



**CONGRESO
NACIONAL**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

MÁLAGA 15-17 OCT 25

Sapere Aude

Reflexión ante nuevos retos

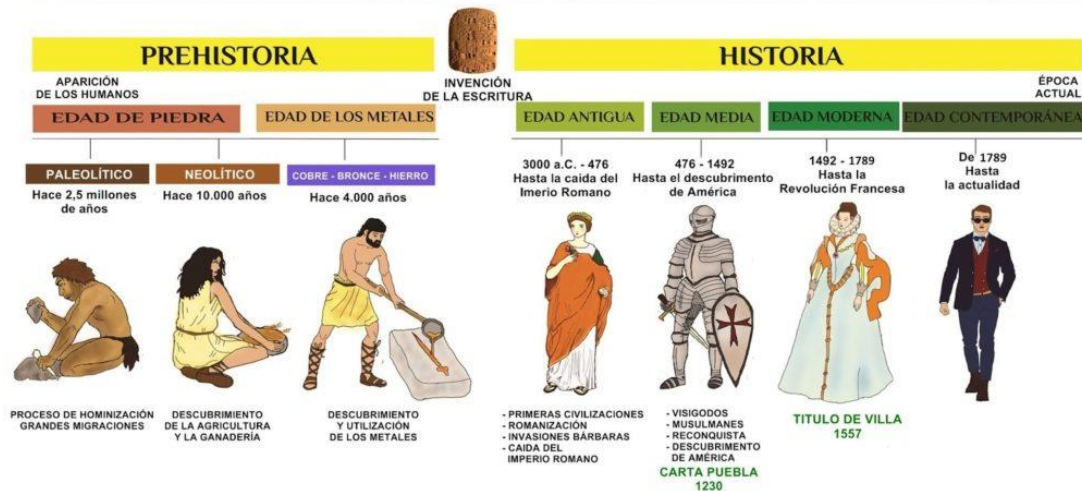
ACTO III. GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEITIS: ABORDAJE CLÍNICO DESDE FARMACIA HOSPITALARIA



Jorge del Estal Jiménez

*FEA. Unitat de Farmàcia Ambulatoria i Pacient Extern
Parc Taulí Hospital Universitari*

LÍNEA DEL TIEMPO



Definición: GEPA (Churg-Strauss)

CONCEPTO

Forma de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), caracterizada por una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos y una vasculitis de vasos de tamaño pequeño a mediano, asociada con asma y eosinofilia.

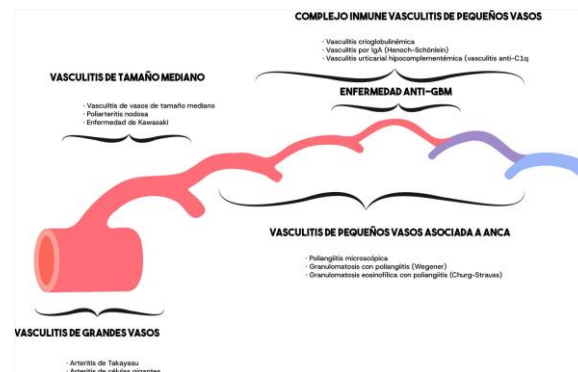
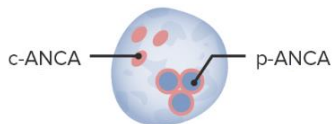
Proceso inflamatorio eosinofílico y granulomatoso asociado a una vasculitis necrotizante de pequeños y medianos vasos que afecta al pulmón y a otros órganos.

inflamación granulomatosa enriquecida en eosinófilos

eosinofilia tisular

vasculitis necrotizante

10-40%



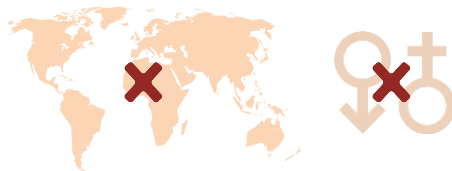
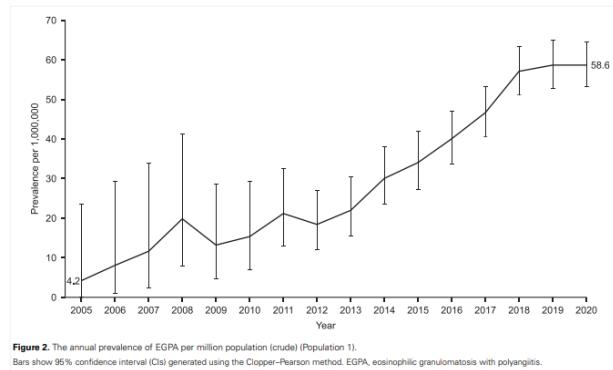
Enfermedad rara

Incidencia: 1,7 casos por millón de habitantes

Prevalencia: 15,6 casos por millón de habitantes

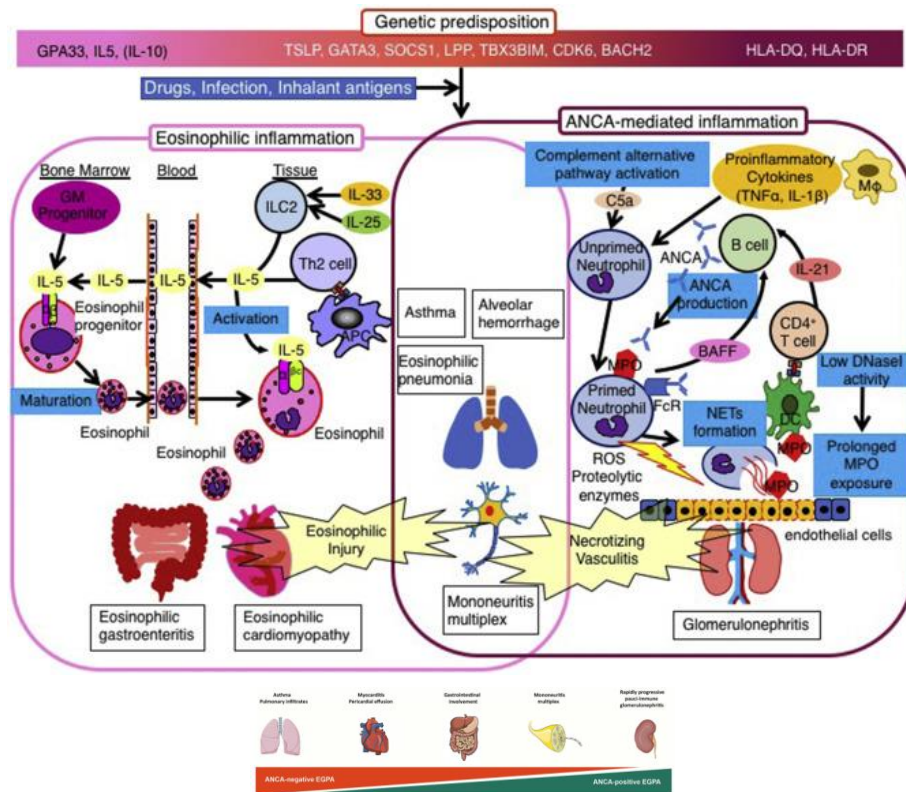
Cierto aumento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad

Aparición en la 4ª-6ª década de la vida (edad media al diagnóstico 48 años)



Bases celulares y moleculares: GEPA

Heterogeneidad etiológica



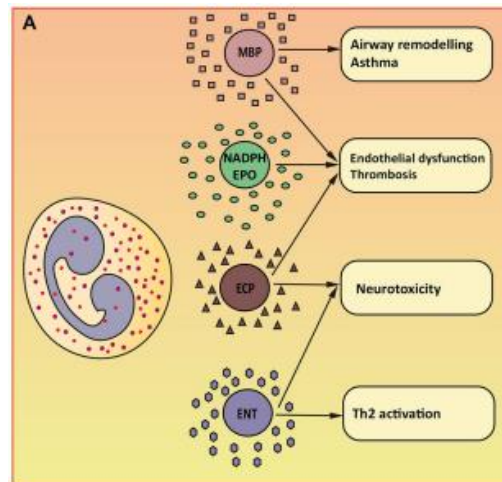
Bases celulares y moleculares: GEPA

NEUROTOXINA DEL EOSINÓFILO (NET):
potencial neurotóxico *in vivo*.

PROTEÍNA CATIÓNICA DEL EOSINÓFILO (ECP):
toxicidad cardíaca, actividad procoagulante y degeneración de fibras nerviosas.

NDAPH-OXIDASA Y PEROXIDASA DEL EOSINÓFILO (EPO):
disfunción endotelial y trombosis.

PROTEÍNA BÁSICA MAYOR (MBP):
remodelación de las vías respiratorias, asma, fibrogénesis y actividad procoagulante.



Manifestaciones: GEPA

Síntomas generales (no específicos):

- Pérdida de peso
- Fiebre
- Dolor muscular



1ª Fase: prodrómica

Preceden a manifestaciones sistémicas

Asma (95-100%) // Rinitis alérgica (70-90%) // Sinusitis (50-75%) // Poliposis nasal (50%)

2ª Fase: eosinofilia

Altos niveles de eosinófilos ($>10\%$ o > 1500 cl/mcL) – **no patognomónica**
Infiltración eosinofílica en pulmón, corazón y sistema gastrointestinal

3ª Fase: vasculitis

Vasculitis necrotizante y granulomas:

- Afectación cutánea (50-75%)
- Neuropatía periférica (55-72%)
- Glomerulonefritis (5-27%)

Las fases pueden ser superponibles y no todos los pacientes las experimentan

Manifestaciones: GEPA

Síntomas generales (no específicos)- 50%:

- Pérdida de peso
- Fiebre
- Dolor muscular



1ª Fase: prodrómica

2ª Fase: eosinofilia

3ª Fase: vasculitis

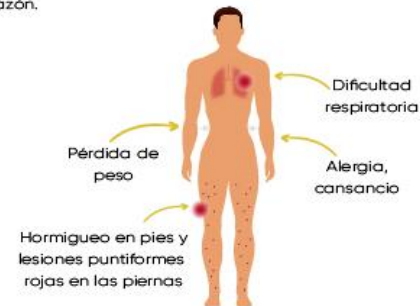


10 AÑOS

Preceden a manifestaciones sistémicas

Asma (95-100%) // Rinitis alérgica (70-90%) // Sinusitis (50-75%) // Poliposis nasal (50%)

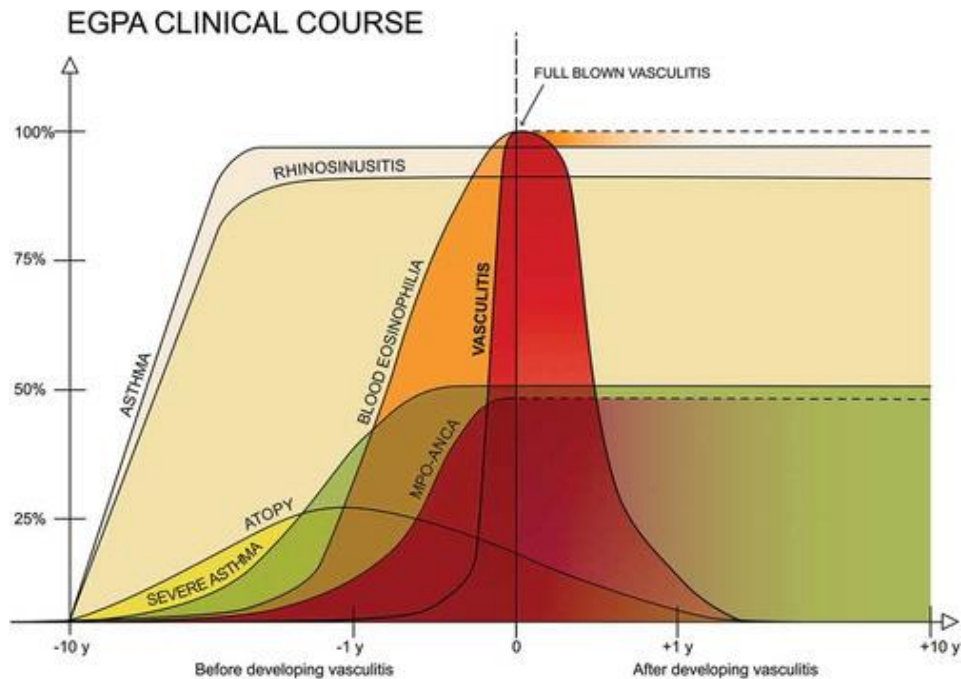
Inflamación de los vasos de pequeño diámetro, generalmente de las vías respiratorias, riñones, piel y corazón.



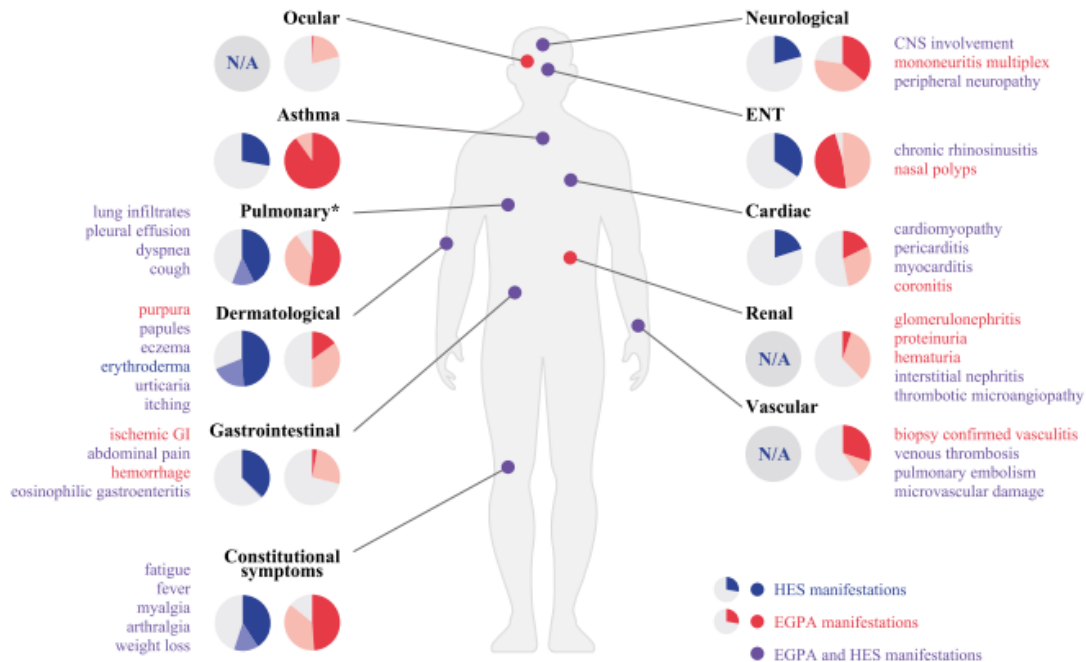
- Vasculitis necrotizante y granulomatosa
- Afectación cutánea (50-75%)
- Neuropatía periférica (55-72%)
- Glomerulonefritis (5-27%)

Las fases pueden ser superponibles y no todos los pacientes las experimentan

Bases celulares y moleculares: GEPA



Manifestaciones: GEPA



Diagnóstico: GEPA



ANCA, anti-neutrophil cytoplasm antibody; BNP, B-type natriuretic protein; EGPA, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; IgE, immunoglobulin E

cuadro clínico secuencial

eosinofilia periférica

histopatología

Diagnóstico: GEPA

GEPA diagnostic work-up

Investigations to be performed in all patients		Investigations to be performed in selected cases	
Baseline investigations	Screening/diagnostic aims	Indications	Procedure(s)
Routine laboratory investigations		Peripheral neuropathy	EMG-ENG (sural nerve biopsy)
Routine serum chemistries	General/haematological assessment	Renal function impairment, urinary abnormalities*	Kidney biopsy
Complete blood count with differential diagnosis		GI symptoms and/or bleeding	Endoscopy
Urinalysis, 24-h proteinuria or urinary protein-to-creatinine ratio	Kidney involvement screening	ENT abnormalities (e.g. polyps, sino-nasal obstruction symptoms, hearing loss)	• Audiometry • Sinus CT scan • FESS
Sputum culture (where available)	Infectious disease screening	Lung infiltrates/pleural effusions	BAL, pleural puncture, lung biopsy
D-dimer, Troponin, BNP	Cardiac involvement screening	Clinical signs of allergic bronchopulmonary aspergillosis	<i>Aspergillus</i> -specific IgE and/or IgG sputum (or BAL) cultures for <i>Aspergillus</i> spp.
Faecal occult blood	Intestinal involvement screening	Purpura	Skin biopsy
C-reactive protein	Disease activity assessment	Clinical or echocardiogram signs of cardiomyopathy	Cardiac MRI (endomyocardial biopsy)
LDH, tryptase, vitamin B12	Screening for myeloproliferative forms	Vascular events and/or high CV risk	Arterial and venous Doppler ultrasonography
Immunological and/or allergic tests ANCA, IgG, IgA, IgM, IgE, IgG4	EGPA-related immune parameters	CNS manifestations	Brain and/or spinal cord MRI (CSF analysis)
Infectious tests • Stool cultures for parasites (e.g. <i>Strongyloides stercoralis</i>) • HIV serology	Screening for parasitic and viral infections	Miscellaneous/haematological	• T cell immunophenotyping • Bone marrow biopsy
Haematological tests • Blood smear (dysplastic eosinophils or blasts) • FIP1L1 fusion proteins	Screening for haematologic forms of hypereosinophilia		
Imaging studies and other procedures			
Chest radiograph and/or HRCT	Lung involvement screening		
Pulmonary function tests			
ENT consultation (with nasal endoscopy)	ENT involvement screening		
Echocardiography	Cardiac involvement screening		
Abdominal ultrasonography	General assessment, screening for hepato-splenomegaly (haematological hypereosinophilia)		

Diagnóstico: GEPA



2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY CLASSIFICATION CRITERIA FOR **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having eosinophilic granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Obstructive airway disease	+3
Nasal polyps	+3
Mononeuritis multiplex	+1

LABORATORY AND BIOPSY CRITERIA

Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9/\text{liter}$	+5
Extravascular eosinophilic-predominant inflammation on biopsy	+2
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-3
Hematuria	-1

Sum the scores for 7 items, if present. A score of ≥ 6 is needed for classification of **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**.

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

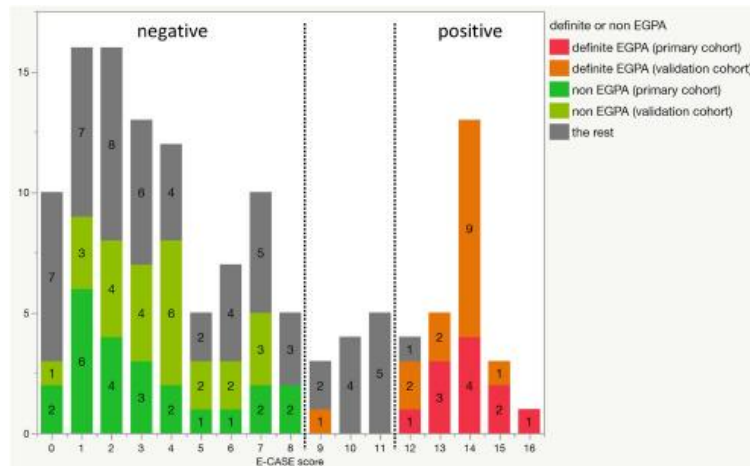
BVAS - FFS

Diagnóstico: GEPA

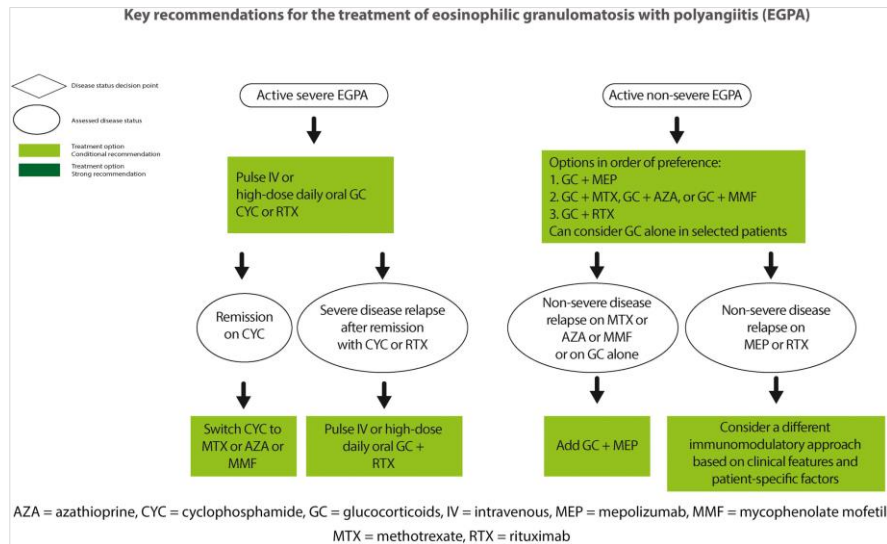
E-case score

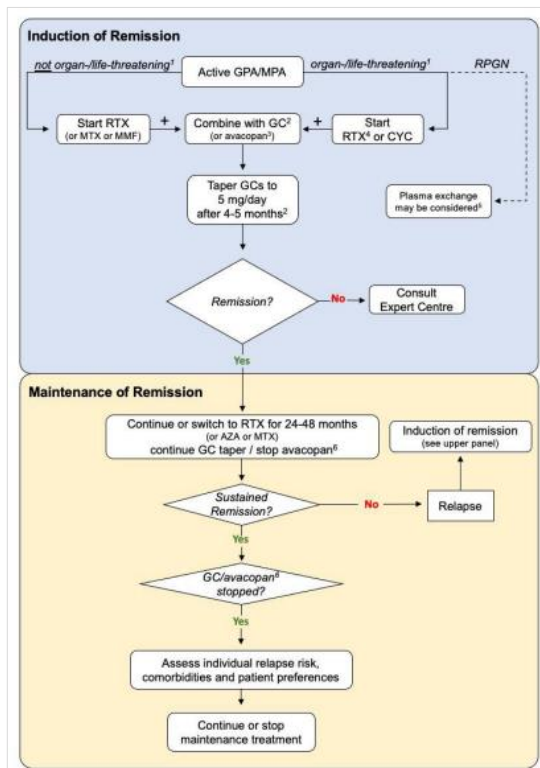
A novel scoring system (E-CASE score) to differentiate EGPA from other eosinophilic disorders.

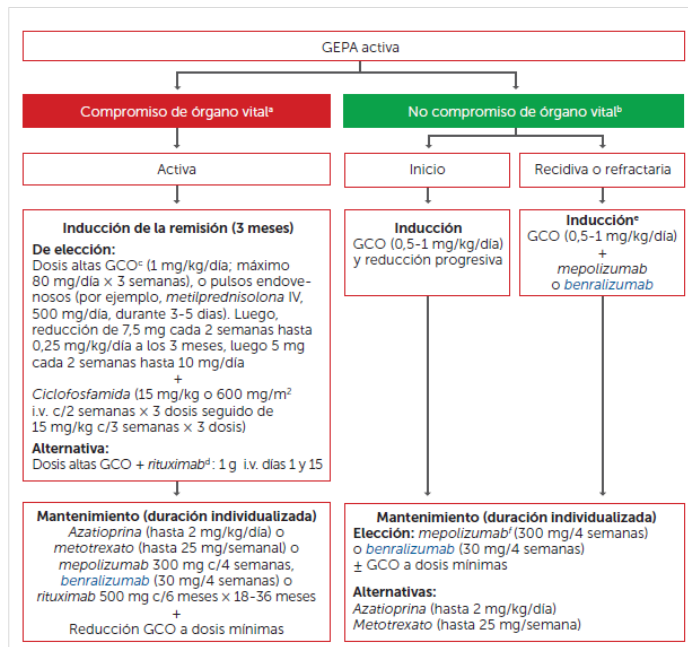
Item (based on eosinophilia)	Weight
Peripheral nerve disorder	+3
Vasculitis detected by pathological examination	
RF positivity	
Asthma	+2
Lung involvement	+1
Skin involvement	
MPO-ANCA positivity	
IgE elevation	
CRP elevation	
Atopic dermatitis	-1



Estadio	Definición
Enfermedad grave	Vasculitis con manifestaciones que ponen en riesgo órganos vitales
Enfermedad no grave	Vasculitis sin manifestaciones que ponen en riesgo órganos vitales
Remisión	Ausencia de signos o síntomas clínicos
Enfermedad refractaria	Activa y persistente a pesar de tratamiento
Recaída	Recurrencia de la enfermedad tras remisión







Inducción de la remisión: GEPA

Con compromiso
de órgano vital



Glucocorticoides sistémicos: *Gold Standard* de tratamiento - remisión en el 90% de los casos



- VÍA IV: prednisona o equivalente 1mg/Kg/24h (máx. 80mg/día)
metilprednisolona 500-1000mg IV x5 días

seguridad

Diabetes Mellitus T2
Úlcera péptica
Cataratas
Trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular
Depresión ansiedad



Ciclofosfamida: vía IV 15mg/Kg/2 semanas x 3 dosis seguido de 15mg/Kg/3 semanas x 3 dosis
Alternativa -> Rituximab: IV 1000mg días 1 y 15

Inducción de la remisión: GEPA

Sin compromiso
de órgano vital



INICIO: Glucocorticoides sistémicos: *Gold Standard* de tratamiento - remisión en el 90% de los casos

- VÍA ORAL: prednisona o equivalente 0,5 – 1mg/Kg (max. 80mg)/24h
- Si enfermedad multiorgánica aguda: metilprednisolona 500-1000mg IV x5 días

seguridad

Diabetes Mellitus T2
Úlcera péptica
Cataratas
Trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular
Depresión ansiedad



RESISTENTE O RECAÍDA TEMPRANA: añadir anti IL-5 (mepolizumab o benralizumab)

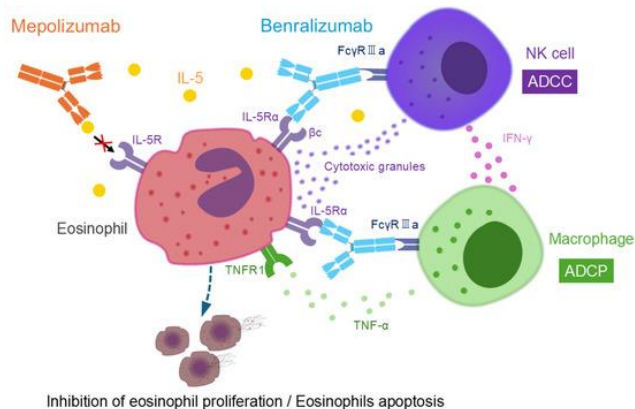
Mantenimiento de la remisión: GEPA



anti IL-5 (mepolizumab o benralizumab)

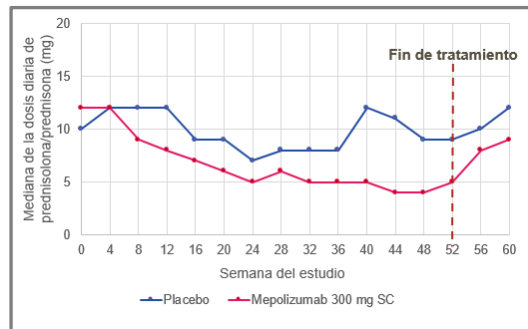
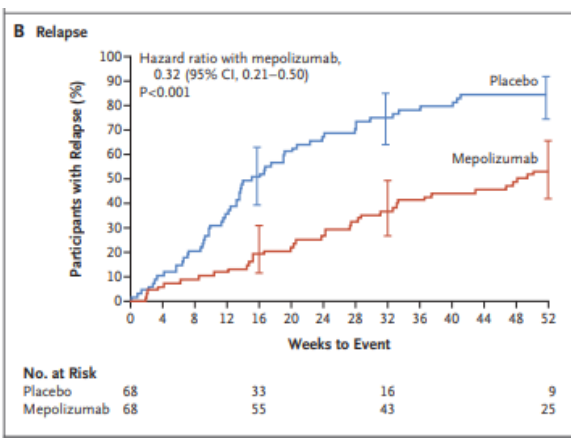
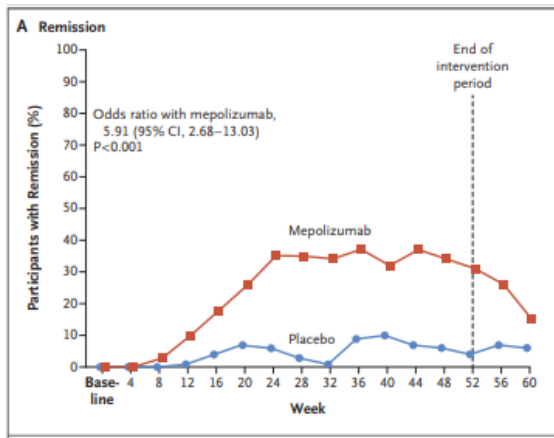
MEPOLIZUMAB
Vía subcutánea: 300mg/4semanas

BENRALIZUMAB
Vía subcutánea : 30mg/4 semanas



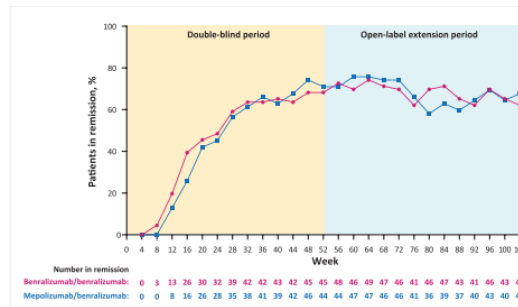
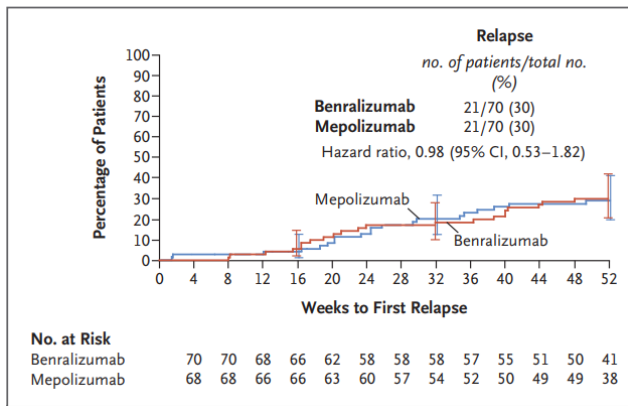
Mantenimiento de la remisión: anti IL-5

MEPOLIZUMAB



Mantenimiento de la remisión: anti IL-5

BENRALIZUMAB



Mantenimiento de la remisión: anti IL-5



	Mepolizumab	Benralizumab
Mecanismo de acción	- Anticuerpo monoclonal anti-IL-5 humanizado - Bloquea la señalización de IL-5, inhibiendo la proliferación de eosinófilos	- Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor α de IL-5 - Elimina los eosinófilos a través de ADCC y ADCP
Efectos sobre los eosinófilos y otras células inmunes	- Reduce los eosinófilos en la sangre periférica, posiblemente en los tejidos y la médula ósea - Suprime selectivamente la iEos - Puede ayudar a mantener la homeostasis inmunitaria	- Elimina casi por completo los eosinófilos en la sangre, la médula ósea y los tejidos. - Reduce los basófilos sin degranulación - La eficacia puede depender de las células NK CD56dimCD16bright.
Ensayos clínicos	- Ensayo MIRRA (2017) - 300 mg subcutáneos cada 4 semanas	- Ensayo MANDARA (2024) - 30 mg subcutáneos cada 4 semanas
Eficacia en ECA	- Superior al placebo para lograr la remisión y el control de las recaídas - Requerimientos reducidos de glucocorticoides	- No inferior al mepolizumab - Mayor potencial de logro sin glucocorticoides (41% frente a 27%)
Perfiles de seguridad	- Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, dolor de cabeza (~10%) - No se han reportado efectos adversos graves	- Comunes: eventos relacionados con COVID-19 - Eventos adversos graves ligeramente menores que con mepolizumab (6% frente a 13%)
Incidencia de ADA	~3,6%	~9%
Perfil de paciente preferido	- Pacientes que actualmente reciben IS	- Pacientes especialmente preocupados por los efectos secundarios relacionados con los GC
Objetivo principal del tratamiento	- Reducción gradual de GC preservando el equilibrio inmunológico	- Reducción rápida de eosinófilos y minimización de la toxicidad de los GC



Varón de 41 años

Asmático de 8 años de evolución

RSCcPN no intervenido

No otros antecedentes de interés

Bronquitis de repetición en los últimos 4 meses en tratamiento con CO

Budesonida + formoterol 320/9mcg /12h

Adherencia: TPM > 95% // TAI 50
TI adecuada



Motivo de consulta

Clínica de disnea, ortopnea y dolor pleurítico bilateral de 1 semana de evolución.
Asocia parestesias / hipostesia en EID en territorio alternante (dorso del pie, zona de peroneo lateral y talón) de 1 mes de evolución
Síndrome constitucional de 4 meses con pérdida de 5 kg

Analítica

Leucocitosis con componente de eosinofilia; EOS > 10% ($2,42 \times 10^9/L$)

Radiología

Rx torax con derrame pleural bilateral y opacidades reticulares perihiliares junto con cardiomegalia

¿empiema?



Diagnóstico: GEPA



Clínica

Persiste con malestar general y postrado, con algún pico de fiebre-febrícula.

Hemocultivos negativos

Análíticas con persistencia de RFA elevados y eosinofilia en aumento(hasta $20.08 \times 10^9/L$) / proBNP y TnT us negativas

Autoinmunidad

FR 138 UI/mL

IgE 1493 UI/mL

IgG4 241 mg/mL

Resto negativo (ANAs, ENAs, ANCA)

Ecocardiograma transtorácico

Derrame pericárdico severo, sin compromiso hemodinámico

Engrosamiento difuso de septos interlobulillares y de intersticio peribroncovascular

Engrosamiento liso e hipercaptante de pericardio

Serologías

Strongyloides y Trypanosoma cruzi negativo

Quantiferon negativo

Serología de VIH negativa

AcsHB positivo (resto negativo)

Clínica

Reinterrogando al paciente presenta púrpura cutánea en tobillo derecho 4-5 días antes del ingreso

Diagnóstico: GEPA



cuadro clínico secuencial

eosinofilia

histopatología



ANCA, anti-neutrophil cytoplasm antibody; BNP, B-type natriuretic protein; EGPA, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; IgE, immunoglobulin E

Caso clínico

Electromiografía

Mononeuropatía axonal del nervio sural derecho aislado

BROTE GRAVE CON COMPROMISO DE ORGÁNICO

Metilprednisolona IV 500mg x 3 días + mantenimiento con 50mg/día

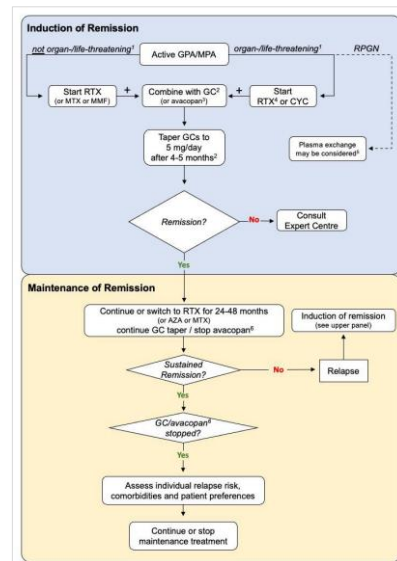
Rituximab IV 1g; días 1 y 15

Clínica -1s

Asintomático, salvo temblor distal de manos. No algias ni disnea. No lesiones cutáneas. No cambios en cuanto a la clínica de PNP en EID.



Caso clínico



Clínica

Clínicamente ha estado bien, sin disnea ni dolor torácico.
No clínica obstructiva de vía aérea superior ni exacerbación de asma. No fiebre. Poliposis nasal.
Mejoría de la clínica neurológica.

MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

Mepolizumab 300mg/4s

Descenso de GCO

Visita Atención Farmacéutica



Formación y educación al paciente

Coordinación asistencial

Seguimiento farmacoterapéutico

Caso clínico

CALENDARIO ADMINISTRACIÓN MEPOLIZUMAB (Nucala®)

MANTENIMIENTO

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis / Síndrome hipereosinofílico

Nombre

Dosis mepolizumab	Nº de plumas	Fecha
300mg	3 plumas de 100mg	23/2/2024
300mg	3 plumas de 100mg	22/3/2024
300mg	3 plumas de 100mg	19/4/2024
300mg	3 plumas de 100mg	17/5/2024
300mg	3 plumas de 100mg	14/6/2024
300mg	3 plumas de 100mg	12/7/2024
300mg	3 plumas de 100mg	9/8/2024
300mg	3 plumas de 100mg	6/9/2024
300mg	3 plumas de 100mg	4/10/2024
300mg	3 plumas de 100mg	1/11/2024
300mg	3 plumas de 100mg	29/11/2024
300mg	3 plumas de 100mg	27/12/2024
300mg	3 plumas de 100mg	24/1/2025
300mg	3 plumas de 100mg	21/2/2025

Después 300mg/4 semanas.

Este calendario es para facilitar el cálculo de la fecha de administración. Este calendario para un año de tratamiento. Recuerde que la última fecha de este calendario no indica el fin del tratamiento. El tratamiento solamente finalizará cuando le indique su médico. Este calendario es válido para la posología actual. Si hubiese un cambio de posología el calendario no será válido. Si necesita un nuevo calendario de administración, contacte con el personal de la UFA-PE.

Unidad de Farmacia Ambulatoria / Paciente Crónico - UFA-PE
Servicio de Farmacia
farmaciaambulatoria@sefh.es
Revisión del texto / Delgado - v01_18/03/2024



Clínica

Asintomático salvo hipostesia en zona sural D ocasional e intermitente que dura 2-3 días, secuela de clínica al diagnóstico.

ETT control: ventrículo izquierdo sin dilatación ni engrosamiento. Función ventricular conservada. Sin signos de derrame.

MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

Mepolizumab 300mg/4s ?

Visita Atención Farmacéutica



Observaciones asociadas al paciente		
Descripción	Valor	Fecha
Eosinófilos	0.05 x 10 ⁹ /L	18-06-2025
Eosinófilos	0.05 x 10 ⁹ /L	16-01-2025
Eosinófilos	0.06 x 10 ⁹ /L	18-10-2024
Eosinófilos	0.03 x 10 ⁹ /L	25-06-2024
Eosinófilos	0.04 x 10 ⁹ /L	26-04-2024
Eosinófilos	0.02 x 10 ⁹ /L	19-04-2024
Eosinófilos	0.01 x 10 ⁹ /L	12-03-2024
Eosinófilos	0.01 x 10 ⁹ /L	09-02-2024
Eosinófilos	0.08 x 10 ⁹ /L	29-01-2024
Eosinófilos	0.69 x 10 ⁹ /L	23-01-2024
Eosinófilos	↑ 12.65	18-01-2024
Eosinófilos	↑ 12.50	15-01-2024
Eosinófilos	↑ 17.59	13-01-2024
Eosinófilos	↑ 20.08	09-01-2024
Eosinófilos	↑ 2.42	06-01-2024



Conclusiones: GEPA



La GEPA es una enfermedad rara y heterogénea, con manifestaciones multisistémicas que requieren un diagnóstico secuencial y coordinado entre especialidades.

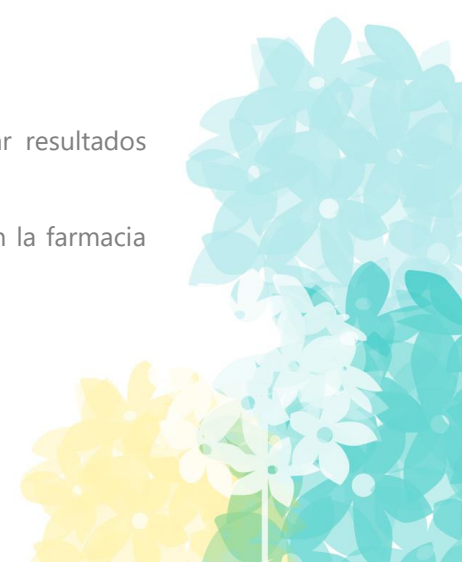
Los glucocorticoides siguen siendo el pilar de la inducción, pero el uso de terapias biológicas anti-IL5 (mepolizumab, benralizumab) ha mejorado la remisión y la calidad de vida, permitiendo reducir la exposición a corticoides.

El farmacéutico hospitalario tiene un papel clave en:

- la individualización y el seguimiento del tratamiento
- la monitorización de seguridad y efectividad del tratamiento
- la educación del paciente y el fomento de la adherencia
- la coordinación asistencial

La atención farmacéutica estructurada permite integrar al paciente en su proceso terapéutico y optimizar resultados clínicos y humanísticos.

La GEPA es un ejemplo paradigmático de cómo la medicina personalizada y el trabajo multidisciplinar —con la farmacia hospitalaria como nexo— pueden favorecer el manejo de enfermedades complejas.



Sapere Aude

Reflexión ante nuevos retos



**CONGRESO
NACIONAL**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

MÁLAGA 15-17 OCT 25



Gracias

jorgedeles@gmail.com / jdelestalj@tauli.cat