.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975; 46:219.
5. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996; 87:4990.
6. Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging, and response criteria. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Ann Intern Med 1989; 110:236.
7. Gribben JG. How I treat CLL up front. Blood 2010; 115:187.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111:5446.
9. Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, et al. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2003; 98:1912.
10. Tsiodras S, Samonis G, Keating MJ, Kontoyiannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. Mayo Clin Proc 2000; 75:1039.

# CASO CLÍNICO

## APLICACIÓN DEL MODELO CMO EN PACIENTE CON LLC

### ANTECEDENTES

Mujer de 73 años con diagnóstico de LLC estadio A de Binet en Noviembre 2013, con FISH negativo para p53, ATM, 13q y cent 12. En Agosto de 2016 empieza a presentar síntomas B.

En Diciembre 2016 se reevalua la enfermedad con TAC de torax y abdomen en el que aparece un leve aumento del tamaño de las adenopatías previamente conocidas y en FISH es ahora positivo a la trisomía en cromosoma 12 o CEP 12 (60%) y 13q (80%), con 17p y ATM negativo. Se trata de una paciente jubilada, viuda que en la actualidad vive con una de sus dos hijas la cual es profesora de primaria. Paciente independiente en las actividades de la vida diaria, aficionada a la lectura y al senderismo.

Sin hábitos tóxicos, no fumadora desde hace 35 años. Peso 63 kg y 162 cm de altura.

El 16/1/17 se inicia el primer ciclo de Rituximab-Bendamustina. Se realiza screening VHB previo a iniciar terapia con Rituximab, paciente inmunizada. Recibe entonces primer ciclo, con neutropenia severa en el día +7 requiriendo ingreso y tratamiento con factores estimulantes de colonias. Ante la toxicidad hematológica (neutropenia severa superior a un mes sin respuesta a G-CSF) se decide suspender tratamiento quimioterápico y se mantiene a la paciente con actitud observacional hasta Septiembre de 2017, que ante la progresiva leucocitosis en aumento, se decide inicio de quimioterapia con Ibrutinib ese mismo mes.

Como antecedentes personales, la paciente presenta dislipidemia, neuralgia post-terapéutica desde Julio 2013 en tratamiento por la unidad del dolor y hernia de hiato.

Tratamiento domiciliario: Atorvastatina 20mg/24hrs.

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

La paciente acude a la consulta de pacientes externos para iniciar el tratamiento con ibrutinib. Se le explican las reacciones adversas esperadas y cómo tomar la medicación: 420 mg (tres cápsulas) una vez al día con un vaso de agua. Se revisan interacciones. Se le dispensa el primer ciclo.

En la segunda visita, se le dispensa ibrutinib sin incidencias.

Después del segundo ciclo, paciente acude a revisión en CCEE de hematología con náuseas, vómitos y fiebre de 48h de evolución en tratamiento con levofloxacino, Hb 8.9g/dL, neutropenia, y plaquetopenia. Se suspende ibrutinib y la paciente ingresa para estabilización.

Posteriormente, tras estabilización y alta hospitalaria se hace ajuste de dosis reanudando tratamiento con ibrutinib con 280mg/día, dosis que continúa en la actualidad.

# CASO CLÍNICO

## APLICACIÓN DEL MODELO CMO EN PACIENTE CON LLC

### 1

#### OBJETIVO

Estratificación y diseño del plan de seguimiento farmacoterapéutico resaltando prospectivamente las posibles intervenciones

### 2

#### OBJETIVO

Formación del paciente en el fármaco, sus posibles interacciones y efectos adversos para conseguir una rápida actuación y evitar complicaciones

### 3

#### OBJETIVO

Aceptación de la enfermedad y apoyo emocional

### RESOLUCIÓN CMO

Durante la visita de inicio se le explica al paciente que desde el servicio de farmacia vamos a comenzar a realizar un seguimiento de su estado de salud que nos permita ofrecer una atención farmacéutica individualizada con el fin de proporcionarle las herramientas y ayuda necesaria y facilitarle el proceso lo máximo posible. A su vez hacemos hincapié en que en el objetivo de la consulta de farmacia está también centrado en aconsejar y guiar para intentar mejorar hábitos de vida que pueden interferir de forma negativa en su salud.

Se hace una entrevista en la que recogemos información sobre su situación actual que posteriormente nos permita estratificar al paciente según el modelo CMO. Se recaba información sobre su historial de salud previo y su historial farmacoterapéutico con el objetivo de conocer el grado de comple-

jidad de nuestro paciente e identificar sus necesidades.

Se trata de una paciente que lleva años de enfermedad asintomática y que el conocimiento de progresión de la enfermedad le está provocando trastornos depresivos. Presento mala tolerancia al ciclo anterior teniendo incluso que ingresar en el hospital, por todo esto tiene bastante temor a la enfermedad y su tratamiento. En la actualidad vive con su hija y es independiente para las actividades de la vida diaria pero desde que inicio la quimioterapia se siente dependiente e incomprendida. Por todo ello, se realiza la estratificación. En la actualidad se está desarrollando un modelo específico para pacientes oncohematológicos pero la estratificación fue realizada según el modelo de selección y atención farmacéutica al paciente crónico; paciente con enfermedad avanzada, necesidad de vigilancia cercana de los síntomas, medicación e intensa ne-

# CASO CLÍNICO

## APLICACIÓN DEL MODELO CMO EN PACIENTE CON LLC

cesidad de educar al paciente para la autogestión, posibles problemas de adherencia/depresión. En definitiva, se trata de un paciente con elevado riesgo global: variables relacionadas con la medicación, relacionadas con el ámbito sociosanitario, y de utilización de servicios sanitarios, estratificándolo en nivel de prioridad 1.

Una vez estratificado, comenzamos a motivar a nuestro paciente, siendo nuestro objetivo conocer cuáles son las percepciones el paciente sobre su situación, y nos encontramos a una paciente que continua muy atemorizada sobre su situación. Es una gran desconocedora de la enfermedad y prefiere no saber mucho ya que al no entender la patología le ocasiona ansiedad. Al tratarse de una paciente de 73 años y activa nos centramos en motivarla para que se interese por su enfermedad y le pierda el miedo, insistiendo en la importancia de la autogestión que le permita liberarse de esa sensación de dependencia con sus hijas y la ayude a sentirse realizada. Se resaltan las ventajas del comienzo con tratamiento oral frente a intravenoso. Además se le recomienda la visita a webs como [patientslikeme.com](http://patientslikeme.com) y [personasque.com](http://personasque.com), ya que se trata de una paciente con conocimientos en informática. Se le facilita la información por escrito y teléfono.

Se explica entonces, de manera sencilla, la finalidad del tratamiento y la posibilidad de presentar interacciones con otros fármacos. Insistiendo en la importancia de comunicar cualquier fármaco, suplementos o plantas

### CAPACIDAD



Estratificación según el modelo de crónicos general Nivel básico

### MOTIVACIÓN



Implicación del paciente en el manejo de su tratamiento, con formación sencilla y adaptada a sus conocimientos

### OPORTUNIDAD



Facilitar materiales educativos para el paciente a través de webs y artículos publicados para pacientes, aportando una visión general a través de materiales cortos y fáciles de leer

# CASO CLÍNICO

## APLICACIÓN DEL MODELO CMO EN PACIENTE CON LLC

medicinales que quiera empezar a tomar. Hacemos un repaso común del resto de su medicación domiciliaria, en el momento de la visita la paciente está en tratamiento hipocolesteremiante. Aprovechamos para hacer en común un repaso de su dieta habitual y recomendamos alimentos exentos de sal y grasa animándola también a retomar sus hábitos de senderismo ya que este mejorará su estado de ánimo y disminuirá astenia asociado a los tratamientos de quimioterapia que reciba.

Comprobamos que no existen interacciones con el fármaco nuevo que va a iniciar y se lo hacemos saber. Le comentamos que debe evitar tomar ibrutinib con zumo de pomelo ya que los niveles de fármaco podrían incrementarse y dar lugar a toxicidades.

La paciente vuelve a hacer hincapié en su temor debido al fracaso del tratamiento previo, por lo que reforzamos el conocimiento del fármaco explicándole el objetivo de la terapia que va empezar a realizar y el riesgo que supone la bajada de defensas y como es el manejo de las complicaciones, en caso de presentar una infección o una bajada de plaquetas, fundamentalmente para que sea capaz de identificar los signos de alarma y

que hacer en caso de presentarlas, resolviendo sus dudas sobre las posibles infecciones y cuando realizar profilaxis.

A través de UpToDate imprimimos y enviamos por correo materiales educativos para el paciente, "Conceptos básicos", escritos en lenguaje sencillo, con un nivel de lectura adecuado a su nivel cultural, y que responden a las cuatro o cinco preguntas clave que el paciente presenta sobre su situación.

En consenso con la paciente nos marcamos como objetivos incrementar sus salidas al exterior y paseos, evitar los alimentos ricos en grasas y sales, y pesarse con frecuencia sobretodo en épocas de pérdida de apetito prolongadas.

En la tercera visita que coincide con su alta hospitalaria tras ingreso por infección se refuerza todos los temas tratados en la primera visita reforzando información sobre las complicaciones de la bajada de defensas e incidiendo que estos pueden ser controlados con un ajuste de dosis adecuado. Se le facilita toda la información hablada por escrito. La paciente continúa con el tratamiento sin presentar toxicidad relevante ni progresión de la enfermedad.

# TEMA 8. ASMA

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

- 1.1 Definición
- 1.2 Mecanismos fisiopatológicos
- 1.3 Diagnóstico
- 1.4 Clasificación de los tipos de asma en el adulto

### 2. TRATAMIENTO

- 2.1 Objetivo
- 2.2 Tratamiento actual

### 3. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** López-Santamaría Donoso, Julia <sup>1</sup>; Donoso Rengifo, M<sup>a</sup> Concepción <sup>2</sup>;  
Robustillo Cortés, M<sup>a</sup> de las Aguas <sup>3</sup>.

- 1. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
- 2. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen Macarena.
- 3. Farmacéutica Adjunta, Hospital Riotinto. Huelva.

## 1.1 Definición

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas que en individuos susceptibles provoca episodios recurrentes de sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos. Estos episodios se asocian a una obstrucción del flujo aéreo casi siempre reversible, espontáneamente o con medicación. La inflamación de la vía aérea se asocia a una hiperrespuesta bronquial a diversos estímulos<sup>1,2,3,11</sup>.

## 1.2 Mecanismos fisiopatológicos

El motivo fisiológico principal de la exacerbación asmática es el estrechamiento de la vía aérea y la subsiguiente obstrucción del flujo aéreo, que de forma característica es reversible. Se produce por contracción del músculo liso bronquial, edema e hipersecreción de la mucosa<sup>1</sup>. Existen diversos factores que pueden desencadenar una exacerbación como por ejemplo alérgenos, los AINE, el ejercicio, el aire frío o irritantes inespecíficos. La variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, se puede determinar con la medida diaria del flujo espiratorio máximo (PEF) y se conoce como variabilidad. Conforme la enfermedad se hace más persistente y la inflamación progresa, otros factores contribuyen a la limitación del flujo aéreo: el edema de la vía aérea, la hipersecreción de moco y la formación de tapones compuestos por exudados celulares y restos mucosos<sup>3,11</sup>.

## 1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha, como sibilancias, disnea, tos y opresión torácica. Éstos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.). Ninguno de estos síntomas y signos son específicos del asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias<sup>1</sup>.

### 1.3.1 Anamnesis

- Características de las crisis: modo de presentación, duración, intensidad, horas más frecuentes, perenne o estacional, etc.
- Valoración de la gravedad de las crisis: intensidad, asistencia a urgencias, hospitalización, etc.
- Periodos intercrisis: asintomáticos o no, tolerancia al ejercicio, necesidad de medicación ocasional o frecuente, despertares nocturnos, etc.
- Factores precipitantes: infecciones respiratorias, exposición a alérgenos, contaminantes ambientales, fármacos, factores emocionales, alimentos, etc.
- Valorar el conocimiento sobre la enfermedad de los familiares y del propio paciente, de su cronicidad y el manejo de los inhaladores<sup>1</sup>.

### 1.3.2 Pruebas complementarias respiratorias y analíticas

#### ESPIROMETRÍA

Es la prueba diagnóstica de primera elección. Los principales parámetros por determinar son la capacidad vital forzada (FVC) y el FEV1. Los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/ raza de cada paciente. La obstrucción se define como un cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 0,7. Muchos enfermos con asma pueden tener una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo<sup>1,3</sup>.

#### PRUEBAS DE BRONCODILATACIÓN

Para la prueba de broncodilatación, se recomienda administrar 4 inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol, o su equivalente de terbutalina, y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera respuesta positiva (o broncodilatación significativa) un aumento del FEV1  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  ml respecto al valor basal. Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF)  $> 60$  l/min o  $> 20\%$ . La reversibilidad también puede ser identificada por una mejoría del FEV1 o del PEF tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos (40 mg/día de prednisona o equivalente) o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados (1.500- 2.000 mg/día de fluticasona o equivalente). Aunque es característica del asma, la reversibilidad de la obstrucción bronquial

no está presente en todos los pacientes. Una variabilidad del PEF mayor del 20 % resulta diagnóstica de asma<sup>1,3</sup>.

#### PRUEBAS DE BRONCOCONSTICCIÓN

La identificación de una respuesta excesiva a un broncoconstrictor (hiperrespuesta bronquial) puede ser de ayuda en pacientes con sospecha clínica de asma y función pulmonar normal. Se pueden emplear agentes directos (metacolina, histamina), o indirectos (adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica). Estos últimos muestran una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad al efecto de los glucocorticoides. Esta prueba es más útil para excluir que para confirmar el diagnóstico del asma. La prueba de manitol se considera positiva cuando se objetiva una caída del 15 % en el FEV1 respecto al valor basal (PD15) o cuando aparece una disminución incremental del FEV1  $\geq 10\%$  entre dos dosis consecutivas<sup>1,3</sup>.

#### FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FENO)

Mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. Sin embargo, un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma<sup>1</sup>.

#### NIVELES DE EOSINÓFILOS EN SANGRE

El nivel de eosinófilos en sangre se asocia con la gravedad del asma y con la eficacia

de fármacos específicamente utilizados para este tipo de asma. En el ensayo pivotal MENSA se manifiesta que la reducción de la tasa de exacerbaciones es más efectiva cuanto mayor es el número de eosinófilos en sangre. Es por esto, que los pacientes con un recuento de eosinófilos  $\geq 500$  células/ $\mu\text{l}$  son en los que la eficacia resulta netamente superior al resto. Estas consideraciones son también recogidas en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de este fármaco, que considera que se debe utilizar priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave que presenten recuentos de eosinófilos elevados ( $\geq 500$  células/ $\mu\text{l}$ )<sup>4,5,8,9,10</sup>.

## NIVELES DE IgE EN SANGRE

Los pacientes con asma alérgica cursan con elevación de los niveles plasmáticos de IgE. El omalizumab es un fármaco indicado para

este tipo de asma, cuya posología dependerá de los niveles de IgE basal y el peso corporal del paciente. El tratamiento con este fármaco biológico está indicado en pacientes con asma alérgica grave refractaria que cursan con niveles basales de IgE  $\geq 30$  UI/ml<sup>6</sup>.

## 1.4 Clasificación del asma del adulto

### 1.4.1 Gravedad del asma

Se divide en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (tabla 1). Hay que tener en cuenta que la gravedad del asma implica tanto la intensidad del proceso, como la respuesta al tratamiento. La gravedad habitualmente se clasifica en función del tratamiento de mantenimiento necesario para alcanzar el control de los síntomas y las exacerbaciones<sup>3</sup>.

**Tabla 8.1.** Clasificación de la gravedad del asma en adultos antes de recibir tratamiento. (GEMA 4.2., 2017)<sup>3</sup>

	<b>Intermitente</b>	<b>Persistente leve</b>	<b>Persistente moderado</b>	<b>Persistente grave</b>
<b>Síntomas diurnos</b>	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
<b>Medicación de alivio (agonista <math>\beta_2</math> adrenérgico de acción corta)</b>	No (2 veces o menos / semana)	Más de 2 veces a la semana, pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
<b>Síntomas nocturnos</b>	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
<b>Limitación de la actividad</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar (FEV1 o PEF) % teórico</b>	$>80\%$	$>80\%$	$>60\%$ - $<80\%$	$\leq 60\%$
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo;

### 1.4.2 Control del asma

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento. El asma se divide en función del grado de control en: asma bien controlada, asma parcialmente controlada, y asma mal controlada (tabla 2). El grado de control puede no correlacionarse con el número de exacerbaciones. El objetivo tera-

péutico principal del asma es el control de los síntomas, que se puede valorar con el Test de Control del Asma (ACT) y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ). También puede estimarse el control de la enfermedad con la espirometría forzada. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) es capaz de ajustar con mayor precisión control actual del asma, y también aporta datos para valorar el riesgo de exacerbaciones<sup>1</sup>.

**Tabla 8.2** Clasificación del control del asma en adultos. (GEMA 4.2., 2017)<sup>3</sup>.

	<b>BIEN controlada (Todos los siguientes)</b>	<b>PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)</b>	<b>MAL controlada</b>
<b>Síntomas diurnos</b>	Ninguno o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
<b>Limitación de actividades</b>	Ninguna	Cualquiera	
<b>Síntomas nocturnos/ despertares</b>	Ninguna	Cualquiera	
<b>Necesidad medicación de alivio (rescate) (SABA)</b>	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	
<b>Función pulmonar</b> - FEV1 - PEF	>80 % del valor teórico > 80 % del mejor valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del mejor valor personal	
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	≥ 1/año	
			≥ 1 en cualquier semana

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista β2-adrenérgico de acción corta

## 2. TRATAMIENTO

### 2.1 Objetivo

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad<sup>1,3</sup>.

### 2.2 Tratamiento actual<sup>3</sup>

El tratamiento se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Si el paciente no se encuentra bien controlado, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adherencia terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados.

Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente

con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control. Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio o rescate. Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse a diario durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas b2-adrenérgicos de acción larga (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) y anti-IL-5 (mepolizumab y reslizumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso por su menor eficacia. Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida y, entre ellos, se encuentran los agonistas b2-adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (de elección) (tabla 3) y los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio).

**Tabla 8.3.** Dosis equipolentes de los glucocorticoides inhalados. (GEMA 4.2., 2017)<sup>3</sup>

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Betametasona dipropionato	200-500	501-1000	1001-2000
Beclometasona extrafina	100-200	201-400	>400
Budesonida	200-400	401-800	801-1600
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1280
Fluticasona furoato	-	92	184
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1000
Mometasona furoato	100-200	201-400	401-800

Los seis escalones terapéuticos para alcanzar el control del asma son<sup>3</sup>:

### ESCALÓN 1

El primer paso consiste en el uso de SABA inhalados (salbutamol o terbutalina) exclusivamente a demanda, y se reserva para los pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de 2 veces a la semana y de corta duración), sin síntomas nocturnos, y que tienen el asma bien controlada.

### ESCALÓN 2

El tratamiento de elección en este nivel es un GCI (beclometasona, budesónida, fluticasona o mometasona) a dosis bajas y administrados diariamente. Este escalón suele ser el inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo. La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesónida o equivalente. En este nivel también pueden utilizarse como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) o antileucotrienos (montelukast y zafirlukast) aunque en el tratamiento a largo plazo son superiores los GCI.

### ESCALÓN 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis bajas con un LABA (salmeterol o formoterol o vilanterol) inhalados. Los LABA nunca deben utilizarse en monoterapia. Otra opción en este nivel sería aumentar la dosis de GCI hasta dosis medias, pero esto es menos eficaz que añadir un LABA. Alternativamente puede utilizarse un GCI a dosis bajas asociado

a un ARLT, que ha mostrado ser superior a la monoterapia con GCI, y aunque no es tan eficaz como la combinación de GCI y LABA, ofrece una excelente seguridad.

### ESCALÓN 4

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA. Como alternativa, puede utilizarse la combinación de un GCI a dosis medias, con un ARLT, aunque la adición del LABA al GCI es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar.

### ESCALÓN 5

El siguiente paso consiste en aumentar la dosis de GCI hasta una dosis alta (administrada dos veces al día) en combinación con un LABA.

Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, un subgrupo de pacientes mejora con la adición de ARLT o teofilinas de liberación retardada.

En los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de GCI y LABA, se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea. La azitromicina administrada a dosis bajas durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes.

En pacientes con asma grave no controlada eosinofílica, independientemente de la presencia de alergia, pueden utilizarse fárma-

cos biológicos dirigidos frente a la vía de la interleucina-5 (IL-5). En la actualidad, mepolizumab y reslizumab, anticuerpos monoclonales anti-IL-5, están autorizados como tratamiento adicional en pacientes adultos (a partir de 18 años) con asma eosinofílica persistente grave no controlada (asma grave refractaria eosinofílica).

## ESCALÓN 6

En aquellos pacientes cuya asma permanezca mal controlada debe considerarse la adición de glucocorticoides orales (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible).

**Tabla 8.4.** Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto. (GEMA 4.2, 2017)<sup>3</sup>

		Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
<b>TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO</b>	<b>Tratamiento de mantenimiento</b>		<b>GCI a dosis bajas</b>	<b>GCI a dosis bajas + LABA</b>	<b>GCI a dosis medias + LABA</b>	<b>GCI a dosis altas + LABA</b>	<b>GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o ARLT o teofilina</b>
			ARLT	GCI a dosis medias		Si mal control añadir: - Tiotropio y/o - ALRT y/o - Teofilina	Si persiste mal control considerar tratamiento por fenotipos: - Omalizumab: asma alérgica - Mepolizumab o reslizumab: asma eosinofílica de inicio tardío - Azitromicina: asma neutrofílica - Reducción ponderal: asma asociada a obesidad
				GCI a dosis bajas + ARLT	GCI a dosis medias + ARLT	Si persiste mal control considerar: - Termoplastia y/o - Triamcinolona IM o Glucocorticoides VO	
<b>A demanda</b>		SABA	SABA o GCI a dosis bajas + formoterol				

### 3. BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 7ª Edición. Hospital Universitario 12 de Octubre.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343- 73.
3. GEMA 4.2. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso 10/12/2017].
4. Ficha técnica autorizada de Nucala (mepolizumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003860/WC500198037.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf) [Acceso 15/12/2017]
5. EPAR Nucala. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003860/WC500198038.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf) [Acceso 15/12/2017]
6. Ficha técnica autorizada de Xolair (omalizumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf) [Acceso 15/12/2017].
7. Ficha técnica de Palexia. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73239/FT\\_73239.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73239/FT_73239.html.pdf) [Acceso 15/12/2017].
8. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma\\_EPOC.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf) [Acceso 15/12/2017].
9. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chaney P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):651-9.
10. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1198-207.
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Disponible en: <http://ginasthma.org/> [Acceso 10/12/2017].

# CASO CLÍNICO

## MODELO CMO EN PACIENTE TRATADO CON BIOLÓGICO PARA ASMA EOSINOFÍLICA

### ANTECEDENTES

Mujer de 69 años de edad con asma eosinofílica severa mal controlada de años de evolución. Durante los últimos 12 meses, ha tenido continuas crisis asmáticas que han requerido 12 tandas de corticoides orales e intravenosos, e incluso ha precisado dos ingresos hospitalarios por broncoespasmo severo. Actualmente está en tratamiento con beclometasona/formoterol 100/6 mcg 2 inhalaciones cada 12 horas, tiotropio 2,5 mg 2 inhalaciones cada 24 horas, montelukast 10 mg cada 24 horas, teofilina 400 mg cada 12 horas para su patología asmática. Por otra parte, también precisa calcio carbonato 1250mg cada 24 horas, calcifediol 266 mcg cada 15 días, tapentadol 25 mg retard 3 comprimidos cada 24 horas y metamizol

575 mg a demanda por presentar artropatía degenerativa generalizada. Actualmente tiene un recuento de eosinófilos en sangre de 1400 células/ $\mu$ l, presentando una media de 975 células/ $\mu$ l en los últimos 12 meses. Presenta una FEV1 54 % y una IgE normal por lo que no es candidata para recibir tratamiento con omalizumab (indicado para pacientes con asma alérgica con elevación de IgE). Por todo ello, se decide iniciar tratamiento biológico con mepolizumab que ha demostrado su eficacia en paciente con asma eosinofílico severo mal controlado.

La paciente está muy desmotivada por el curso de su enfermedad, ya que le impide realizar tareas cotidianas y prácticamente no puede ayudar a su hija y su yerno a cuidar de su nieto, tanto como le gustaría.

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

La paciente acude al Servicio de Farmacia para recoger e iniciar tratamiento para el asma eosinofílica con mepolizumab. Se le dispensa la nueva medicación, indicando el modo de conservación. Se le explica el modo de preparación de mepolizumab (se diluye con 1,2 ml de agua para inyección) y cómo debe administrarse la medicación vía subcutánea (en muslos, abdomen o brazos) una vez al mes. Se le informa que la mayoría de los efectos adversos son leves y que pueden aparecer infecciones de tipo respiratorias y urinarias.

Al mes de iniciar tratamiento, la paciente acude a recoger el siguiente vial para continuar el tratamiento. Comenta que tras la administración del fármaco, apareció una erupción y enrojecimiento en la zona donde se puso la inyección. Se le comenta que las reacciones locales en el lugar de inyección son normales principalmente al inicio de tratamiento y dentro de las primeras 3 inyecciones, que remitirá conforme se vaya administrando más dosis.

# CASO CLÍNICO

## MODELO CMO EN PACIENTE TRATADO CON BIOLÓGICO PARA ASMA EOSINOFÍLICA

### 1

#### OBJETIVO

Control adecuado de la patología respiratoria y comorbilidades

### 2

#### OBJETIVO

Seguimiento de la adherencia y control de los posibles efectos adversos

### 3

#### OBJETIVO

Refuerzo motivacional para la mejora en los resultados en salud y calidad de vida

### RESOLUCIÓN CMO

La paciente acude para recoger su tratamiento con mepolizumab. Su caso ha sido revisado por la farmacéutica en la Comisión de Biológicos del Servicio de Neumología junto con el neumólogo, y se consideró que cumplía los requisitos necesarios para beneficiarse del tratamiento con el biológico.

Debido a que la paciente tiene una enfermedad crónica mal controlada y comienza tratamiento con un fármaco biológico, se decide incluir en el programa de atención farmacéutica individualizada. Se realiza la estratificación de la paciente según el Modelo de Selección y Atención Farmacéutica a Pacientes Crónicos de la SEFH, obteniendo un nivel de estratificación 2a (riesgo de medicación), debido a que es una paciente polimedicada, con dos enfermedades crónicas y ha requerido dos hospitalizaciones en el último año por su enfermedad.

Se informa a la paciente que el objetivo del nuevo tratamiento es reducir el número de exacerbaciones del asma y así poder reducir la necesidad de corticoides orales. Se le

insiste en la importancia de que siga cumpliendo estrictamente su tratamiento de base y que este nuevo medicamento no va a sustituir nunca al tratamiento inicial, sino que va a complementarlo. Se repasa con la paciente el correcto uso de los inhaladores que tiene prescritos y los fármacos orales que toma, para asegurar que lo está realizando correctamente. Proporcionamos una planilla donde apuntamos todo el tratamiento farmacológico prescrito y para que apunte el día que se administró la última dosis de mepolizumab. Una vez comprobado que realiza correctamente la administración de los inhaladores, se le indica que el nuevo fármaco tiene que administrarlo de forma subcutánea. Para ello, debe disolver el vial con 1,2 ml de agua para inyección, esperar hasta la completa disolución pero sin agitar el vial, y con una jeringa debe administrarse la medicación. Le comentamos que si tuviese dificultad en la preparación y administración del fármaco siempre puede acudir a su Centro de Salud para que se lo administren, no obstante, refiere que su hija es enfermera y que será ella la que le administre el fármaco.

# CASO CLÍNICO

## MODELO CMO EN PACIENTE TRATADO CON BIOLÓGICO PARA ASMA EOSINOFÍLICA

También se le proporciona información escrita y visual de cómo administrar la medicación para que puedan consultarlo tanto ella como su hija.

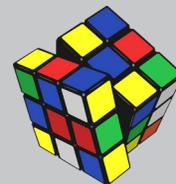
Le informamos de los efectos secundarios más comunes del fármaco como son las infecciones respiratorias o urinarias, cefalea, nasofaringitis, reacciones de hipersensibilidad, eczema, dolor de espalda, y reacciones locales debido a la administración subcutánea, sobre todo en las primeras administraciones, para que sepa reconocerlos y no se alarme cuando aparezcan.

Le informamos que mepolizumab es un fármaco que no tiene interacciones medicamentosas conocidas y que no tiene problema en tomar otros tipos de analgésicos distintos a los que toma ahora para su artropatía. Insistimos en la importancia de que informe a su médico si tiene un proceso infeccioso antes de administrar la dosis de mepolizumab, e igualmente debe informar de que está en tratamiento con este fármaco cuando requiera vacunación<sup>4,5</sup>.

También se le indica que uno de los fármacos que tiene prescrito para el dolor generado por la artropatía degenerativa, el tapentadol, no es el más idóneo para ella por su patología asmática ya que este fármaco puede producir disnea o depresión respiratoria<sup>7</sup>, dejamos reflejada dicha recomendación en la historia clínica digital de la paciente para que su reumatólogo lo valore.

La paciente tiene tratamiento combinado con teofilina y formoterol, el uso combinado de estos dos fármacos puede potenciar el efecto hipokalemizante de los agonistas beta,

### CAPACIDAD



Estratificación del paciente y coordinación con el equipo asistencial.

### MOTIVACIÓN



Formación en administración, manejo del fármaco y educación en la adherencia.

### OPORTUNIDAD



Aumento de la comunicación con los miembros del equipo multidisciplinar a través de la comisión de Biológicos, mejorando las vías y fomentando el trabajo en equipo.

# CASO CLÍNICO

## MODELO CMO EN PACIENTE TRATADO CON BIOLÓGICO PARA ASMA EOSINOFÍLICA

con posibilidad de aparición de taquicardias y otras disarritmias. Como consideramos que la paciente necesita el tratamiento, le recomendamos que continúe tomándolo como venía realizando y que su médico de familia le controle los niveles de potasio en sangre.

Se le proporciona el teléfono y correo electrónico del Servicio de Farmacia por si tuviese cualquier tipo de duda con su tratamiento. Por último, recomendamos a la paciente la App MI ASMA. Es una aplicación gratuita que facilita información, servicios y apoyo a los pacientes asmáticos o a sus familiares. Ofrece útiles consejos y herramientas específicas de seguimiento y gestión de los síntomas del asma.

A través de la entrevista motivacional, apoyamos al paciente para que con el inicio del nuevo fármaco y el correcto uso del resto de su medicación habitual alcance un mejor control de su enfermedad principal y de sus comorbilidades pudiendo incrementar su

calidad de vida al poder realizar tareas cotidianas sin tanto esfuerzo. Por supuesto, una correcta adherencia al tratamiento es imprescindible para evitar que se produzcan exacerbaciones de su enfermedad.

Al mes de estar en la consulta, la paciente vuelve al Servicio de Farmacia a recoger su medicación y comenta que el reumatólogo le ha cambiado el tratamiento con tapentadol por paracetamol/tramadol y que refiere estar un poco mejor, le ha mejorado el FEV1, de 54% ha pasado a 62% en la última prueba y no ha presentado ninguna exacerbación de la enfermedad ni ha requerido tratamiento con corticoides orales, por lo que está más animada. También comenta que le salió una reacción local, como le habíamos comentado, tras la administración y que le tardó varios días en desaparecer. Se le comenta que las reacciones locales en el lugar de inyección son comunes sobre todo en las 3 primeras inyecciones y que irán remitiendo.

# TEMA 9. ANEMIA

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN A LA ANEMIA

### 2. ANEMIA EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

2.1 Introducción, etiología y epidemiología

2.2 Diagnóstico de la anemia en ERC

2.3 Tratamiento de la anemia asociada a ERC

2.3.1 Ferroterapia Oral e iv

2.3.2 Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis

### 3. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Martínez Turrión, Javier<sup>1</sup>; García-Avello Fernández-Cueto, Adela<sup>1</sup>; Cantillana Suárez, María de Gracia<sup>2</sup>

1. Residentes de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

2. Residente de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen de Valme.

# 1. INTRODUCCIÓN A LA ANEMIA

A nivel conceptual la anemia se define como la reducción del número de eritrocitos en el torrente plasmático, sin embargo, dado que medir este parámetro es complicado y costoso, se prefiere definir la anemia en función de la concentración de hemoglobina en sangre. Por tanto, hablamos de anemia cuando

nos encontramos con una disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre superior a dos desviaciones estándar de los parámetros habituales en la población general. Los valores habituales de la serie roja se representan en la siguiente tabla:

**Tabla 9.1.** Valores habituales de la serie roja.

Parámetro, unidad	Hombres	Mujeres
Hemoglobina, g/dL	15,7 (14,0 - 17,5)	13,8 (12,3 - 15,3)
Hematocrito, porcentaje	46 (42 - 50)	40 (36 - 45)
Recuento de eritrocitos, millones/microL	5,2 (4,5 - 5,9)	4,6 (4,1 - 5,1)
Recuento de reticulocitos, células/microL	20.000 - 110.000	20.000 - 110.000
Porcentaje de reticulocitos	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,5
Volumen Corpuscular Medio (VCM), fentolitros (fL)	88 (80 - 96)	88 (80 - 96)
Hemoglobina Corpuscular Media (HCM), pg/RBC	30 (28 - 33)	30 (28 - 33)
Amplitud de Distribución Eritrocitaria, porcentaje	13 (12 - 15)	13 (12 - 15)

*\*Adaptado de: Williams' Hematology, 7th ed, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2006, p. 12*

De acuerdo con estos datos la anemia aparece cuando nos encontramos con valores de Hb inferiores a 12 g/dL en mujeres y de 13 g/dL en hombres<sup>1</sup>. La principal sintomatología de la anemia se caracteriza por cansancio, mareos y palidez de las mucosas, cara, uñas y pliegues palmares.

La Hb es el constituyente principal de los eritrocitos o hematíes. En cada molécula de Hb está presente un átomo de hierro (Fe) en estado ferroso, al cual se unen cuatro moléculas de oxígeno. Su función principal es transportar el oxígeno desde los pulmones

a los distintos tejidos y órganos. También recoge el dióxido de carbono, producto de desecho del metabolismo, y lo transporta hacia los pulmones para ser eliminado del organismo<sup>1</sup>.

En el adulto, los eritrocitos se generan en la médula ósea de los huesos planos (vértebras, pelvis, esternón y costillas). Este proceso está regulado por varias citoquinas y mediadores siendo el más importante el factor eritropoyético (EPO), que es secretado en el riñón en respuesta a la demanda tisular de oxígeno. Este factor estimula el desarrollo y

diferenciación de los progenitores hematopoyéticos hasta los eritrocitos maduros, este proceso requiere de un elevado aporte de ácido fólico, vitamina B12 y Fe. Los reticulocitos son los precursores inmediatos de los eritrocitos, y son excretados a sangre por la médula ósea, donde persisten durante aproximadamente 24 horas y finalizan su maduración. El nivel de reticulocitos en sangre nos informa sobre la capacidad hematopoyética de la médula ósea<sup>2</sup>. El eritrocito maduro tiene una vida media aproximada de 120 días, tras los cuales es eliminado por el bazo.

Las anemias se pueden clasificar en función de su etiología o de las características morfológicas de los eritrocitos. La clasificación morfológica de las anemias se basa en los trabajos de Maxwell Wintrobe en los años 80, que diferenciaba las anemias en microcítica, normocítica o macrocítica en función del VCM y en hipocrómicas, normocrómicas o hiperocrómicas en función de la HCM<sup>3</sup>.

Dentro de la primera clasificación distinguimos entre anemias arregenerativas o

regenerativas, las primeras son debidas a un déficit en la síntesis de eritrocitos, ya sea por falta de factores eritropoyéticos o a una alteración de los progenitores hematopoyéticos y se caracterizan por una disminución en el recuento de reticulocitos. Las anemias regenerativas pueden ser debidas a una hemorragia activa o a la lisis de los eritrocitos (anemias hemolíticas). Asimismo, las anemias hemolíticas se clasifican en corpusculares o extracorpúsculares en función de si la causa de la lisis se encuentra dentro de eritrocito (déficits enzimáticos o de la Hb) o fuera (reacciones antigénicas o tóxicas).

A nivel etiológico la anemia puede deberse a una patología hematológica de base, pero en muchos casos se trata de una manifestación secundaria a otra patología (como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, colitis ulcerosa o la artritis reumatoide, entre otras). Por tanto, además de tratar la anemia, es fundamental identificar la causa de la que proviene para corregirla en la medida de lo posible<sup>2</sup>.

## 2. ANEMIA EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### 2.1 Etiología y epidemiología:

La principal causa de anemia en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja. Sin embargo, en los últimos años se han reconocido otros factores que contribuyen a la misma, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea, una disminución de la disponibilidad de Fe para la eritropoyesis, una menor vida media de los hematíes, o déficits vitamínicos (vitamina B12 o ácido fólico), entre otros. La anemia se relaciona con un aumento del número de hospitalizaciones y de la mortalidad de los pacientes renales<sup>4</sup>.

El riesgo de padecer anemia aumenta conforme la función renal empeora. Así, para pacientes con un Índice de Filtrado Glomerular (IFG) > 60 mL/min (lo que equivaldría a una ERC grado I-II) la prevalencia de anemia es del 1%, mientras que aumenta a un 9% en pacientes con IFG entre 30-60 mL/min (ERC grado III). Para pacientes con un IFG entre 15-30 mL/min (ERC grado IV) la prevalencia de anemia se sitúa entre el 33% al 67%<sup>5</sup>.

### 2.2 Diagnóstico de la anemia en ERC:

La anemia asociada a ERC es habitualmente normocítica y normocrómica. Todos los pacientes con diagnóstico de patología renal deben someterse a una evaluación hematológica inicial. Dicha evaluación deberá incluir un hemograma completo, con hemoglobina en sangre, hematocrito, re-

cuento de eritrocitos y reticulocitos, VCM y HCM. Además, en estos pacientes debe evaluarse el estado del metabolismo del Fe, incluyendo sideremia, ferritina sérica, índice de saturación de la transferrina (IST), niveles plasmáticos de Vitamina B12 y ácido fólico.

Tras ello se debe monitorizar periódicamente los niveles de Hb sérica de estos pacientes. Las guías KDIGO<sup>6</sup> (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomiendan realizar controles con la siguiente frecuencia:

- PACIENTES CON ERC SIN ANEMIA:
  - Anualmente para pacientes con ERC grado III
  - Dos veces al año en pacientes con ERC grado IV-V sin diálisis
  - Cada 3 meses en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- PACIENTES CON ANEMIA SIN TRATAMIENTO CON AGENTES ESTIMULADORES DE LA ERITROPOYESIS (AEE):
  - Cada 3 meses en pacientes con ERC grado III-V sin diálisis.
  - Mensualmente para pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Además, todos los pacientes que presentaran déficit de Fe en la evaluación inicial deben someterse a controles del metabolismo del Fe con la misma periodicidad que la Hb. Por último, todos los pacientes con ERC deben realizar controles de su función hematológica cuando presenten síntomas de anemia o cuando esté indicado clínicamente.

## 2.3 Tratamiento de la anemia asociada a ERC:

Los valores de Hb indicados anteriormente sirven para establecer el diagnóstico de anemia, pero no para indicar el inicio del tratamiento. La sociedad Española de Nefrología recomienda tratar la anemia cuando la cifra de Hb sea  $< 11\text{g/dL}$  en mujeres premenopáusicas o cuando sea  $< 12\text{g/dL}$  en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas<sup>7</sup>.

El tratamiento de la anemia asociada a la ERC se basa en la terapia con Fe y AEE. Como norma general, en el paciente adulto con ERC deben buscarse objetivos de Hb entre 10 y 12 g/dL con los AEE, valorando síntomas y comorbilidades. No está indicada la corrección total de la anemia, especialmente durante el tratamiento con AEE, por no asociarse a una mejoría del pronóstico y sí a un aumento del riesgo de efectos adversos<sup>8</sup>.

### 2.3.1 FERROTHERAPIA ORAL E IV:

El tratamiento con Fe está indicado si existe un déficit absoluto de Fe (ferritina  $< 100\text{ ng/mL}$  ó IST  $< 20\%$ ) o si se desea un aumento de la concentración de Hb sin iniciar AEE y el IST es  $< 25\%$  y ferritina  $< 200\text{ ng/mL}$ . También en pacientes con ERC que reciben tratamiento con AEE si se desea un aumento de los niveles de Hb o reducir la dosis de AEE si el IST  $< 30\%$  y ferritina  $< 300\text{ ng/mL}$ . Los suplementos de Fe se pueden administrar vía oral o vía intravenosa (iv).

Los niveles objetivos son una ferritina 200-500 ng/mL y un IST aproximadamente del 30%. Durante el tratamiento con Fe, no debe superarse el límite de IST de 30% y una ferritina de 500 ng/mL. La determinación de los parámetros férricos tras una dosis de Fe iv

debe ser de al menos 15 días después de la última dosis de Fe iv para ser fiable.

### Hierro vía oral:

En pacientes con ERC que no estén sometidos a diálisis el tratamiento con Fe oral se considera el primer escalón terapéutico. La dosis prescrita en un paciente adulto será de alrededor de 200 mg/día de Fe elemental repartido en 2-3 dosis (preferentemente sales ferrosas por su mejor absorción), preferentemente en ayunas.

En el mercado se dispone de diversos preparados de Fe para administración oral, tanto solo como asociado a otras sustancias. Las sales ferrosas, al ser más solubles, se absorben mejor que las férricas, y entre ellas, el sulfato ferroso es considerada la sal de elección dada su buena solubilidad y bajo precio, aunque otras sales ferrosas (gluconato, fumarato) son igualmente eficaces.

Sin embargo, la administración de Fe oral presenta importantes limitaciones, siendo la más importante su baja absorción a nivel intestinal, que oscila entre un 2-13% cuando se consume con comida y entre un 5-28% administrado en ayunas. La baja absorción del Fe hace que la fracción no absorbida e ionizada en el tubo digestivo ocasione reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea). La intolerancia gastrointestinal disminuye el cumplimiento y favorece el abandono del tratamiento<sup>9</sup>.

Recientemente "The Lancet Hematology" ha publicado dos estudios en los que se ha evaluado el grado de absorción de Fe con suplementos administrados en una sola dosis en días alternos frente a la administración de dos dosis todos los días. Los datos

de estos estudios señalan que la absorción de Fe mejora cuando se administra en dosis única por la mañana en días alternos y que este régimen, por su simplicidad, también mejoró el cumplimiento terapéutico de los pacientes<sup>9</sup>.

#### Hierro vía iv:

En pacientes con ERC que no estén sometidos a diálisis la administración de Fe iv está indicada en caso de que no se alcancen los objetivos de parámetros férricos con la ferroterapia oral durante 3 meses o cuando exista intolerancia y/o malabsorción de Fe oral. Así como en pacientes con anemia severa y ferropenia en los que se requiere una respuesta rápida de la Hb<sup>6</sup>.

El Fe iv consigue una corrección de los niveles plasmáticos mucho más rápida que el oral. Se estima que por cada 150-200 mg de Fe administrado se produce un aumento de Hb de 1 g/dl, manifestándose el efecto eritropoyético desde el séptimo día. Sin embargo, dada la incidencia de reacciones de hipersensibilidad durante la administración iv de Fe se recomienda que esta se lleve a cabo en lugares con acceso a medidas de tratamiento de emergencia para las reacciones de hipersensibilidad (como es el caso de los Hospitales de Día). Se recomienda monitorizar al paciente hasta pasados 30 minutos de la administración de Fe.

Como se ha señalado anteriormente los principales efectos adversos del Fe iv son las reacciones de hipersensibilidad, que tienen una incidencia aproximada de 0,25 episodios por cada 100 sujetos<sup>3</sup>.

Actualmente existen dos preparados de Fe iv comercializados en el mercado:

- Hierro sacarosa: dosis de Fe de 100-200 mg por sesión con un máximo de 600 mg

por semana, diluido en 100-250 ml de suero fisiológico.

- Hierro Carboximaltosa: permite alcanzar niveles de Fe más elevados, de tal manera que se pueden administrar 1.000 mg en dosis única semanal, sin superar los 15 mg de Fe por Kg de peso corporal, diluido en 100-250 ml de suero fisiológico.

Por tanto, el tipo de preparado que vayamos a utilizar dependerá del déficit de Fe que tenga nuestro paciente, calculado a través de la fórmula de Ganzoni:

$$\text{Déficit de hierro (mg)} = \text{peso (Kg)} \times [\text{Hb deseada (g/dL)} - \text{Hb actual (g/dL)}] \times 2,4 + 500$$

En general, para un déficit mayor o igual a 500 mg se prefiere utilizar el Fe carboximaltosa. También se utilizará en casos de necesidad de un aporte rápido del Fe endovenosos (por sangrado activo, previo a cirugía, etc.), dificultades en el acceso venoso o situaciones de fragilidad clínica.

#### 2.3.2 AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS:

Si tras descartar y/o corregir otras causas de anemia, el paciente presenta unos parámetros férricos adecuados y la Hb es  $\leq$  10 g/dl, se remitirá al paciente a Nefrología para valorar tratamiento con AEE. Alternativamente, se puede remitir a Nefrología a pacientes activos y/o con anemia sintomática si la Hb está entre 10-11 g/dL<sup>4</sup>.

Los AEE presentan la ventaja de mejorar los síntomas de la anemia y la calidad de vida de los pacientes sin tener que recurrir a las transfusiones<sup>5</sup>. Sin embargo, se debe tener en cuenta los riesgos de este tratamiento, principalmente los del tipo cardiovascular (accidentes vasculares, hipertensión o

trombosis) y oncológicos (progresión de tumores).

Aunque el objetivo de Hb con el tratamiento con AEE es conseguir unos niveles de 10-12 g/dL, se podrá individualizar para cada paciente en función de su edad, actividad y comorbilidades asociadas.

Actualmente existen comercializados múltiples derivados de la eritropoyetina (Epoetina alfa, beta, zeta, darbepoetina, etc), para su administración tanto subcutánea como intravenosa y, según un metaanálisis en red publicado por la biblioteca Cochrane<sup>10</sup>, dado que no existe evidencia para recomendar una epoetina por encima de las demás se consideran equivalentes terapéuticos.

En cuanto a la dosificación, las guías KDIGO recomiendan individualizar la pauta en función de la Hb del paciente, el peso corporal y las características clínicas<sup>6</sup>. Las dosis iniciales se suelen pautar en función del peso corporal (Epoetina alfa y beta: 20-50 UI/Kg a la semana) y, posteriormente, se ajustan para conseguir un incremento de 1 a 2 g/dL de Hb al mes hasta llegar a los valores objetivo (normalmente 11,5-12 g/dL).

Se debe monitorizar los valores de Hb del paciente una vez al mes en la fase de ajuste inicial y cada 3 meses durante la fase de mantenimiento. Los ajustes de dosis se deben llevar a cabo a partir de la 4<sup>o</sup> semana de tratamiento y nunca con intervalos menores a 2 semanas entre uno y otro (ya que es el tiempo mínimo que tarda en manifestarse el cambio en la Hb). Para favorecer la comodidad del paciente se prefiere aumentar el intervalo posológico a disminuir la dosis en pacientes con buena respuesta al tratamiento<sup>6</sup>.

La falta de respuesta al tratamiento puede deberse a una infradosificación según peso corporal, una inadecuada técnica de administración o a una falta de respuesta a los AEE. En este último caso se debe aumentar la dosis hasta alcanzar la respuesta. En tratamiento de mantenimiento se considera falta de respuesta si se requieren 2 aumentos de la dosis por encima del 50% de la dosis previa para mantener los niveles de Hb. En ningún caso se recomienda un aumento de la dosis por encima del doble de la recomendada según peso o de la dosis de mantenimiento inicial<sup>6</sup>.

### 3. BIBLIOGRAFÍA

1. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? [Internet]. Vol. 107, Blood. American Society of Hematology; 2006 [citado 23 de enero de 2018]. p. 1747-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16189263>
2. Stanley L Schrier. Approach to the adult patient with anemia - UpToDate [Internet]. Uptodate. 2016 [citado 23 de enero de 2018]. Disponible en: [https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/approach-to-the-adult-patient-with-anemia?search=anemia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/approach-to-the-adult-patient-with-anemia?search=anemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? [Internet]. Vol. 38, International Journal of Laboratory Hematology. 2016 [citado 23 de enero de 2018]. p. 123-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195903>
4. Collins AJ, Ma JZ, Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. Semin Nephrol [Internet]. julio de 2000 [citado 5 de enero de 2018];20(4):345-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928336>
5. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med [Internet]. 24 de junio de 2002 [citado 5 de enero de 2018];162(12):1401-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076240>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl [Internet]. 2012 [citado 5 de enero de 2018];2(4):279-335. Disponible en: <http://www.kidney-international.org>
7. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. Nefrología [Internet]. Noviembre de 2017 [citado 5 de enero de 2018]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699517301881>
8. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. N Engl J Med [Internet]. 16 de noviembre de 2006 [citado 5 de enero de 2018];355(20):2085-98. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa065485>
9. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: Two open-label, randomised controlled trials. The Lancet Haematology [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 8 de enero de 2018];e524-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29032957>
10. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 8 de diciembre de 2014 [citado 8 de enero de 2018];(12):CD010590. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25486075>

# CASO CLÍNICO

## MANEJO DE LA ANEMIA EN UN PACIENTE RENAL CRÓNICO

### ANTECEDENTES

Paciente de 57 años con diagnóstico de ERC grado III (IFG: 53 mL/min) secundaria a diabetes mellitus mal controlada y anemización progresiva, alcanzando niveles de Hb de 9,2 g/dL con ferritina= 158 ng/dL e IST = 23%.

El paciente inicia tratamiento con Fe oral + ácido fólico + vitamina B12 con un ligero aumento de los valores de Hb, por lo que se decide iniciar tratamiento de segunda línea con AEE (Epoetina beta)

El paciente acude a la Consulta de Atención Farmacéutica (CAF) a iniciar tratamiento,

manifestando que padece fobia a las agujas y que el tratamiento se lo administrará su pareja, que no está presente por motivos laborales.

### TRATAMIENTO INICIAL:

- Enalapril 20 mg c/24h
- Metformina 850 mg c/12h
- Sitagliptina 100 mg c/24h
- Paroxetina 20 mg c/24h
- Fe Sulfato 80 mg c/12h
- Ác. Fólico 5 mg c/12h
- Epoetina beta 4.000 UI /semana

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

En la En la visita de inicio se le proporciona información oral y escrita de la medicación, conservación y forma de administración. Adicionalmente se le pregunta sobre medicación concomitante, se comprueban interacciones (no existe ninguna) y se procede a dispensar un envase con 6 jeringas.

A las 5 semanas el paciente acude de nuevo a recoger medicación tras la consulta con su nefrólogo en la que, tras comprobar que la Hb apenas ha aumentado, decide incrementar la dosis a 6.000 UI a la semana. En la CAF se le dispensa tratamiento para 6 semanas.

Tras el aumento de dosis se consigue una discreta mejoría, alcanzando un nivel máximo de 10,5 g/dL. Tras valorar riesgo-beneficio se decide no incrementar más la dosis de epoetina y, si los niveles de Hb vuelven a caer, valorar la necesidad de transfusiones sanguíneas.

# CASO CLÍNICO

## MANEJO DE LA ANEMIA EN UN PACIENTE RENAL CRÓNICO

### 1

#### OBJETIVO

Alcanzar niveles de Hemoglobina de 12 g/dL en 6 meses

### 2

#### OBJETIVO

Administración correcta de la medicación

### 3

#### OBJETIVO

Reforzar la motivación para intentar la autoadministración de la medicación

### RESOLUCIÓN CMO

Dado que el paciente presenta varias comorbilidades y toma bastante medicación, se decide programar una cita para consulta de atención farmacéutica individualizada. En dicha consulta, se realiza la estratificación de la paciente según el Modelo de selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Se obtiene una puntuación de 20 puntos, lo que corresponde al nivel 1 (Riesgo Global)<sup>7</sup>. Por tanto, se decide llevar a cabo las siguientes acciones:

- Validación del tratamiento y conciliación con el tratamiento domiciliario, con optimización de este último.
- Entrevista motivacional con el paciente a fin de para conocer las discrepancias internas del paciente y reforzar sus fortalezas, así como para conocer las creencias del paciente respecto a la medicación con el fin de identificar posibles causas de falta de adherencia y acordar soluciones.

En primer lugar y tras revisar el tratamiento domiciliario, se consensúa con el paciente y con su médico modificar la pauta de Fe oral a 105 mg c/48h con el fin de optimizar todo lo posible la ferroterapia. Para facilitar la adherencia terapéutica y aprovechando que es un paciente relativamente joven y polimedcado se le propone el uso de la aplicación “Recuerdamed” para su teléfono móvil. Esta aplicación facilita al paciente la creación de un listado completo de los medicamentos que está tomando y, mediante un sistema de alarmas, avisa al paciente de la toma de la medicación.

Los regímenes de medicación muy complejos y la polifarmacia como en el caso de este paciente llevan a una mala adherencia al tratamiento médico, que a su vez puede provocar una falta de respuesta al mismo y una prescripción en cascada de medicamentos<sup>8</sup>. El uso de estas aplicaciones, como la que se le ha recomendado, puede facilitar el cumplimiento del mismo.

Tras ello y en el contexto de la entrevista motivacional, se procede a explicar al paciente

# CASO CLÍNICO

## MANEJO DE LA ANEMIA EN UN PACIENTE RENAL CRÓNICO

los objetivos farmacoterapéuticos que buscamos con el tratamiento. El objetivo principal es alcanzar un nivel de Hb adecuado (que fijamos en 12 g/dl para dentro de 6 meses), para poder mejorar su calidad de vida. Se intenta orientar la entrevista desde un punto asertivo, para conocer los temores del paciente y hasta qué punto la anemia condiciona su vida diaria.

Durante la entrevista motivacional se intenta identificar las discrepancias internas del paciente ya que comenta que uno de los principales problemas con respecto al tratamiento es su fobia a las agujas, por lo que las inyecciones subcutáneas se las administrará su mujer. Dado que ni el paciente ni su mujer han administrado fármacos por vía subcutánea se decide marcar otro objetivo, conseguir la correcta administración de la medicación. Para ello se procede a explicar con detalle la técnica de administración subcutánea y, como complemento, se le recuerda que tanto su mujer como él vean un vídeo online en el que se realiza una demostración de administración subcutánea. Por último, se dispensa el nuevo tratamiento y se insiste en la importancia de comunicar cualquier fármaco, suplementos o plantas medicinales que quiera empezar a tomar. También se le proporciona el teléfono para cualquier consulta.

Tres semanas después el paciente llama a la consulta ya que, en la última administración (el día anterior), observaron sangre en el punto de inyección y hoy presenta un hematoma. Como el paciente tiene consulta

### CAPACIDAD



Nivel de estratificación:  
1 (Riesgo global)<sup>7</sup>

### MOTIVACIÓN



Identificar discrepancias internas: fobia a las agujas.  
Definir objetivos farmacoterapéuticos uno a uno

### OPORTUNIDAD



Utilizar vídeos para explicar la técnica de inyección.  
Grabar una administración por parte del familiar para corregir los errores que se identifiquen

# CASO CLÍNICO

## MANEJO DE LA ANEMIA EN UN PACIENTE RENAL CRÓNICO

la semana siguiente se le recomienda que acuda acompañado de su mujer y que, si le parece bien, graben en video la siguiente administración a fin de detectar posibles errores en la técnica.

En la visita siguiente, tras visionar el vídeo con el paciente y su mujer, se detecta que el ángulo de la aguja no era el adecuado y, además, que no se estaba cogiendo el pliegue cutáneo correctamente. Se les recuerda a ambos el procedimiento de administración subcutánea y se les anima a ver el vídeo explicativo de nuevo antes de la siguiente administración. Por último, se procede a dispensar la medicación hasta la próxima cita en consulta.

En la siguiente visita el paciente comenta que no ha vuelto a tener problemas con la administración y que, desde la última consulta, apenas nota molestias en la administración. Dado que se ha conseguido el primer objetivo farmacoterapéutico se le

propone al paciente un nuevo objetivo: ir más allá e intentar administrarse él mismo la medicación. El paciente confiesa que aún no se siente seguro pero que más adelante lo intentará.

Tras 3 meses de tratamiento el paciente presenta un valor de Hb de 11,5 g/dL, por lo que se consensúa con su nefrólogo cambiar la pauta de administración a 6.000 UI cada 10 días con el fin de disminuir el número de administraciones. El paciente aprovecha este cambio para empezar a autoadministrarse algunas dosis. Tras 6 meses de tratamiento se consiguen unos niveles en torno a 12 g/dL, por lo que se ha alcanzado el objetivo terapéutico marcado inicialmente y se decide continuar con la misma posología. Para las siguientes visitas a la consulta, mediante la entrevista motivacional, el objetivo será mantener un alto nivel de activación del paciente para que se siga implicando en su tratamiento.

# TEMA 10. VIRUS DE LA HEPATITIS C

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

3. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** García-Avello Fernández-Cueto, Adela<sup>1</sup>; Martínez Turrión, Javier<sup>1</sup>;  
Cantudo Cuenca, Rosa<sup>2</sup>.

1. Residente Farmacia Hospitalaria Hospital Universitario Virgen del Rocío.

2. Farmacéutica Adjunta Hospital San Agustín. Linares.

## 1. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad crónica del hígado en todo el mundo<sup>1</sup>. El impacto a largo plazo de la infección por VHC es altamente variable, desde cambios mínimos histológicos a hepatocarcinoma o cirrosis. Entre un 50 y un 85% de los pacientes con infección aguda evolucionan a crónica. De éstos entre un 20% y un 40% desarrollan cirrosis o hepatocarcinoma en un periodo medio de entre 20-30 años<sup>2</sup>.

Se estima que en el mundo hay 180 millones de pacientes infectados por VHC, pero existe un porcentaje enorme de afectados que desconocen que padecen la enfermedad.<sup>3</sup>

Desde el año 2015 las opciones terapéuticas del VHC han cambiado enormemente con la introducción de antivirales de acción directa (AAD) que proporcionan tasas de curación generalmente superiores al 90% (respuesta viral sostenida (RVS), es decir, viremia indetectable 12 semanas (RVS12)

después de haber finalizado el tratamiento). Presentan además excelente tolerabilidad y duración habitualmente comprendida entre 8 y 12 semanas de tratamiento<sup>4</sup>. Esto ha supuesto un avance extraordinario en relación a la terapia disponible hasta entonces basada en interferón pegilado más ribavirina.

La introducción de estos fármacos ha supuesto un impacto económico importante, si bien es cierto, que las altas tasas de eficacia y seguridad de los mismos han hecho que estos fármacos sean coste-efectivos para los sistemas sanitarios, evitando las complicaciones hepáticas propias de la evolución natural de la enfermedad (cirrosis, hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte) y, por tanto, sus costes asociados.

Realizar una correcta gestión y una óptima atención farmacéutica a los pacientes en tratamiento con AAD constituye una de las prioridades actuales de los farmacéuticos de los hospitales.

## 2. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

La guía española<sup>4</sup>, europea<sup>3</sup> y americana<sup>5</sup> están de acuerdo en que se debe tratar a todos los pacientes con enfermedad crónica relacionada con el VHC en los que el tratamiento no esté contraindicado.

El tratamiento debe comenzar inmediatamente en pacientes con fibrosis significativa o cirrosis (escala METAVIR F2, F3 o F4) o aquellos con: manifestaciones extrahepáticas, pacientes con recurrencia tras trasplante hepático, pacientes con evolución rápida de enfermedad hepática por comorbilidades asociadas e individuos en alto riesgo de transmitir la enfermedad (usuarios de drogas parenterales, hombres que tienen sexo con hombres con prácticas sexuales de riesgo, mujeres en edad fértil con deseo de gestación, pacientes de hemodiálisis y presos). No está justificado tratar a pacientes con esperanza de vida limitada por patología no relacionada con el hígado<sup>3</sup>.

En pacientes sin cirrosis, una vez se consigue la RVS la probabilidad de rebote virológico o la progresión de la enfermedad hepática es excepcional en ausencia de otros cofactores etiológicos (consumo de alcohol, obesidad, diabetes). Por lo tanto, una vez comprobada la RVS, los pacientes sin fibrosis o con fibrosis moderada (F0, F1 y F2) se consideran libre de enfermedad y se recomienda el alta médica. Sin embargo en pacientes con fibrosis avanzada (F3-4) o cirrosis compensada (F4) la RVS reduce, pero no elimina, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma, por lo que las guías clínicas recomiendan el seguimiento de estos pacientes<sup>4,5</sup>.

En la actualidad se utilizan 8 regímenes de tratamiento que utilizan distintas combinaciones de AAD: <sup>3-5</sup>

- Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) (GLE/PIB). Régimen pangenotípico
- Sofosbuvir/Ledipasvir/ (Harvoni®) ± Ribavirina (SOF/LDV ± RBV).
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) ± Dasabuvir (Exviera®) ± Ribavirina (OBV/PTV/rtv ± DSV ± RBV\*)
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) ± Ribavirina (EBR/GZP ± RBV).
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) ± Ribavirina (SOF/VEL ± RBV). Régimen pangenotípico
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®) ± Ribavirina (SOF + DCV ± RBV\*)
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Simeprevir (Olysio®) ± Ribavirina (SOF + SMV ± RBV\*)
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®) (SOF/VEL/VOX). Régimen pangenotípico financiado solo en fallos a otros AAD

\*Regímenes de tratamiento cada vez menos empleados en la actualidad.

El tratamiento de cualquier paciente con infección por virus C debe basarse en la utilización de antivirales de acción directa sin interferón ni ribavirina y las pautas de tratamiento deben ser lo más sencillas posibles<sup>4</sup>. No obstante, la elección del tratamiento más adecuado se debe individualizar en

cada paciente. Debemos tener en cuenta su situación clínica, la existencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, la evaluación del daño hepático y el genotipo/subtipo viral. Por tanto, es imprescindible una información rigurosa para escoger la mejor pauta terapéutica de acuerdo con los cambios en la evidencia disponible.

De todos estos aspectos, uno de los que más se ha tenido en cuenta a la hora de elegir un esquema terapéutico es el genotipo y subgenotipo ya que los distintos fármacos presentan un grado variable de actividad condicionada por el tipo específico de virus. En nuestro medio la mayor parte de genotipos están comprendidos entre el 1 y el 4. Sin embargo, recientemente se han comercializado tratamientos anti-VHC pangenotípicos activos para tratar las seis formas principales del VHC, por lo que actualmente no sería necesaria la determinación del genotipo para poder iniciar tratamiento con estos fármacos<sup>3,4</sup>.

Otro factor importante para elegir un régimen terapéutico es el grado de fibrosis (medible mediante técnicas de diagnóstico no invasivas como la elastografía dinámica o fibroscan, FIB-4 o APRI<sup>3</sup>) el cuál determina principalmente la duración de la terapia y la necesidad de seguimiento del paciente

Además del daño hepático, las guías europeas recomiendan la determinación de la

función renal. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada ( $FG \geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), no son necesarios ajustes de dosis para cualquiera de las combinaciones de AAD aprobadas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa ( $FG < 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), la seguridad de los regímenes basados en sofosbuvir ha sido cuestionada ya que se elimina principalmente por vía renal y su uso en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 ó 5, o que requieren hemodiálisis, está fuera de las recomendaciones de ficha técnica<sup>3</sup>.

Por último es importante conocer si el paciente ha sido tratado previamente con interferón pegilado o AAD.

En caso de fracaso virológico se debe valorar la realización de pruebas de resistencia antes de iniciar un nuevo esquema de tratamiento. Debido a las dificultades de acceso a estas pruebas y a la falta de información sobre su interpretación, es aconsejable que, para hacer uso en práctica clínica de la información de resistencias, ésta sea analizada por un equipo multidisciplinar que incluya expertos en todas las áreas implicadas<sup>4</sup>.

A continuación citaremos las distintas pautas de tratamiento según genotipo (que más abajo desarrollaremos en cuanto a pautas u perfil de pacientes en los que están indicados).

**Tabla 10.1.** Tratamientos frente a la hepatitis C de 8 semanas de duración.

Tratamientos de duración = 8 semanas*		
Genotipo tratado	Composición	Marca comercial de los AAD
<b>Genotipo 1a</b>	GLE/PIB	Maviret® 100/40 mg
	SOF/LDV **	Harvoni® 400/90 mg
<b>Genotipo 1b</b>	GLE/PIB	Maviret® 100/40 mg
	SOF/LDV	Harvoni® 400/90 mg
	OBV/PTV/rtv + DSV	Viekirax® 12,5/75/50 mg + Exviera® 250 mg
<b>Genotipos 2, 3, 4, 5 y 6</b>	GLE/PIB	Maviret® 100/40 mg

\*pacientes naïve sin cirrosis; \*\*CV basal < 6 mill cop/mL.

**Tabla 10.2.** Tratamientos frente a la hepatitis C de 12 semanas de duración.

Tratamientos de duración ≥ 12 semanas		
Genotipo tratado	Composición	Marca comercial de los AAD
<b>Genotipo 1</b>	GLE/PIB	Maviret® 100/40 mg
	EBR/GZP ± RBV	Zepatier® 50/100 mg
	SOF/VEL ± RBV	Epclusa® 400/100 mg
	SOF + SMV ± RBV	Sovaldi® 400 mg + Olysio® 150 mg
	SOF/LDV ± RBV	Harvoni® 400/90 mg
	OBV/PTV/rtv + DSV ± RBV	Viekirax® 12,5/75/50 mg + Exviera® 250 mg
	SOF + DCV ± RBV	Sovaldi® 400 mg + Daklinza® 30, 60 ó 90 mg
	SOF/VEL/VOX (rescate)	Vosevi® 400/100/100 mg
<b>Genotipo 2</b>	GLE/PIB	Maviret® 100/40 mg
	SOF/VEL ± RBV	Epclusa® 400/100 mg
	SOF + RBV ± PEG-IFN	Sovaldi® 400 mg
	SOF/VEL/VOX (rescate)	Vosevi® 400/100/100 mg
<b>Genotipo 3</b>	GLE/PIB	Maviret® 100/40 mg
	SOF/VEL ± RBV	Epclusa® 400/100 mg
	SOF/LDV ± RBV	Harvoni® 400/90 mg
	SOF + RBV ± PEG-IFN	Sovaldi® 400 mg
	SOF + DCV ± RBV	Sovaldi® 400 mg + Daklinza® 30, 60 ó 90 mg
	SOF/VEL/VOX (rescate)	Vosevi® 400/100/100 mg

<b>Genotipo 4</b>	GLE/PIB	Maviret® 100/40 mg
	EBR/GZP ± RBV	Zepatier® 50/100 mg
	SOF/VEL ± RBV	Epclusa® 400/100 mg
	OBV/PTV/rtv + RBV	Viekirax® 12,5/75/50 mg
	SOF/LDV ± RBV	Harvoni® 400/90 mg
	SOF+DCV ± RBV	Sovaldi® 400 mg + Daklinza® 30, 60 ó 90 mg
	SOF+SMV ± RBV	Sovaldi® 400 mg + Olysio® 150 mg
	SOF/VEL/VOX (rescate)	Vosevi® 400/100/100 mg
<b>Genotipo 5 Y 6</b>	GLE/PIB	Maviret® 100/40 mg
	SOF/VEL ± RBV	Epclusa® 400/100 mg
	SOF+PEG-IFN+RBV	Sovaldi® 400 mg
	SOF/LDV ± RBV	Harvoni® 400/90 mg
	SOF/VEL/VOX (rescate)	Vosevi® 400/100/100 mg

### Combinaciones de AAD:

#### - GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (GLE/PIB)<sup>6</sup>

- Combinación a dosis fijas de glecaprevir 100mg + pibrentasvir 40 mg. Se administran tres comprimidos una vez al día junto con alimentos.
- Esquema activo en los seis genotipos principales de VHC (combinación pangénotípica).
- La duración del tratamiento es de 8 semanas en pacientes sin cirrosis naive de cualquier genotipo y en pretratados genotipo 1, 2, 4-6 (Sin más restricciones de características basales o virales del paciente).
- El tratamiento en pacientes con cirrosis naive de cualquier genotipo y en pretratados genotipo 1, 2, 4-6 es de 12 semanas.
- En pacientes con genotipo 3 pretratados con o sin cirrosis la duración del tratamiento es de 16 semanas.
- El inicio de tratamiento con GLE/PIB no requiere la determinación del genotipo,

carga viral basal, RAV's basales ni función renal.

#### - SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (SOF/LDV)<sup>7</sup>

- Combinación a dosis fijas de sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg administrado una vez al día, con o sin alimentos.
- Esquema activo en el genotipo 1, 3, 4, 5 y 6.
- La duración habitual del tratamiento es de 12 semanas, aunque en pacientes con genotipo 1 naive, sin cirrosis y carga viral menor de 6 millones UI/ml el tratamiento se puede reducir a 8 semanas.
- En pacientes con cirrosis o pretratados se puede considerar asociar ribavirina o aumentar la duración del tratamiento a 24 semanas.
- El inicio de tratamiento con SOF/LDV requiere la determinación del genotipo, carga viral basal (solo en GT1 y 8 semanas de tratamiento) y función renal.

- OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR (OBV/PTV/rtv + DSV)<sup>8,9</sup>

- Combinación a dosis fijas de ombitasvir 12,5 mg, paritaprevir 75 mg y ritonavir 50 mg dos comprimidos una vez al día más dasabuvir un comprimido dos veces al día.
- Activo frente al genotipo 1 y genotipo 4. Actualmente su uso ha quedado muy relegado y las guías solo recomiendan su uso en genotipo 1b.
- El tratamiento se puede reducir a 8 semanas en pacientes con genotipo 1b naive sin cirrosis.
- El inicio de tratamiento con OBV/PTV/rtv + DSV requiere la determinación del genotipo.

- ELBASVIR/GRAZOPREVIR (EBR/GZP)<sup>10</sup>.

- Combinación a dosis fijas de grazoprevir 100 mg + elbasvir 50 mg administrado una vez al día.
- Activo frente a genotipos 1 y 4.
- En pacientes naive sin cirrosis con genotipo 1b
- En pacientes con genotipo 1a o 4 la duración es de 12 semanas. En aquellos con CV>800.000UI/ml se aumentará a 16 semanas, junto a ribavirina.
- El inicio de tratamiento con EBR/GZP requiere la determinación del genotipo, carga viral basal y RAVs basales

- SOFOSBUVIR/VELTAPASVIR (SOF/VEL)<sup>11</sup>

- Combinación a dosis fijas de sofosbuvir 400 mg + veltapasvir 100 mg administrado una vez al día.

- Combinación pangenotípica aunque en las últimas guías no recomiendan su uso en pacientes con genotipo 3 y cirrosis.

- En pacientes con cirrosis descompensada se debe asociar ribavirina al tratamiento.

- El inicio de tratamiento con SOF/VEL requiere la determinación de la función renal.

- SOFOSBUVIR + DACLATASVIR (SOF + DCV)<sup>12,13</sup>

- Combinación de sofosbuvir 400 mg y daclatasvir administrado una vez al día. La dosis de daclatasvir habitual es de 60 mg, pero se ajusta a 30 mg en pacientes con VIH y tratamiento con atazanavir o elvitegravir y a 90 mg en pacientes con efavirenz.

- Combinación activa en genotipo 1, 3 y 4, aunque su uso ha quedado muy relegado con la aparición de las combinaciones pangenotípicas y en las guías actuales no se recomienda su uso.

- SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR (SOF + SMV)<sup>14</sup>

- Combinación de sofosbuvir 400 mg y simeprevir 150 mg administrado una vez al día.

- Combinación activa en genotipo 1 y 4 aunque en las últimas guías no se recomienda su uso.

- SOFOSBUVIR/VELTAPASVIR/VOXILAPREVIR (SOF/VEL/VOX)<sup>15</sup>

- Combinación a dosis fijas de sofosbuvir 400 mg, veltapasvir 100 mg y voxilaprevir 100mg, administrado una vez al día, acompañado de alimentos.

- Combinación pangenotípica.

- En pacientes naïve sin cirrosis o bien en genotipo 3 con o sin cirrosis, la duración es de 8 semanas. En caso de naïve con cirrosis o en pretaratados, 12 semanas.
- Se financia en el Sistema Nacional de Salud (SNS) exclusivamente como rescate

en el caso de pacientes que han fallado al tratamiento con AAD.

- El inicio de tratamiento con SOF/VEL/VOX requiere la determinación de la función renal.

Pacientes no cirróticos					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	naïves	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naïves	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	naïves	12 sem	8 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	No
Gen 3	naïves	12 sem	8-12 sem **	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8-12 sem **	No	No
Gen 4	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 5	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 6	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No

\*Los pacientes naïves, no cirróticos con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml pueden ser tratados durante 8 semanas

\*\*En pacientes con factores de mal pronóstico (F3 o presencia de resistencias basales en NS3 o la A30K en NS5A) se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas

Pacientes con cirrosis compensada					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/RZR
Gen 1a	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12w
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	12w
Gen 2	naïves	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	No
Gen 3	naïves	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	16 sem	No	No
Gen 4	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 5	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 6	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No

En base a la evidencia disponible, se resumen las actuales recomendaciones de tratamiento tanto de las guías de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEH) como de las Guías Europeas (EASL), que tienden a simplificar el tratamiento y el manejo de la enfermedad lo máximo posible. La disponibilidad en el mercado de regímenes panotípicos brinda la oportunidad de simplificar y, por tanto, facilitar el acceso al tratamiento, reduciendo los costes derivados del manejo de la enfermedad. Guías AEH 2018 Guías EASL 2018.

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOFVEL	GLEPIB	SOFVELVOX	SOFLDV	GZREBR	OBV/PTV + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA < 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA < 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA < 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, ebsirovir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir.

Table 8. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOFVEL	GLEPIB	SOFVELVOX	SOFLDV	GZREBR	OBV/PTV + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA < 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA < 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	NS	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	12 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA < 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, ebsirovir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir.

### 3. BIBLIOGRAFÍA

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–176.
2. Lingala S. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(4):717-34.
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018).
4. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Madrid: AEEH, SEIMC; 2018. [Consultado el 15/09/2018]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2018/07/GUIA-DE-TRATAMIENTO-VHC-2018.pdf>
5. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel; Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2017.
6. Ficha técnica de Maviret.. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 26/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171213001/FT\\_1171213001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171213001/FT_1171213001.html)
7. Ficha técnica de Harvoni. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 22/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114958001/FT\\_114958001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114958001/FT_114958001.pdf)
8. Ficha técnica de Viekirax. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 26/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114982001/FT\\_114982001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114982001/FT_114982001.pdf)
9. Ficha técnica de Exviera. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 22/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114983001/FT\\_114983001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114983001/FT_114983001.pdf)
10. Ficha técnica de Zepatier. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 22/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161119001/FT\\_1161119001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161119001/FT_1161119001.pdf)
11. Ficha técnica de Epclusa. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 22/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161116001/FT\\_1161116001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161116001/FT_1161116001.pdf)
12. Ficha técnica de Sovaldi. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 22/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113894001/FT\\_113894001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113894001/FT_113894001.pdf)
13. Ficha técnica de Daklinza. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 22/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114939004/FT\\_114939004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114939004/FT_114939004.pdf)

14. Ficha técnica de Olysio. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 22/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114924002/FT\\_114924002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114924002/FT_114924002.pdf)
15. Ficha técnica de Vosevi. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 22/04/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171223001/FT\\_1171223001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171223001/FT_1171223001.pdf)
16. Turnes J, et al. Análisis coste-efectividad de dos estrategias de tratamiento para la hepatitis C crónica: antes y después del acceso a los agentes antivirales de acción directa en España. *Gastroenterol Hepatol*. 2017.<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.004>

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON VIRUS DE LA HEPATITIS C QUE INICIA TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

### ANTECEDENTES

Paciente varón de 68 años. Infección crónica por virus C de cronología incierta, posiblemente en relación con intervención quirúrgica en el año 1986. Diagnosticado en el año 2012.

Fumador de unos 15 cigarrillos al día y ex bebedor moderado hasta hace 5 años. Nivel sociocultural medio-bajo. Está en tratamiento con fluoxetina por síndrome ansioso depresivo.

VHC de genotipo 1b, con fibroscan 7,7 (F2). Tratamiento con interferón pegilado y riba-

virina 1000mg en el año 2013. Durante el tratamiento perdió 12 kg de peso y, aunque no llegó a desarrollar anemia importante, presentó mucha astenia. Respuesta final al tratamiento pero recurrencia constatada en Marzo de 2015.

El 17 de Enero de 2017 acude a la Consulta de Atención Farmacéutica (CAF) para iniciar tratamiento con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®) durante 12 semanas. Presenta una carga viral plasmática de 2.408.209UI/ml

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

En la primera visita a la CAF se le indica cómo debe tomarse la medicación, se comprueban interacciones (no existe ninguna) y se dispensa un envase de tratamiento (28 días).

Acude a los 26 días a recoger medicación. Esa mañana ha tenido la analítica y tiene consulta con el hepatólogo en 5 días. El paciente nos comenta que tiene algo de medicación en casa pero no sabe concretar cuantas pastillas. Se dispensa un nuevo envase de medicación.

El paciente acude a recoger el último envase de medicación. Está muy desanimado y nos cuenta que en la analítica de la semana 8 se observa RNA-VHC de 200.000 UI/ml. Confiesa que no toma el tratamiento todos los días por problemas de tolerancia. Se le dispensa un nuevo envase de medicación insistiendo que debe tomar el tratamiento correctamente y consultar con su médico de referencia si presenta algún efecto secundario grave.

El paciente acaba el tratamiento sin conseguir repuesta viral.

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON VIRUS DE LA HEPATITIS C QUE INICIA TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

### 1

#### OBJETIVO

Respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento

### 2

#### OBJETIVO

Adherencia al tratamiento

### 3

#### OBJETIVO

Mejorar la percepción del paciente del tratamiento

### RESOLUCIÓN CMO

Antes de iniciar el tratamiento en la CAF se revisa en profundidad su historia y se estratifica según el modelo VHC. El paciente está en el nivel de estratificación 3 (10 puntos) ya que es un paciente mayor de 60 años, sin estudios básicos y con tratamiento farmacológico por un síndrome ansioso depresivo.

Basándonos en ello se realizan las siguientes actividades farmacéuticas:

- Se revisa y valida el tratamiento antiviral. En la prescripción está recogido que el paciente tomará 2 comprimidos de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir después del desayuno y un comprimido de dasabuvir después del desayuno y otro después de la cena. Se valida como correcto.
- Se revisa la medicación concomitante. Se comprueba la medicación que tiene prescrita el paciente en receta electrónica y se entrevista al paciente. Éste nos confirma que sólo toma la fluoxetina. Se comprueba si existen interacciones farmacológicas y no se detectan ninguna.

Una vez validado el tratamiento iniciamos la entrevista clínica con el paciente. Para ello nos entrevistamos con el paciente y su

acompañante (su hija). En primer lugar se explica cómo debe tomar la medicación y los posibles efectos secundarios que puede presentar, dando la información de forma oral y por escrito. Se detecta que el paciente se encuentra muy desanimado ante el fracaso de la terapia anterior con interferón y ribavirina, por lo que se le refuerza el aspecto motivacional identificando las discrepancias internas que presenta. El paciente teme los efectos secundarios de la medicación y afirma que “No cree que esta vez vaya a ser distinto”. Se explica que el tratamiento que le han prescrito es diferente al antiguo y tiene escasos efectos adversos. Se refuerza la información facilitada con testimonios de pacientes curados con la nueva medicación.

Junto con el paciente se fijan objetivos antes de la siguiente consulta. El paciente se compromete a ser adherente al tratamiento y consultar al servicio de farmacia o a su médico referente cualquier duda o efecto secundario del tratamiento. Se dispensa medicación hasta la cita con el hepatólogo (32 días de tratamiento).

Antes de que el paciente abandone la consulta nos aseguramos que conoce nuestro número de teléfono y del farmacéutico de

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON VIRUS DE LA HEPATITIS C QUE INICIA TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

guardia. Se insiste en que si inicia tratamiento con cualquier medicación, sea de forma puntual o pautada llame a la consulta de atención farmacéutica para descartar posibles interacciones.

Se informa al paciente de las aplicaciones recordatorias de la toma de la medicación. Nos explica que él no usa dispositivos electrónicos, pero su hija nos afirma que se descargará la aplicación para mejorar la adherencia de su padre.

En la siguiente visita a la CAF se monitoriza la adherencia y tolerancia. El paciente refiere no haber omitido ninguna dosis. Está más animado con el tratamiento. Recordamos al paciente la importancia de informar de cualquier fármaco que inicie. Se le da medicación para los dos meses que restan y se le recuerda que estamos disponibles al teléfono.

En el día 40 contacta con nosotros vía telefónica. Nos comenta que ha tenido consulta con su médico de cabecera y ha iniciado tratamiento con enalapril. Las bases de datos detallan una posible interacción entre enalapril y paritaprevir debido a que enalapril es metabolizado por OATP1B1 y paritaprevir inhibe esta enzima. Indicamos al paciente que debe monitorizar de forma regular su presión arterial por si fuera necesaria una disminución en la dosis del antihipertensivo. Se vuelve a realizar la estratificación del paciente. Continúa en nivel 3 (12 puntos).

El paciente finaliza el tratamiento con excelente adherencia y tolerancia. La carga viral a las 12 semanas es negativa.

### CAPACIDAD



Nivel de estratificación modelo VHC 3  
-Revisión del nivel.

### MOTIVACIÓN



Detección de posibles interacciones.  
Refuerzo de la adherencia

### OPORTUNIDAD



Vías rápidas de comunicación con el paciente

# TEMA 11. DÉFICIT HORMONA DEL CRECIMIENTO

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD: DÉFICIT DE SOMATOTROPINA

### 2. DÉFICIT GH EN EL NIÑO

#### 2.1 Diagnóstico

#### 2.2 Tratamiento

##### 2.2.1 Seguridad y tolerancia

#### 2.3 Atención farmacéutica

### 3. TRANSICIÓN DEL NIÑO CON DGHI AL ADULTO CON DGH

### 4. DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL ADULTO

#### 4.1 Diagnóstico

#### 4.2 Tratamiento

### 5. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Gutiérrez Lorenzo, Marta<sup>1</sup>; Henares López, Araceli<sup>1</sup>; Borrego Izquierdo, Yolanda <sup>2</sup>

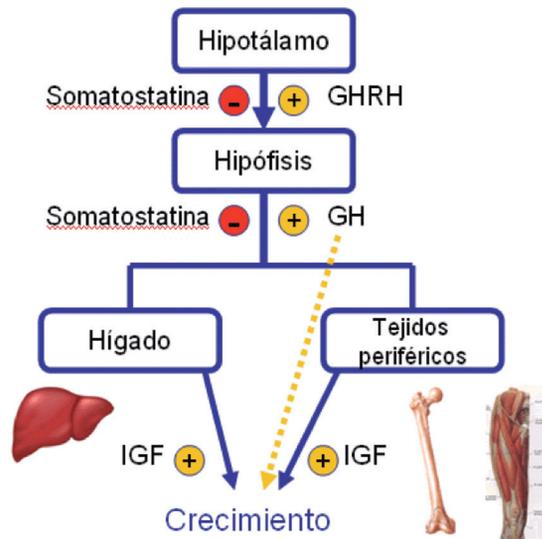
1. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Regional de Málaga

2. Farmacéutica Especialista Gerencia Atención Primaria. Cantabria.

# 1. INTRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD: DÉFICIT DE SOMATOTROPINA

La somatotropina u hormona del crecimiento (GH) ejerce una función clave en los procesos anabólicos del metabolismo, especialmente en el crecimiento. La secreción de este polipéptido producido en la adeno-

hipófisis está regulada por un mecanismo complejo estimulado por la hormona liberadora de somatotropina (GHRH) de origen hipotalámico e inhibido por la somatostatina.



**Figura 11.1.** Regulación de la hormona de crecimiento.

La estimulación del crecimiento la alcanza a través de receptores a nivel de hueso e hígado; a nivel hepático estimula la producción

de IGF-1, IGFBP-3 y subunidad ácido lábil y a nivel óseo estimula la proliferación celular y la producción de IGF-a local.<sup>1</sup>

## 2. DÉFICIT GH EN EL NIÑO



Definimos niño con talla baja como aquel que está por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) de la media poblacional por sexo, edad y grupo étnico. Dentro de éste grupo, el déficit de GH infantil (DGH) supone menos del 5% y su incidencia se estima entre 1/3000-4000 personas<sup>1</sup>. Son niños que mantienen una velocidad de crecimiento (VC) anormalmente disminuida de forma continuada que aparece a partir de los 2-3 años, con lo que van separándose de la normalidad y de su talla diana. Cursan con una

casi nula afectación del peso y con edad ósea atrasada<sup>3</sup>.

Además de la talla en un momento puntual, es básica la valoración de la VC, expresada como la diferencia entre la talla previa a la actual y dividiendo el resultado entre el tiempo transcurrido (en fracciones decimales de año) expresada en cm/año<sup>3</sup>.

El crecimiento durante la infancia se ve influido por diversos factores diferentes dependiendo de una etapa u otra (Tabla 2)<sup>3</sup>.

**Tabla 11.1.** Causas de deficiencia de hormona del crecimiento<sup>2</sup>

Idiopática	Congénitas	Adquiridas
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Genéticas</li> <li>- Asociadas con defectos estructurales del cerebro                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenesia del cuerpo caloso</li> <li>• Displasia septoórtica</li> <li>• Holoprosencefalia</li> <li>• Encefalocele</li> </ul> </li> <li>- Asociadas con defectos de la línea media                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fisura palatina, labio leporino</li> <li>• Displasia septoórtica</li> <li>• Holoprosencefalia</li> <li>• Incisivo central único</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traumáticas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma perinatal</li> <li>• Trauma postnatal</li> </ul> </li> <li>- Infecciosas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningitis o encefalitis</li> </ul> </li> <li>- Tumores del sistema nervioso central                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Craneofaringioma</li> <li>• Germinoma hipofisario</li> <li>• Adenoma hipofisario</li> <li>• Glioma óptico</li> </ul> </li> <li>- Otras                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histiocitosis</li> <li>• Enfermedades granulonas</li> <li>• Irradiación craneal</li> <li>• Postquimioterapia</li> <li>• Deprivación psicosocial</li> <li>• Hipotiroidismo</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 11.2.** Factores que influyen en el crecimiento durante la infancia

	<b>Factores importantes</b>	<b>Factores no relevantes</b>
Feto	Ambiente intrauterino Factores de crecimiento local (IGF-a, IGF-2), insulina	Carga genética*, GH
Lactante (hasta los 2-3 años de vida)	Nutrición Ausencia de enfermedades intercurrentes IGF-1>GH, insulina	Carga genética*, GH
Infancia tardía (2-3 años hasta etapa puberal)	Mecanismos genéticos, IGFs y GH, siempre que la nutrición y la función tiroidea se mantengan normales.	
Pubertad	Genética, hormonas sexuales, GH	

*\*algunos autores consideran que la carga genética sí es un factor influyente en el feto y en la lactancia*

## 2.1 Diagnóstico:

El diagnóstico del déficit de GH se basa en parámetros auxológicos unidos a una historia personal, familiar y social y estudios radiológicos, genéticos y analíticos<sup>7</sup>. En ocasiones, el déficit clásico puede debutar en periodo neonatal con clínica de hipoglucemia, ictericia prolongada y malformaciones genitales, aunque en la mayoría de los casos se manifiesta como deterioro progresivo de la talla en los primeros años de vida. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de DGH nunca debe realizarse hasta descartar fallos en el crecimiento por hipotiroidismo, exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos<sup>3</sup>; o enfermedad sistémica<sup>1</sup>.

Algunas de las características clínicas que pueden indicar la existencia de déficit de GH son: talla baja, velocidad de crecimiento disminuida (documentada por auxología en un intervalo mínimo de 12 meses), hipoglucemia, micropene, exceso de grasa subcutánea, retraso en la maduración ósea,

pubertad retrasada, pico de respuesta de GH<10 ng/ml en pruebas de estimulación y posible asociación de otros déficits hormonales (PRL, TSH, ACTH, FSH, LH).

La liberación de GH es pulsátil y sus picos secretorios se producen en las fases III y IV del sueño<sup>1</sup>. Debido a ésta fluctuación a lo largo del día, los niveles de GH en sangre no son buenos indicadores de la enfermedad. En su lugar, se mide su metabolito activo, el IGF-1, que es estable en sangre durante horas<sup>4</sup> y la proteína transportadora (IGFBP-3)<sup>5</sup>. Un descenso de -2 DS para edad y sexo presenta una sensibilidad y especificidad de  $\pm$  70% para DGH por lo que no puede utilizarse como determinación única en el diagnóstico de DGH. En general, un descenso significativo de IGF-1 para la edad conjuntamente con datos auxológicos sugerentes sería un buen punto de partida para el estudio del eje GH-IGF-1<sup>1</sup>.

Para completar el estudio, se deben realizar pruebas e estimulación de GH que nos permitan valorar el pico máximo de secreción

de hormona<sup>5</sup>. Entre las pruebas analíticas a realizar encontramos diversos test hormonales, siendo los más utilizados la clonidina, L-DOPA, hipoglucemia insulínica, glucagón-propranolol más ejercicio, arginina, GHRH sólo o con arginina<sup>1</sup>.

Una vez confirmado el déficit de GH, siempre se debe realizar una prueba de imagen que informe del estado de la hipófisis, ya que en muchos casos puede estar alterada y ser la causa de la secreción patológica de la hormona<sup>5</sup>.

## 2.2 Tratamiento:

El principal objetivo es la normalización de la talla durante la niñez, conseguir que los pacientes alcancen una talla adulta lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una estatura baja<sup>2</sup>.

La hormona del crecimiento también mejora la actividad sináptica en redes y circuitos neurales, especialmente en la corteza cerebral, facilitando así la mejoría en las funciones cognitivas y adaptativas del sujeto<sup>7</sup>.

El tratamiento se lleva a cabo con GH recombinante (rGH) humana por vía subcutánea,

rotando la zona de inyección, diariamente y preferentemente por la noche con objeto de reproducir la secreción fisiológica de GH<sup>1</sup>.

La dosis a administrar en caso de DGH es de 25-35 µg/Kg/día (Dosis máxima: 50 µg/Kg/día). El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente alcance la talla final, es decir, cuando la VC sea inferior a 2 cm/año o cuando se comprueba la fusión de las epífisis de los huesos largos<sup>2</sup>.

Aquellos pacientes diagnosticados y tratados con rapidez tienen un pronóstico de talla final bueno.<sup>1</sup> Debemos resaltar que la respuesta al tratamiento con GH es espectacular sólo en los casos de déficits totales y clásicos de GH. Sin embargo, cuando el déficit de GH es parcial o va acompañado de una cierta resistencia a la GH, la evolución auxológica no es tan clara<sup>3</sup>.

Es importante maximizar la talla con rGH antes de llegar a la pubertad. En caso de entrar en ella con una talla inadecuadamente baja, se puede valorar la administración combinada de rGH y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para frenar el desarrollo puberal.<sup>1</sup>

**Tabla 11.3.** Indicaciones recogidas en ficha técnica para el rGH

Indicación	Dosis
Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (deficiencia de la hormona del crecimiento, DGH)	0,025-0,035 mg/Kg/día
Trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner	1,4 mg/m <sup>2</sup> /día
Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.	0,045-0,050 mg/Kg/día
Síndrome de Prader-Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser confirmado por pruebas genéticas apropiadas <sup>5</sup>	1,0 mg/m <sup>2</sup> /día
Trastorno del crecimiento: puntuación de la DE actual de la talla <2,5 y pequeña talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de 2 DE, que no alcanzaron el estirón de crecimiento a los 4 años de edad o más	0,035-0,067 mg/Kg/día
Talla baja asociada a la mutación del gen SHOX <sup>1</sup>	0,045-0,050 mg/Kg/día

El ajuste de dosis se realiza con criterios auxológicos en talla y velocidad de crecimiento<sup>1</sup>. Aunque la VC es el principal parámetro de monitorización<sup>7</sup>, la IGF-1 e IGFBP-3 deben monitorizarse anualmente para valorar el cumplimiento terapéutico y la seguridad (que estén en el rango normal), aunque no siempre se correlacionan bien con la respuesta al tratamiento<sup>6</sup>.

#### 2.2.1 Seguridad y tolerancia:

Los efectos adversos más comunes son retención de líquidos, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia, parestesias e hipertensión intracraneal benigna. En general, estas reacciones son de leves a moderadas, se producen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o al reducir la dosis<sup>5</sup>. Son más frecuentes en el adulto tratado con rGH que en el niño, salvo la hipertensión craneal benigna.

Se ha notificado leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento, algunos de los cuales han sido tratados con somatotropi-

na. Sin embargo, no existe evidencia de que haya un aumento en la incidencia de la leucemia en pacientes tratados con hormona del crecimiento sin factores de predisposición<sup>5</sup>.

### 2.3 Atención farmacéutica

Los dispositivos de administración han experimentado una profunda evolución tecnológica desde las primitivas jeringuillas, pasando por las plumas precargadas y luego los dispositivos sin aguja, hasta los actuales dispositivos electrónicos que dosifican y registran fecha y dosis de cada administración<sup>7</sup>.

Debido a la amplia variedad de presentaciones de rGH autorizadas en España, debemos tener en cuenta que cada una de ellas tendrá un dispositivo de administración distinto. La estabilidad del medicamento una vez abierto (especialmente en caso de cartuchos) es otro factor que no podemos olvidar, ya que en función de ésta y de la dosis a administrar, se seleccionará una u otra presentación.

### 3. TRANSICIÓN DEL NIÑO CON DGHI AL ADULTO CON DGH



Durante este período, que abarcaría el tiempo entre el final de la pubertad y el completo desarrollo de un adulto (alcanzado varios años después de la talla final), se deberá reevaluar el DGH y su etiología. Los pacientes a tratar serían aquellos con déficit severo de GH en la infancia de origen congénito y con mutación en factores de transcripción o GH-1 o bien con anomalías estructurales<sup>1</sup>.

Quizá en estos pacientes el tratamiento no debería interrumpirse y sí debería hacerse una disminución paulatina de la dosis (ver tratamiento en el adulto) para adaptarla a la requerida en edad adulta. Por el contrario, es necesaria una evaluación exhaustiva en los pacientes con déficit idiopático de GH durante la infancia puesto que es posible la discontinuación del tratamiento<sup>10</sup>.



## 4. DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL ADULTO

La deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto (DGHA) ha adquirido una importancia creciente en los últimos años. Se trata de un síndrome clínico que afecta a diversos órganos y sistemas y que se caracteriza por alteraciones en la composición corporal, disminución de capacidad para el ejercicio aeróbico, descenso de la calidad de vida, cambio en el metabolismo lipídico y de los carbohidratos así como aumento del riesgo cardiovascular<sup>9</sup>.

Las principales causas de DGHA son, de mayor a menor frecuencia:

- Tumor hipofisario.
- Tumor paraselar (craniofaringioma, etc).
- Idiopática.
- Enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, etc.
- Síndrome de Seehan.

Cuando el déficit de GH ocurre en la infancia como consecuencia de un déficit orgánico hipofisario, el déficit persistirá con toda probabilidad durante la vida adulta. Por el contrario, el déficit idiopático de GH diagnosticado durante la infancia puede no confirmarse al finalizar el crecimiento<sup>10</sup>.

### 4.1. Diagnóstico

El diagnóstico de DGHA debe ser confirmado a través del IGF-1 y estudios dinámicos hormonales. En ausencia de malnutrición o enfermedad hepática, la determinación de IGF-1 es muy útil, si bien un nivel normal de IGF-1 no excluye el DGHA. Entre los estudios dinámicos hormonales encontramos la hipoglucemia insulínica, arginina + GNRH, GHRP6 + GHRH. Además, todos los pacientes diagnosticados de DGHA se deben realizar técnicas de imagen con RMN hipotálamo-hipofisaria<sup>1</sup>.

### 4.2. Tratamiento

Los pacientes a tratar serán aquellos con deficiencia grave de GH, por enfermedad hipotálamo-hipofisaria, por irradiación craneal o previamente diagnosticados de deficiencia en la infancia una vez confirmada la persistencia de déficit finalizado el crecimiento<sup>10</sup>.

La dosificación en adultos será individualizada y, a diferencia de la del niño, será independiente del peso debido a la alta frecuencia de efectos adversos registrados cuando se comenzaron a tratar adultos con GH por peso corporal hace años<sup>9</sup>.

Es recomendable empezar con dosis bajas, entre 0,15-0,30 mg/día para evitar efectos adversos como la retención hídrica. La dosis de inicio dependerá de:

- La edad del paciente (los ancianos requieren menos dosis que los jóvenes).
- El sexo (las mujeres requieren dosis superiores a los varones).
- Si existe tratamiento estrogénico en el paciente, será importante la vía de administración de éste, ya que los estrógenos orales disminuyen los valores séricos de IGF-1.

Al igual que en el niño, la rGH debe administrarse diariamente antes de acostarse.

Las dosis de mantenimiento varían entre individuos pero nunca suele sobrepasar 1 mg/día<sup>10</sup>.

La duración del tratamiento no está definida. Si presenta buena tolerancia y respuesta clínica, se mantiene de forma "indefinida" aunque habrá que ir reduciendo la dosis según va aumentando la edad del paciente<sup>1</sup>.

Durante los primeros meses del embarazo, el tratamiento con rGH no está contraindicado, pero debe retirarse en el segundo trimestre, pues la GH es producida por la placenta<sup>10</sup>.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Peinó R. Deficiencia de hormona del crecimiento en el niño y en el adulto. In: Botella J, Valero M, Sánchez A, ed. by. Manual de Endocrinología y Nutrición. 4th ed. Madrid: NovoNordisk; 2015.
2. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. Protocolos de Endocrinología. 1st ed. Exlibris; 2011. p. 236-254
3. Fuentes Castelló M. Diagnóstico y manejo de las alteraciones del crecimiento en la infancia. Talla baja y talla alta. Continuum Asociación Española de Pediatría.
4. Rojo Portolés M. P, Carcavilla Urquí A, Patón García-Donas M. C, Aragonés Gallego Á. Tratamiento con hormona de crecimiento: indicaciones y aspectos prácticos para la consulta de Atención Primaria. Form Act Pediatr Aten Prim. 2015;8;127-34.
5. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Omnitrope 1,3 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2008
6. Wetterau L, Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:1371-6.
7. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Adherencia al tratamiento con hormona del crecimiento recombinante en niños deficitarios: control terapéutico e impacto económico. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2013 p. 16-17.
8. Rogol A, Hayden G. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. The Journal of Pediatrics. 2014;164(5):S1-S14. e6.
9. Kargi A, Merriam G. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Nature Reviews Endocrinology. 2013;9(6):335-345.
10. Gilsanz A, Picó A, Torres E, Varela C. Guía clínica del manejo de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto. Endocrinología y Nutrición. 2005;52(1):22-28.

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE PEDIÁTRICO CON DÉFICIT DE SOMATOTROPINA EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO, RETRASO NEUROLÓGICO, HIPERACTIVIDAD Y EPILEPSIA

### ANTECEDENTES

Varón de 11 años, que presenta dificultades escolares severas, en 3º de primaria con adaptación curricular de 3º educación infantil (discapacidad intelectual), trastorno de hiperactividad secundario diagnosticado en 2014 y tratado con metilfenidato 20 mg / 12h y risperidona 1 mL / 12h y epilepsia focal diagnosticada en 2007 y tratada con lamotrigina 50 mg / 12 h. Talla baja por déficit de GH en tratamiento con somatotropina 0.8 mg / 24h.

Vive con su madre que es su principal cuidador en una localidad situada a unos 30

kilómetros del hospital. Refiere que hace aproximadamente un año que se separó de su marido y desde entonces atraviesa importantes dificultades económicas.

Tras la decisión clínica del cambio de tratamiento de metilfenidato por lisdexanfetamina por falta de respuesta, acuden a la cita de la consulta de atención farmacéutica para dispensación de somatotropina y consensuar nuevos objetivos farmacoterapéuticos y revisión de los objetivos establecidos en consultas previas.

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

El paciente y su madre acuden a la consulta de pacientes externos del Servicio de Farmacia para recoger la medicación y comunicarnos el cambio de otra medicación concomitante.

El farmacéutico revisa el tratamiento y comprueba si existen interacciones entre los dos tratamientos. Ese día hay muchos pacientes esperando, el familiar parece molesto por la espera.

Cuando el familiar insinúa que alguna vez ha podido olvidar alguna dosis se le advierte de que, si no mantiene una correcta adherencia, se pasará a dispensarle la medicación solamente para cuatro semanas, según el protocolo establecido en el Servicio de Farmacia, con objeto de medir y promover la adherencia al tratamiento.

Se dispensan 2 meses de somatotropina y se le indica el día de la próxima visita.

# CASO CLÍNICO

PACIENTE PEDIÁTRICO CON DÉFICIT DE SOMATOTROPINA EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO, RETRASO NEUROLÓGICO, HIPERACTIVIDAD Y EPILEPSIA

**1**

## OBJETIVO

Consensuar los objetivos farmacoterapéuticos a corto y largo plazo

**2**

## OBJETIVO

Mantener la adherencia en paciente con tratamiento crónico y problemas socioeconómicos y evitar interacciones

**3**

## OBJETIVO

Adaptar el seguimiento farmacéutico a las necesidades del paciente y sus familiares

## RESOLUCIÓN CMO

El paciente acude acompañado de su madre a la cita en la consulta de Seguimiento Farmacoterapéutico del Servicio de Farmacia del hospital.

Como primera actuación, para la organización de la consulta y su seguimiento se revisa en profundidad su historia clínica y se realiza una revaloración global siguiendo el modelo de crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Se clasifica al paciente como nivel 2a: edad 11 años, con deterioro cognitivo, en presencia de fármacos dentro del listado ISMP y con cambios significativos en su tratamiento en menos de tres meses.

Se comprueba la ausencia de interacciones potenciales con todos los tratamientos concomitantes y se refuerza la importancia en comunicar cualquier cambio o inicio de tratamiento tanto crónico como agudo, suplementos dietéticos/vitamínicos o plantas medicinales que vaya a comenzar. Aprovechamos para recordar los posibles efectos

adversos que pudieran aparecer, cómo detectarlos y qué hacer en caso de padecerlos. Mediante vídeos e infografías se le informa de cómo debe tomar la medicación y en qué momento del día. Además se le indica asociaciones de pacientes, páginas webs, blogs y vídeos donde tendrá información sobre las patologías del paciente. En cuanto a la complejidad farmacoterapéutica, empleando la herramienta de la Universidad de Colorado MRCI, nuestro paciente obtiene una puntuación de 15 puntos.

Durante la misma entrevista, la cuidadora del paciente muestra signos depresivos ante la situación familiar que están atravesando y el poco tiempo del que dispone. Comunica creer que algún día se olvidó dar la medicación a su hijo. Por lo que se le refuerza el aspecto motivacional identificando previamente las discrepancias internas, y así mantener el compromiso y la determinación. Recomendamos la descarga y uso de la app AdhPlus que le ayudará, utilizando su terminal móvil, recordándole la toma de la medicación. Me-

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE PEDIÁTRICO CON DÉFICIT DE SOMATOTROPINA EN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO, RETRASO NEUROLÓGICO, HIPERACTIVIDAD Y EPILEPSIA

dante el seguimiento diario de las tomas podrá conocer el nivel de adherencia al tratamiento. Además, se la invita a contactar con el psicólogo del equipo multidisciplinar.

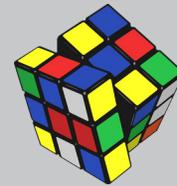
Para más información y consulta recomendamos la visita (y, si lo considera, la inscripción) a la página web de la Asociación de Pacientes deficitarios de GH: <https://deficitgh2.wordpress.com/> y a su grupo en Facebook: Grupo Déficit Hormona Crecimiento.

Se informa al paciente y al familiar de que pueden estar en contacto con nosotros vía online utilizando nuestro correo electrónico o por vía telefónica para concertar citas más adecuadas y para la consulta rápida y directa con el farmacéutico en caso de cualquier duda o problema con el tratamiento. Esta información parece que les resulta de utilidad y se muestran interesados.

Se dispensan 3 meses de somatotropina coincidiendo con la siguiente consulta a Endocrinología.

Durante las visitas posteriores la madre refiere encontrarse más animada tras contactar con el psicólogo, y ha realizado consultas telefónicas para preguntar por posibles interacciones medicamentosas con nuevos fármacos que han sido iniciados por el médico de atención primaria. Según nos comunica, el conjunto de medicación está siendo efectivo y el paciente no ha padecido efectos adversos. Asimismo, visitar las webs recomendadas y la aplicación descargada en su smartphone le ayuda a llevar mejor la farmacoterapia y la enfermedad de su hijo.

### CAPACIDAD



Estratificación según modelo de crónicos de la SEFH en paciente pediátrico: nivel 2A

### MOTIVACIÓN



Refuerzo de la adherencia

### OPORTUNIDAD



Integración en el equipo multidisciplinar

Rápida comunicación con otros profesionales y con los familiares del paciente, lo que permite un entorno de confianza

Recomendar aplicaciones y webs de interés

# TEMA 12. VIH

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN

### 2. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO. PACIENTE NAIVE

2.1 ¿Cuándo iniciar el TAR?

2.2 Combinación de antirretrovirales como terapia de inicio

### 3. CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON CVP INDETECTABLE

### 4. TRATAMIENTO DE RESCATE EN EL PACIENTE VIH

4.1 Fracaso del tratamiento antirretroviral. Definiciones

4.2 Factores determinantes del fracaso virológico

4.3 Objetivo de la terapia de rescate

4.4 Diseño de la terapia de rescate

4.5 Escenarios clínicos de fracaso virológico y recomendaciones actuales de tratamiento

### 5. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TAR

5.1 Adherencia

5.2 Tolerabilidad y toxicidad del TAR

5.3 Comorbilidad. Riesgo de interacciones y polifarmacia

### 6. OPTIMIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN EL PACIENTE VIH

### 7. BIBLIOGRAFÍA

**Autores:** Guzmán Ramos<sup>1</sup>, María Isabel; Manzano García, Mercedes<sup>2</sup>; Robustillo Cortés, Aguas<sup>3</sup>

1. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Valme

2. Especialista Farmacia Hospitalaria. Técnico en Investigación.

3. Farmacéutica Adjunta Hospital General de Riotinto



## 1. INTRODUCCIÓN

En 1982 se definió el término SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Ya para entonces se habían publicado algunos casos entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y se disponía de evidencias científicas claras de que la transmisión, de lo que se creía era un agente infeccioso aún sin identificar, se producía a través de la sangre y del intercambio de fluidos sexuales.

En 1983 se identificó el virus causante de SIDA que no adquirió su nomenclatura oficial hasta 1987 cuando se definió como VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).

El VIH es un retrovirus de ARN, y como tal después de infectar una célula, emplea la enzima transcriptasa inversa para convertir su ARN en ADN e integrarlo en el ADN de la célula huésped, lo que le permite multiplicarse.

El primer fármaco antirretroviral para el VIH fue la zidovudina (AZT), un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN), aprobado por la FDA en 1987. En los siguientes años se fueron aprobando otros antirretrovirales de la misma familia y se pasó de la monoterapia a la biterapia en determinadas situaciones. En 1995 se introdujeron nuevas familias de antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN). Y a partir de entonces se empezaron a usar combinaciones de Tratamientos Antirretrovirales

de Gran Actividad (TARGA) demostrando una tendencia descendente del número de enfermedades oportunistas, de hospitalizaciones y de muertes asociadas al SIDA. Más recientemente, aparecieron los IP potenciados, inhibidores de la entrada e inhibidores de la integrasa (INI).

Gracias a los tratamientos antirretrovirales comercializados en la actualidad, el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica. Se estima que para el año 2030 el porcentaje de pacientes VIH con más de 50 años superará el 70%<sup>1</sup>. El envejecimiento de la población VIH lleva consigo la aparición de enfermedades concomitantes, y por lo tanto un incremento en el uso de medicamentos, lo que puede aumentar el número de interacciones y toxicidades.

La eliminación o erradicación completa del VIH aún no se ha conseguido y quizás nunca pueda conseguirse, dado que el VIH puede alojarse en ciertas células del organismo durante largos períodos de tiempo, además de poder infectar otras células del sistema nervioso donde los fármacos antirretrovirales (FAR) apenas consiguen penetrar. Además, los FAR pueden favorecer la aparición de resistencias si se usan de formar irregular o incompleta, incluso si se usan bien los regímenes de TARGA pueden fracasar por otras razones. Por otro lado, el uso continuado de los antirretrovirales puede dar lugar a numerosos efectos adversos y complicaciones.

## 2. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO

Los principales motivos para iniciar el TAR son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Es importante valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y los FAR que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo.

### 2.1 ¿Cuándo iniciar el TAR?

Desde la aparición del TARGA en 1996 las recomendaciones acerca de cuándo iniciarlo se han modificado en numerosas ocasiones. Al principio se recomendaba tratar si  $CD4 < 500$  cels/ $\mu$ l y/o  $CV > 10.000$  copias/mL. Posteriormente se impusieron unos criterios mucho más restrictivos, recomendándose comenzar el TAR a los pacientes con síntomas derivados del avance de la infección o recuentos de  $CD4 < 200$ . Más recientemente, debido a los resultados de un ensayo clínico y múltiples estudios de cohortes la recomendación se amplió a todos los pacientes con  $CD4 < 350$  y poco después a aquellos con  $CD4 < 500$ .

Actualmente, todas las guías, incluida la española GESIDA<sup>2</sup> recomiendan:

- La administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH para evitar

la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes.

- El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Se debe realizar siempre una determinación de linfocitos  $CD4+$  y CVP previa al inicio del tratamiento. Además, debe prepararse al paciente, proporcionándole información sobre los objetivos del tratamiento y las distintas opciones, seleccionando el esquema terapéutico que mejor se adapte al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones, y valorando el riesgo de mala adherencia.

### 2.2 Combinación de antirretrovirales como terapia de inicio<sup>2</sup>

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH en el momento actual consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN, o a un IP potenciado (Tabla 1). Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP inferior a 50 copias/mL en más del 80% de los casos a las 48 semanas.

Con respecto a los ITIAN se recomienda:

- Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son FTC/TAF o ABC/3TC. Se recomienda su uso en co-formulación.
- La combinación FTC/TDx puede utilizarse como alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia y no exista riesgo de desarrollarlas.

- La combinación ABC/3TC, con un ITINN o un IP potenciado debe evitarse en pacientes con CVP elevada (más de 100.000 copias/mL). A continuación (tabla 13.1) se detallan las recomendaciones de combinación de TAR de inicio.

**Tabla 13.1.** Recomendaciones de TAR de inicio.

3º Fármaco	Pauta	Comentario
<b>Preferentes:</b> Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas		
INI	DTG/ABC/3TC	• ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo
	DTG+FTC/TAF	
	RAL+FTC/TAF	• RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas
<b>Alternativas:</b> Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
INI	EVG/c/FTC/TAF	• Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF	• Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia)
	DRV/p+FTC/TAF	• Es imprescindible evaluar posibles interacciones
ITINN	RPV/FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No indicado en pacientes con CVP &gt;100.000 copias/MI</li> <li>• Puede considerarse de elección en pacientes con CVP &lt;100.000 copias/MI</li> <li>• Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN</li> <li>• Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones</li> <li>• Se debe tomar siempre con una comida</li> </ul>

**Otras pautas posibles:** Estas pautas también han demostrado eficacia, pero o bien la evidencia se considera insuficiente, o tienen des-ventajas respecto a las pautas consideradas preferentes o alternativas

INI	RAL+ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo;</li> <li>• RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas</li> </ul>
IP potenciado	ATV/p+FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones</li> <li>• Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia)</li> <li>• Es imprescindible evaluar posibles interacciones</li> </ul>
	DRV/p+ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo;</li> <li>• Es imprescindible evaluar posibles interacciones</li> </ul>
ITINN	EFV+FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas.</li> <li>• Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN</li> </ul>

### 3. CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON CVP INDETECTABLE

Existen muchos motivos para cambiar un TAR eficaz: intolerancia, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de pastillas o dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste del propio TAR.

Cuando se cambia un régimen antirretroviral en un paciente con viremia suprimida, el

nuevo régimen debe incluir combinaciones recomendadas en el paciente naive (tabla 1). En casos seleccionados los regímenes alternativos o pueden ser apropiados.

- Existen datos suficientes para hacer una recomendación fuerte de cambio de TAR (tabla 13.2).

**Tabla 13.2.** Cambios de TAR

TAR actual	Motivo del cambio	Necesidad del cambio
EFV	Sintomatología del SNC: mareo, trastornos del sueño	Obligado
TDF	Osteopenia/osteoporosis	Obligado
EFV	Toxicidad del SNC subclínica	No se ha demostrado beneficio
IP/r	Diarrea y otros síntomas gastrointestinales asociados a ritonavir	Obligado
TDF	Disminución del FGe, disfunción tubular si se demuestra una acción directa de TDF y se corrigen otros factores	Variable, dependiendo de la magnitud de descenso de FGe y de la disfunción tubular y de la existencia de otros factores causales
IP/r	Dislipidemia, alto riesgo cardiovascular	Variable. No se ha demostrado que el cambio sea mejor que el uso de hipolipemiantes ni el impacto sobre el riesgo cardiovascular
Múltiples comprimidos	Comprimido único	No se ha demostrado que el cambio sea necesario en la mayoría de pacientes

- Recomendaciones sobre cambios entre FAR de la misma clase (tabla 13.3).

**Tabla 13.3.** Recomendaciones sobre cambios entre fármacos antirretrovirales de la misma familia.

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo
TDF	Osteopenia/osteoporosis	ABC
TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón	TAF/FTC
RPV/TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón	RPV/TAF/FTC
EFV/TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón/sintomatología SNC de EFV	RPV/TAF/FTC*
EVG/c/TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón	EVG/c/TAF/FTC
IP/p+TDF/FTC	Prevenir toxicidad por TDF. Disminución del número de comprimidos diarios	DRV/c/TAF/FTC
ABC/3TC	Decisión clínica	TAF/FTC
EFV + 2 ITIAN	Disminución del número de comprimidos diarios	EFV/TDF/FTC o RPV/TDF/FTC
ATV/r	Disminución del número de comprimidos diarios	ATV/c
DRV/r	Prevenir toxicidad por ITIAN	DRV/c
IP/p + 2 ITIAN	Prevenir toxicidad por ITIAN	DRV/r o ATV/r +3TC
IP/p + 2 ITIAN	Dislipidemia	DRV/r monoterapia

- Recomendaciones sobre cambios a FAR de una nueva clase (tabla 13.4).

**Tabla 13.4.** Recomendaciones sobre cambios de fármaco antirretroviral de otra familia diferente

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo
EFV + 2 ITIAN	Dislipidemia/ sintomatología del SNC	RAL+ 2 ITIAN
EFV/TDF/FTC o ATV/ r+TDF/FTC	Disminución del número de comprimidos, evitar efectos de TDF sobre hueso y riñón	EVG/c/TAF/FTC
IP/p + 2 ITIAN		
IP/p + 2 ITIAN	Disminución número comprimidos, dislipidemia, síntomas gastrointestinales	RPV/TDF/FTC o RPV/TAF/FTC
IP/r o ITNN o INI + 2 ITIAN	Disminución del número de comprimidos	DTG/ABC/3TC
IP/p + 2 ITIAN	Dislipidemia	DTG + 2 ITIAN <sup>1</sup> o RAL + 2 ITIAN
IP/r o ITNN o INI + 2 ITIAN	Evitar efectos adversos del régimen actual	DTG - RPV

## 4. TRATAMIENTO DE RESCATE EN EL PACIENTE VIH

### 4.1 Fracaso del tratamiento antirretroviral. Definiciones.

**Fracaso virológico (FV):** CVP >50 copias/mL, confirmada en una segunda muestra consecutiva, transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR. Si la CVP basal es muy elevada, pueden ser necesarias más de 24 semanas de TAR para alcanzar la CVP <50 copias/mL, particularmente en regímenes con IP/r. El FV puede ocurrir con o sin selección de MR.

**Repuntes virológicos transitorios aislados (“blips”):** valores de CVP detectables entre 50 y 200 copias/mL, con valores de CVP previa y posterior <50 copias/mL. Los “blips” aislados no tienen repercusión clínica. Sin embargo, los “blips” frecuentes o cifras de CV entre 500 y 1000 copias/mL se han asociado a mayor riesgo de FV y aparición de MR. En estos casos, se recomienda una monitorización más estrecha, evaluar la adherencia, interacciones farmacológicas, problemas farmacocinéticos por restricciones alimentarias y asegurar una elevada barrera genética de la pauta de TAR.

**Fracaso inmunológico:** incapacidad de obtener un recuento de linfocitos CD4+ >200 céls/ $\mu$ L a pesar de mantener una CVP <50 copias/mL. No se recomienda modificar el TAR por este motivo, salvo retirar fármacos como ZDV o la combinación TDF + ddI (ya muy improbable que se usen en la actualidad), puesto que pueden causar linfopenia.

### 4.2 Factores determinantes del fracaso virológico

- Dependientes del paciente: mala adherencia al tratamiento, dificultad de acceso a la atención sanitaria o de seguimiento de los controles médicos.
- Dependientes del fármaco: esquema de TAR inadecuado.
- Dependientes del sistema sanitario: errores de dosificación, interacciones farmacocinéticas.
- Dependientes del virus: preexistencia de mutaciones de resistencia (MR) transmitidas o adquiridas.

### 4.3 Objetivo de la terapia de rescate

El objetivo de la pauta de rescate es conseguir de nuevo la supresión viral mantenida (<50 copias/mL). Para ello, debe instaurarse un TAR con tres, o al menos dos, FAR activos incluyendo preferentemente al menos un fármaco de una nueva familia. El TAR de rescate no debe retrasarse para evitar el acúmulo de MR, la elevación de la CVP y el deterioro inmunológico.

### 4.4 Diseño de la terapia de rescate

Actualmente se definen una serie de estrategias encaminadas a mejorar el éxito de los tratamientos de rescate<sup>2</sup>:

- Facilitar la adherencia y tolerabilidad al TAR: Identificar causas de mala adherencia e intentar corregirlas; pautar un TAR cómodo, bien tolerado, de escasa toxicidad, teniendo en cuenta las posibles co-morbilidades del paciente.

- Pruebas de resistencia: Mejoran la eficacia del TAR de rescate, especialmente cuando la prueba se realiza mientras que el paciente recibe el TAR que ha fracasado, o en las primeras 4 semanas tras el abandono del TAR. Cuando se dispone de estudios genotípicos previos, deben valorarse todas las MR acumuladas en los sucesivos fracasos virológicos (FV). La ausencia de MR durante un FV sugiere falta de adherencia o ausencia de presión farmacológica (realización de la prueba genotípica después de 4 semanas sin TAR).
- Tropismo viral: Debe determinarse en cada FV cuando se plantea el uso de MVC o se espera resistencia múltiple, excepto si previamente se han identificado ya cepas con tropismo no-R5.
- Revisar el historial terapéutico: Identificar FAR que no se toleraron o FV con fármacos de barrera genética baja, que hubieran podido seleccionar MR no detectadas en la prueba genotípica, si es que ésta se realizó.
- Monitorización de la concentración plasmática de fármacos: No se ha demostrado que mejore la eficacia del TAR de rescate. Debe reservarse para situaciones especiales, que incluyen sospecha de mala adherencia, malabsorción, peso extremo o en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

#### 4.5 Escenarios clínicos de fracaso virológico y recomendaciones actuales de tratamiento.

- Fracaso virológico precoz: es el fracaso a la primera línea de TAR. No se considera tratamiento de rescate hasta confirmarse.
- Fracaso virológico avanzado: en este escenario, la mayoría de los pacientes han fracasado a varias líneas de TAR y presentan MR a dos o más familias de FAR.

El nuevo TAR debe contener 3 FAR totalmente activos. Si no es posible, se recomienda la combinación de 2 FAR plenamente activos y otros que conserven actividad virológica parcial. Pautas con solo 2 FAR completamente activos, basadas en IP potenciado, pueden ser razonables, cuando no es posible utilizar ITIAN ni construir un régimen sencillo con 3 fármacos activos.

En pacientes con FV, DRV/r es el IP potenciado que ha demostrado mayor eficacia en todas las líneas de rescate<sup>3,4</sup>. En presencia de alguna MR mayor a DRV se recomienda la dosis de 600/100mg BID<sup>5</sup>.

DTG es el INI de elección en pacientes con FV que son naive a INI o ITINN (A-I) o en fracasos a otros INI. En pacientes con fracaso previo a RAL o EVG, la dosis recomendada de DTG es 50 mg BID acompañado de TO<sup>6</sup>.

El uso de TPV/r, ENF o análogos de la timidina queda restringido a pacientes sin otras posibilidades terapéuticas.

- Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas: No se recomienda suspender el TAR en pacientes con FV avanzado, sin opciones terapéuticas.

En esta situación, se recomienda usar fármacos que disminuyan la replicación viral y que no seleccionen nuevas MR que comprometan futuros tratamientos.

En pacientes con fracaso virológico sin posibilidades de construir un esquema e TAR supresor se recomienda consultar con clínicos y virólogos con experiencia en tratamientos de rescate avanzado y opciones limitadas, con acceso a fármacos de uso restringido, para construir un esquema “puente” no supresor en espera de la disponibilidad de fármacos activos.

## 5. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TAR

### 5.1 Adherencia

- Antes de iniciar el TAR se debe preparar al paciente e identificar y corregir las causas potenciales de adherencia incorrecta.
- Una vez iniciado el TAR se recomienda efectuar un control a las 2-4 semanas para comprobar la adherencia y corregirla si es preciso.
- La adherencia debe monitorizarse y reforzarse coincidiendo con las visitas clínicas.
- El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinar, adaptado a la disponibilidad de cada centro, que incluya médicos, personal de enfermería, profesionales de apoyo psicológico y farmacia hospitalaria.
- En pacientes con cumplimiento irregular es preferible utilizar pautas basadas en IP potenciado, de preferencia DRV, o el INI DTG (si existe riesgo de interacciones) por su elevada barrera genética, para prevenir la selección de resistencias.
- La combinación a dosis fijas de FAR simplifica el TAR y, por tanto, facilita el cumplimiento mantenido. El uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la mala adherencia selectiva de fármacos.

### 5.2 Tolerabilidad y toxicidad del TAR

**La tolerabilidad** depende de aspectos relacionados con la toma del FAR (número y tamaño de los comprimidos, requisitos de admi-

nistración, incidencia e intensidad de efectos secundarios inmediatos), pero también de factores dependientes del paciente (edad, sexo, peso, situación clínica y expectativas respecto al tratamiento). En la última década tanto los FAR como su galénica han mejorado notablemente, lo cual ha favorecido su tolerabilidad y aceptación por los pacientes.

**Los efectos adversos (EA)** de los FAR pueden ser inmediatos (a corto plazo) o tardíos (a largo plazo):

- EA inmediatos: se producen en los primeros días o semanas de tratamiento y consisten en su mayoría en reacciones de hipersensibilidad (RHS). Los antirretrovirales que se han asociado con mayor relevancia clínica a estas RHS son: nevirapina, efavirenz y etravirina (ITINN), abacavir (ITIAN) y amprenavir (IP). Las recomendaciones al respecto son2:
  - Evitar el uso de FAR cuyos efectos adversos inmediatos sean similares a manifestaciones clínicas o alteraciones de laboratorio ya presentes en un determinado paciente.
  - La determinación del alelo HLA-B\*5701 es obligada antes de prescribir ABC ya que tiene un valor predictivo negativo de casi el 100% para el riesgo de RHS a este fármaco.
  - Si el efecto adverso tiene gran intensidad o duración prolongada o no es asumible por el paciente, se debe cambiar el o los FAR potencialmente implicados.

- **EA tardíos:** aparecen al cabo de meses o años del inicio del tratamiento. El espectro es muy amplio. Su aparición puede variar dependiendo de la combinación de fármacos utilizada, del tiempo de exposición,

de la predisposición del paciente y de factores de riesgo. Los EA tardíos más característicos de los antirretrovirales más utilizados en la actualidad son (tabla 13.5):

**Tabla 13.5.** Efectos Adversos tardíos de los antirretrovirales.

Fármacos	Toxicidad potencial
Tenofovir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar el riesgo de insuficiencia renal.</li> <li>• Hipofosfatemia y déficit de vitamina D</li> <li>• Osteoporosis y fracturas</li> </ul> <p>*TAF disminuye marcadamente la toxicidad renal y ósea</p>
Abacavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de infarto de miocardio en pacientes con alto riesgo cardiovascular</li> </ul>
IP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de enfermedad cardiovascular por su efecto hiperlipemiante</li> <li>• ATV puede producir hiperbilirrubinemia</li> <li>• ATV/r y DRV/r se han asociado a litiasis renal</li> <li>• Descensos de la densidad mineral ósea.</li> </ul>
Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos neuropsicológicos</li> <li>• Incremento de ideas de suicidio</li> <li>• Mayor riesgo de deterioro cognitivos</li> </ul>
INI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos neruopsicológicos (insomnio, cefalea, irritabilidad, ansiedad)</li> <li>• Síndrome de reconstitución inmune</li> </ul>

- Para el manejo de la toxicidad a largo plazo se recomienda<sup>2</sup>:
  - Se debe individualizar el TAR evaluando el riesgo o la presencia de enfermedades crónicas de manera que la pauta elegida no contenga FAR que puedan favorecer la aparición o progresión de las mismas.
  - La retirada de algunos FAR implicados en efectos adversos tardíos puede mejorar, al menos parcialmente, la altera-

ción subyacente, aunque se desconoce si tal modificación puede alterar la historia natural de la enfermedad crónica en cuestión o la supervivencia. Los FAR contribuyen de forma colateral al riesgo o progresión de determinadas enfermedades crónicas, pero hay otros factores que generalmente son más importantes, por lo que se recomienda priorizar la intervención sobre dichos factores.

### 5.3 Comorbilidad. Riesgo de interacciones y polifarmacia.

Actualmente sabemos que la población VIH está envejeciendo, además asociado a este envejecimiento se ha descrito un aumento de las comorbilidades y polifarmacia. Conocer los factores de riesgo de presentar una posible interacción medicamentosa, detectarlos y hacer una estratificación del paciente según el riesgo de tener una inte-

racción nos ayudará a hacer una atención farmacéutica individualizada y eficiente.

El grupo HOSPS investigadores llevó a cabo un análisis de los grupos farmacológicos más prescritos (analgésicos, vitaminas, productos de herboristería y suplementos alimenticios, hipolipemiantes y medicamentos del sistema cardiovascular) y los factores de riesgo de presentar interacciones en pacientes VIH mayores<sup>7,8</sup>. Los resultados se muestran a continuación (tabla 13.6).

**Tabla 13.6.** Factores de riesgo de presentar una combinación de TAR con comedicación contraindicada o con elevada evidencia de interacción.

<b>Factor de riesgo de presentar una combinación TAR-comedicación contraindicada</b>	
Edad (cada 10 años)	OR (IC95%) = 1,17 (1,01-1,35)
Ansiedad	OR (IC95%) = 1,78 (1,32-2,40)
Dislipemia	OR (IC95%) = 1,96 (1,28-2,99)
Carga diaria de medicación no-TAR	OR (IC95%) = 1,13 (1,10-1,17)
TAR que incluye un IP	OR (IC95%) = 2,10 (1,59-2,76)
<b>Factores de riesgo de presentar una combinación TAR-comedicación con moderada o con alta evidencia de interacción.</b>	
Fumador activo o previo	OR (IC95%) = 1,16 (1,00-1,35)
Consumo de drogas o alcohol	OR (IC95%) = 1,46 (1,13-1,88)
Depresión	OR (IC95%) = 1,24 (1,03-1,49)
CVP	OR (IC95%) = 1,12 (1,07-1,19)

La asistencia de nuestros pacientes a distintos profesionales sanitarios donde cada uno maneja patologías específicas, hace necesario la figura de un farmacéutico hospitalario que realice una revisión farmacoterapéutica completa del paciente, entrevista motivacional, negociación de los objetivos de tratamiento de todas sus patologías y

análisis de las posibles interacciones clínicamente relevantes teniendo en cuenta todos los fármacos, fitoterapia, alimentación, productos de gimnasio e incluso de drogas recreativas.

Algunas de las herramientas disponibles para el manejo de las interacciones farmacológicas son (tabla 13.7).

**Tabla 13.7.** Herramientas disponibles para el manejo de las interacciones farmacológicas

Medicación VIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Universidad de Liverpool: <a href="http://www.hiv-druginteractions.org">http://www.hiv-druginteractions.org</a></li> <li>- Hospital Clinic Barcelona: <a href="http://www.interaccionesvih.com">http://www.interaccionesvih.com</a></li> </ul>
Comedicación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Drugs.com: <a href="http://www.drugs.com/drug_interactions.html">http://www.drugs.com/drug_interactions.html</a></li> <li>- Lexicomp de Uptodate: <a href="http://uptodates.scsalud.csinet.es/drug-interactions/?source=responsive_home#-di-druglist">http://uptodates.scsalud.csinet.es/drug-interactions/?source=responsive_home#-di-druglist</a></li> <li>- Micromedex: <a href="http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.14.0/WebHelp/Tools/Interactions/Drugs_Interactions.htm">http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.14.0/WebHelp/Tools/Interactions/Drugs_Interactions.htm</a></li> <li>- Medscape: <a href="http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker">http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker</a></li> </ul>
Productos de herboristería	<ul style="list-style-type: none"> <li>- WebMD: <a href="http://www.webmd.com/interaction-checker">http://www.webmd.com/interaction-checker</a></li> <li>- Memorial Sloan Ketterin Cancer Center: <a href="http://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/pe-largonium-sidoides#field-herb-drug-interactions">http://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/pe-largonium-sidoides#field-herb-drug-interactions</a></li> </ul>
Drogas de abuso, productos de gimnasio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Universidad de Liverpool</li> <li>- Infodrogas VIH: <a href="http://infodrogas-vih.org">http://infodrogas-vih.org</a></li> </ul>



## 6. OPTIMIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN EL PACIENTE VIH

En la actualidad disponemos de fármacos eficaces, bien tolerados y con una posología cómoda para los pacientes. Por lo que el nuevo reto que se nos presenta es la optimización farmacoterapéutica ya que el perfil de paciente VIH ha cambiado. Son pacientes que han controlado su patología infecciosa con los tratamientos disponibles, no presentan efectos adversos y son adherentes, pero a su vez envejecen, desarrollan comorbilidades y toman fármacos para las mismas. Nuestra visión del paciente debe ser más amplia ya que es más probable un evento cardiovascular que una complicación asociada al VIH.

Al aumento de comorbilidades se suma la polifarmacia, la cual se asocia a resultados clínicos negativos, además de la aparición de reacciones adversas, interacciones, uso de fármacos inadecuados y empeoramiento o aparición de factores como la malnutrición, empeoramiento funcional, caídas, fracturas y hospitalizaciones<sup>9</sup>.

Por todo ello, el farmacéutico se erige como pieza clave en la optimización de la farmacoterapia completa del paciente fomentando la comunicación interniveles de todos los profesionales encargados del cuidado del paciente. Para lo cual es fundamental aplicar el nuevo modelo de atención farmacéutica CMO.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, de Wolf F, Hallett TB; ATHENA observational cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2006;206:556-9.
2. Documento de consenso de Gesida/ Plan Nacional sobre Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2018. Disponible en [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida\\_TAR\\_adultos\\_v3-1.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf)
3. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet.* 2007;369(9568):1169-78.
4. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: randomized controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9581):49-58.
5. Sension M, Cahn P, Domingo P, et al. Subgroup analysis of virological response rates with once and twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients without darunavir resistance-associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med* 2013;14(7):437-44.
6. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013;382(9893):700-8.
7. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med* 2013;28(10):1302-10.
8. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I and Raboud J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. *Annals of Pharmacotherapy* 2013;47(11):1429-39.
9. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER (2014) Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:57-65

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON VIH

### ANTECEDENTES

Paciente mujer de 47 años de edad, ex-AD-VP, coinfectada (VIH+VHC). VIH conocido desde hace 26 años. Ha realizado tratamiento con múltiples TAR con escasa adherencia al mismo. Presentó intolerancia a efavirenz por trastornos neuropsiquiátricos. Desde hace seis años en tratamiento antirretroviral con darunavir/cobicistat + emtricitabina/tenofovir (2 ITIAN + IP potenciado) con buena adherencia y excelente respuesta virológica. En la última revisión: asintomática, sin efectos adversos, cumplimiento 100%, CV <20 copias/mL y CD4 614 céls/uL.

Fumadora activa (20 paquetes/año). Ex-bebedora desde hace 5 años. Entre sus comorbilidades destaca candidiasis orofaríngea y

esofágica recurrente desde hace 10 años. Inicialmente en tratamiento con anfotericina B que tuvo que suspender por hipopotasemia grave secundaria. Desde entonces en tratamiento crónico de mantenimiento con micafungina cada 15 días y enjuagues permanentes de nistatina. Sufre de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. No diabetes. En seguimiento por salud mental por síndrome depresivo y conflictividad de comportamiento. Sufre osteoartritis crónica de rodilla. En el último, aumento de dolores osteomusculares y sensación de fragilidad. No alergias medicamentosas conocidas. Realiza tratamiento habitual concomitante al TAR con: ramipril, simvastatina, citalopram, zolpidem y omeprazol. Recientemente ha comenzado tratamiento con ácido alendrónico, calcio y vitamina D.

### RESOLUCIÓN

#### MODELO TRADICIONAL

El paciente acude a la consulta de seguimiento farmacoterapéutico para recoger la medicación pautada por el médico. El farmacéutico revisa el tratamiento y comprueba que la posología es correcta. Encuentra una interacción y se la comunica al paciente para que se lo comunique a su vez, a su médico de infecciosas. El farmacéutico le comenta como debe tomarse la medicación, los posibles efectos adversos y la forma de conservar los medicamentos dispensados.

# 1

## OBJETIVO

Efectividad del tratamiento

# 2

## OBJETIVO

Seguridad y controles de los posibles efectos adversos

# 3

## OBJETIVO

Problemas de adherencia

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON VIH

### RESOLUCIÓN CMO

La paciente acude a consulta de farmacia hospitalaria derivada desde infecciosos para dispensación del TAR y seguimiento farmacoterapéutico habitual. Ha acudido sin cita por presentar lesiones blanquecinas en mucosa oral y faríngea, odinofagia y disfagia. A la exploración observan placas candidiásicas, constatándose recidiva de candidiasis. Se decide realizar ciclo de 10 días de tratamiento continuo con micafungina, y continuar luego con su pauta quincenal habitual. Estratificamos al paciente mediante el modelo de selección y atención farmacéutica de pacientes VIH (coinfectedos o no por VHC) de la SEFH (6): Variables demográficas: 3 puntos (nivel educativo); Variables sociosanitarias y del estado cognitivo-funcional: 4 puntos (hábitos de vida no saludables, trastornos de la conducta); Variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios: 9 puntos (pluripatología/ comorbilidades, coinfección VHC, riesgo de mortalidad CV aterosclerótica); Variables relacionadas con la medicación: 19 puntos (polimedicación, interacciones, cambios recientes en el régimen regular de la medicación, sospecha de PRM, adherencia).

La puntuación total es de 25 puntos, por lo que se clasifica a la paciente como de prioridad 2.

En consulta detectamos un cambio físico en paciente desde la última visita. Presenta enrojecimiento e hinchazón de la cara. Refiere que en las últimas semanas se encuentra más cansada. Se queja de insomnio e intranquilidad que le impide descansar. El familiar que le acompaña refiere labilidad emocional

### CAPACIDAD



Estratificación de los pacientes según el modelo de crónicos de la SEFH en paciente de nivel medio

### MOTIVACIÓN



Formación en administración, adherencia y hábitos de vida saludables.

### OPORTUNIDAD



Facilitar el contacto con otros profesionales

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON VIH

y alteración del estado de ánimo mayor de lo habitual. Revisamos la analítica realizada esa misma mañana en consulta de infecciosos y nos llama la atención la glucemia en ayunas elevada en esta paciente no diabética conocida. Preguntamos por cambios recientes en los hábitos alimenticios, refiere que viene experimentando aumento del apetito desde hace dos semanas. Le ofrecemos pesarse en la consulta y se constata ganancia de 5 kg (75 --> 80 kg) sobre su peso habitual (IMC = 31 --> obesidad tipo I).

Preguntamos sobre cambios del tratamiento habitual, y únicamente reconoce automedicación con fluconazol oral la semana previa, por la aparición de lesiones candidiásicas. Revisamos interacciones medicamentosas del TAR con fluconazol encontrando posible interacción débil con darunavir/cobicistat (1). La calidad de la evidencia es muy baja ya que la coadministración in vivo no se ha estudiado. Teóricamente el fluconazol es un inhibidor moderado de CYP3A4, principal enzima encargada del metabolismo de los inhibidores de la proteasa, sin embargo, los estudios de interacciones medicamentosas con inhibidores de proteasa no mostraron interacciones clínicamente significativas con fluconazol. Del mismo modo, no se espera una interacción significativa con cobicistat, aunque por su potencial inhibidor del CYP3A4 las concentraciones de fluconazol pueden verse aumentadas cuando se administra concomitantemente, recomendándose monitorización clínica tras la administración conjunta. Ante estos hallazgos se descarta una posible interacción con fluconazol como la causante de las alteraciones que presenta la paciente.

Revisamos prescripción domiciliaria en busca de cambios recientes que pudiesen explicar el cuadro de la paciente y descubrimos inicio de tratamiento con triamcinolona intraarticular (desde hace dos meses) y ácido alendrónico, calcio y vitamina D (desde hace un mes). Al preguntar sobre ello refiere que hace dos meses acudió a su médico de familia, por empeoramiento de sus dolores de rodilla, quien indicó tratamiento con infiltraciones de triamcinolona intraarticular. Revisamos posibles interacciones de su TAR con triamcinolona (1). La triamcinolona se metaboliza por CYP3A4 por lo que la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4 (DRV/cobi) podría elevar las concentraciones de triamcinolona y aumentar el efecto exógeno de los corticoides pudiendo desencadenar un síndrome de Cushing. Se han descrito en la literatura varios casos de síndrome de Cushing con el uso de inyecciones intraarticulares de triamcinolona en pacientes con IP potenciados con ritonavir (2). Por lo que no se recomienda la administración conjunta a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos de los corticoides.

Con respecto al tratamiento con ácido alendrónico, calcio y vitamina D iniciado hace un mes. Se lo recetó su médico de familia por extensión de los dolores osteomusculares a articulaciones menores (muñeca) y vértebras. Son conocidos los efectos nocivos del exceso de glucocorticoides en el hueso, por aumento de la resorción ósea y reducción de la formación de hueso (4,5).

Nos ponemos en contacto telefónico con su médico infeccioso. Le comunicamos nuestra

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON VIH

sospecha ante los hallazgos en la entrevista con el paciente y recomendamos modificación del TAR para evitar la interacción descrita. Se deriva de nuevo a la paciente a consulta de infecciosos para nueva valoración por su parte. Tras la cual se decide conjuntamente cambio del TAR pasando de un régimen basado en 2 ITIAN + IP potenciado a 2 ITIAN + INI (emtricitabina/tenofovir + raltegravir).

En la actualidad las guías recomiendan como primera elección del TAR tres tipos de regímenes (5): dos ITIAN y un INI, o un IP potenciado o un ITINN. De entre los ITIAN TDF/FTC, desde 2005, ABC/3TC, desde 2008, y TAF/FTC desde 2016, son las opciones de ITIAN de primera elección. Presentan la ventaja de presentarse en coformulaciones a dosis fijas (CDF). Se recomiendan usar con precaución ABC/3TC en pacientes con un elevado riesgo cardiovascular o una CV mayor de 100.000 copias/mL. Dado que la paciente presenta varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo activo, obesidad) y que además no había presentado ningún problema durante el tratamiento con TDF/FTC se decide mantener los ITIAN. La elección del tercer fármaco debe ser individualizada según la coexistencia de enfermedades, potenciales interacciones, características demográficas y preferencias del paciente. En nuestra paciente la existencia de interacción con el IP se decide cambiar. De entre las opciones de primera línea se descarta EFV por su antecedente de trastorno neuropsiquiátrico y la toma activa de otros psicofármacos. Por lo que se considera que la opción más adecuada es sustituir el IP potenciado por un INI, raltegravir. La posología de ralte-

gravir en dos dosis separadas 12 horas puede comprometer la adherencia al tratamiento. En general son preferibles los regímenes de una sola administración diaria porque favorecen el cumplimiento terapéutico.

Se define un plan para alinear los objetivos a corto y largo plazo y se diseñan las intervenciones que van a facilitar que éstos se alcancen: Uno de los principales objetivos en nuestra paciente será **evitar nuevas interacciones**. Dada la tendencia a la automedicación que presenta ofrecemos información y formación para evitar nuevos problemas en relación con la farmacoterapia. Con respecto a la toma de productos de herboristería o medicina alternativa, le informamos de que no son inocuos y también podrían presentar interacciones.

Se procede a la revisión y validación del nuevo TAR. Explicamos nueva posología destacando la importancia de mantener una buena **adherencia**. Le proponemos usar la aplicación RecuerdaMed® para evitar olvidos, especialmente durante el inicio del nuevo régimen y le entregamos información escrita con instrucciones de la misma. Así mismo, revisamos la medicación concomitante de nuevo para asegurarnos de que no existan interacciones.

En cuanto a la **coinfección VHC**, el clínico nos comunica que se plantea iniciar próximamente tratamiento con ledipoasvir/sofosbuvir. Se comprueban interacciones con TAR por si hubiese que llevar a cabo alguna modificación del mismo y se comienza a motivar al paciente para este nuevo objetivo.

Fomentamos **un estilo de vida activo**, recalcando la importancia de realizar ejercicios

# CASO CLÍNICO

## PACIENTE CON VIH

para fortalecer la rodilla y mejorar su osteoartritis, evitando así la necesidad de infiltraciones de glucocorticoides.

Con respecto al nuevo tratamiento iniciado ante la sospecha de osteoporosis, dado que se trata de una paciente pre-menopáusica, con factores de riesgo (tabaquismo activo, dieta deficiente en calcio y vitamina D), se considera que el efecto exógeno corticoideo potenciado por la interacción con darunavir/cobicistat puede haber contribuido al empeoramiento de los dolores osteomusculares. Le informamos del gran impacto que tendría para su salud el dejar de fumar, se le motiva para ello ofreciéndole unas primeras pautas, así como el contacto de la unidad de deshabituación tabáquica. Además, le informamos de la existencia de diferentes aplicaciones móviles como QuitNow®, Respirapp® o Kwit® que pueden ayudarle en el proceso. Destacamos también el impacto de la **alimentación sobre su salud**. Los beneficios de perder algo

de peso. Le proporcionamos un listado de alimentos ricos en calcio y vitamina D.

Ante la queja de insomnio y mayor ansiedad, le informamos de lo necesario de realizar pautas de higiene del sueño. Se le ofrece interconsulta con el servicio de psicología y psiquiatría del hospital para nueva valoración por su parte ante la mayor labilidad emocional.

Le informamos sobre aplicaciones móviles que le pueden ayudar en mantener una buena adherencia (RecuerdaMed®) y dejar de fumar (QuitNow®, Respirapp® y Kwit®)

También de la existencia de relojes de actividad con los que monitorizarse y que le pueden motivar para iniciar el cambio de estilo vida.

Ofrecemos contacto telefónico y email para que pueda consultar acerca de su farmacoterapia.

Se cita en acto único asistencia con el resto del equipo multidisciplinar.

