

O.F.I.L.

REVISTA DE LA

VOL. 12 - Nº 1 - 2002

Editorial

JORGE APERTA

11

Originales

Repercusiones clínicas de la escasez de dosis disponibles en las presentaciones farmacéuticas de algunos fármacos

CLARA ISABEL COLINO GANDARILLAS, AMPARO SÁNCHEZ NAVARRO

12

Uso terapêutico das novas fluoroquinolonas autorizadas no mercado farmacêutico português

MANUEL MORGADO, FERNANDO CAMPOS, IDALINA FREIRE, JOÃO RIBEIRO, OLÍMPIA FONSECA, PAULA GOULÃO, RENATA BARBOSA

19

Atención farmacéutica en cáncer de pulmón. Diseño de una base de datos

ESTEPA MJ, RANGEL JF, ESTEPA A, LISO J

27

Imatinib - Uma nova alternativa terapêutica no tratamento Leucemia Mielóide Crónica?

ANA PAULA DINIS

34

Evolución de los medicamentos de uso compasivo en pediatría

PÉREZ-LANDEIRO ANTONIO, PANADERO MARÍA ISABEL, REVUELTA MARÍA PILAR, ALCÁCERA MARÍA ARÁNZA, VIÑUALES CARMEN, NAVARRO HERMINIA

45

Radiofármacos em Farmácia Hospitalar

VEIGA JORGE MANUEL PEREIRA

53

Efecto farmacológico del anticuerpo monoclonal cA2 (Infliximab) sobre las células productoras de TNF α en la enfermedad de Crohn. A propósito de un caso

M ARTEA JIMÉNEZ, A AGARRADO, JM URRÁ ARDANAZ

58

Intervención farmacéutica en la detección de errores potenciales en prescripción de citostático

ALCÁCERA LÓPEZ MARÍA ARÁNZA, REBOLLAR TORRES ELENA, ABAD BAÑUELOS BEATRIZ, REVUELTA MÍNGUEZ MARÍA PILAR, IDOPE TOMÁS ÁNGELA, PALOMO PALOMO PABLO

64

O.F.I.L.

REVISTA DE LA

Director

Javier Liso Rubio

Subdirectora

M^a José Estepa Alonso

Secretario de Redacción

Juan Francisco Rangel Mayoral

Comité Editorial

Zully Moreno de Landívar. BOLIVIA

Edith Flores. BOLIVIA

Micheline M.M. de A. Meiners. BRASIL

M^a Jesús Martínez Tutor. ESPAÑA

Martha Nelly Cascavita. COLOMBIA

Blas A. Vázquez. PARAGUAY

Yaritza Castillo Díaz. VENEZUELA

Comité de Redacción

F. Zaragoza García. ALCALÁ DE HENARES

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. ÁVILA

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

J.J. Urende Haro. DON BENITO

L. Santos Miranda. ELVAS (Portugal)

M^a J. Faus Dader. GRANADA

F. Martínez Romero. JAÉN

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

B. Del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

M.C. Martí Bernal. MADRID

J.M. González de la Riva L. PAMPLONA

J. Bautista Paloma. SEVILLA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

M. Martínez Camacho. TOLEDO

F. Selma Medrano. VALENCIA



La Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana (O.F.I.L.) surge en España en diciembre de 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización (O.F.I.L.) es la única que reúne a los farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los «curricula» académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

JUNTA DIRECTIVA **de la Organización de Farmacéuticos** **Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.)**

Presidenta

Zully Moreno de Landívar
Padilla 349-Casilla 157
Tel. (591-46) 454-555
Fax (591-46) 912-580
Sucre - Bolivia
E-mail: landiv@mar.scr.entelnet.bo

Vicepresidenta

Yaritza Castillo Díaz
Avda. M^a Teresa Toro
Residencia Asissi, Piso 1º n° 4
Las Acacias
Hospital Universitario de Caracas
Apartado Postal 48030
Los Changuaramos, Caracas 1041-A
Tels. Trabajo (58-212) 606-7149 / 662-8682
Tel. Casa (58-212) 870-5347
Fax Trabajo (58-212) 662-8682
Caracas - Venezuela
E-mail: yaritzacastillo@hotmail.com

Secretaria General

Edith Florez Giraldez
Calle 7 n° 1777, Barrio Gráfico
Tel. (591-02) 212425
La Paz - Bolivia

Tesorera

María Eugenia Delgado de Vera
Raúl Fernández de Córdova, 71
Tel. (591-64) 45091
Sucre - Bolivia

Presidente anterior

Guadalupe Solís Chavarín
Calle Benjamín Franklin, 47
Colonia Hipódromo Condesa
C.P. 06140, México, D.F.
Tel. y Fax Casa (52) 5534 34 11
Fax ULSA (52) 5271 25 53
Tel. móvil 212 99 066
E-mail: gsolis@ci.ulsal.com.mx
ofilsolis@spin.com.mx

EXPRESIDENTES

Teresa Catalina Domecq Jeldres

Rosembluth 1014 - Sector 7
Santiago de Chile
Tel. y Fax (562) 777 94 14
E-mail: cdomecq@uach.cl

Luz Milagros Gutiérrez

Escuela de Farmacia,
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico
PO BOX 365067 00936-5067 San Juan,
Puerto Rico
Tel. (787) 758 25 25 ext. 5330, 5301
Fax (787) 754 69 95
E-mail: lgutierrez65@hotmail.com

Alberto Herreros de Tejada

Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, Km. 5400
28041 Madrid, España
Tels. (34) 91 390 80 59 / 91 390 80 97
Fax (34) 91 390 80 67
E-mail: aherreros@hdoc.insalud.es

Antonio Iñesta García

Profesor Asociado de Farmacología de la
Universidad Complutense de Madrid
Escuela Nacional de Sanidad
Jefe de Departamento
C/ Sinesio Delgado, 8
28029 Madrid, España
Tel. (34) 91 38 77 853
Fax (34) 91 38 77 868
E-mail: ainesta@isciii.es

Ana María Menéndez

Costa Rica 4550 - 1° piso Departamento 4
Buenos Aires, Argentina
Tel. y Fax (541) 483 305 83
E-mail: aname@datamarkets.com.ar

José Aleixo Prates e Silva

Caixa Postal 572
Natal-Brasil 59022-970
Tel. res. (84) 219 21 93
Cel. (84) 982 89 12
Fax (84) 219 21 93
E-mail: farmacia@unp.com.br

Joaquín Ronda Beltrán

Colegio Oficial de Farmacéuticos
Jorge Juan N. 8
03002 Alicante, España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
E-mail: j.ronda.000@recol.es
j.ronda@meditex.es

† Guadalupe Solís Chavarrín

Calle Benjamín Franklin, 47
Colonia Hipódromo Condesa
C.P. 06140
México, D.F.
Tel. y Fax casa (52) 5534 34 11
Fax ULSA (52) 5271 25 53
Tel. móvil 212 99 066
E-mail: gsolis@ci.ulsal.com.mx
ofilsolis@spin.com.mx

DELEGADOS

Argentina

Hilda Rapisardi

Avenida Montes de Oca 853-3° piso Dto. A
1270 Buenos Aires, Argentina
Tel. 0054-11-43011277
E-mail: hrapisardi@roche.com.ar
rapisardi10@yahoo.com

Bolivia

Mª Ruth Delgadillo de Badani

Colegio de Bioquímica y Farmacia
Calle Loa # 619
Tel. y Fax (591-64) 53039
Sucre

Brasil

Lindemberg A. Costa

Rua Barão de Jeremoabo, s/n.
Campus Universitário de Ondina
Faculdade de Farmácia sala 215, UFBA
Ondina/Salvador/Bahia
lindemb@ufba.br

Colombia

Martha Nelly Cascavita

Jefe de Farmacia
Fundación Clínica SAHIO
Diagonal 110, n° 5367
Bogotá
Tel. Casa (571) 315-8581
Tel./Fax Oficina (571) 271-4941
E-mail: farmshaio@yahoo.co

Costa Rica

Sonia Cruz Vega

Jefe de Sección Farmacia
Dirección Técnica de Servicios de Salud
Apartado 161-2200 Coronado
Tels. (506) 295 2137 - (506) 295 2288
Fax (506) 223 4959
E-mail: frasonia@racsa.co.cr
scruz@ccss.sa.cr

Cuba

Caridad de los Ángeles Sedeño Argüellos

Facultad de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
San Lorenzo y L. Vedado
Ciudad de La Habana
Tels. (537) 78 35 42 / 70 76 11 / 79 27 84
Fax (537) 33 68 11
E-mail: ffam@comuh.uh.cu
ffarm@nova.uh.cu
cary@ifl.uh.cu

Chile

Alma Belmar Herrera

C/ Juan Moya Morales, n° 990, Ñuñoa
Santiago de Chile
Tels. (562) 364 05 54 / 350 72 67
Fax (562) 350 75 71
E-mail: almabh@entelchile.net
almabh@hotmail.com

Ecuador

Marco Antonio Dehesa González

Lugo, 327 entre Lérica y Ladrón de Guevara
La Floresta, Quito
Tel. (593) 22 27 113
Fax (593) 25 07 653
E-mail: bolrod@uiio.satnet.net

España

Mª Jesús Martínez Tutor

Jefe del Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro
Autonomía de la Rioja 3
26004 Logroño
Tel. Trabajo (34-941) 29 45 75
Tel. Casa (34-941) 25 40 82
Fax (34-941) 29 45 14
E-mail: m.martinez.000@recol.es
farmacia@hsanmillan.es

Guatemala

Anne Marie Liere de Godoy

3ra. Calle 6-47 Zona 1
Antiguo Edif. Facultad de Farmacia
Ciudad de Guatemala
Tels. Trabajo (502) 230-0539 / 230-0184
Tel./Fax. Casa (502) 256-2565
E-mail: amlgodoy@infovia.com.gt

Honduras

Joaquín Ochoa Valle

Colonia Lara, Apdo. 759
Tegucigalpa
Tel. y Fax (504) 239-4280

México

Ricardo Oropeza Comejo

Río Ometepe, 5. Col. Colinas del Lago
Cuautitlán Izcalli, C.P. 54744
Estado de México
Tel. Oficina (52) 308175
Fax Oficina (52) 308176
Tel. Casa (52) 551792638
E-mail: roropeza@abchospital.com

Nicaragua

Mayra J. Ortega de Ruiz
Bello Horizonte, casa J-III-11
Managua
Tel./Fax (505) 249-5969

Panamá

Hildauro Acosta de Patiño
Apartado Postal 10816,
Estafeta Universitaria
República de Panamá
Tel. y Fax (507) 223 85 30
Tel. particular (507) 212 33 71
E-mail: hiacosta@cwpanama.net

Paraguay

M^ª Elisa Rabito de Pino
Tte. Víctor Bereiro 586
Asunción
Tel. Casa (595-21) 290398
Tel./Fax Hospital (595-21) 290130
Fax (595-21) 225054/(595-21) 223358
apino@sce.cnc.una.py

Perú

José R. Juárez Eyzaguirre
Los Tulipanes K., 7. Urb. Sirius,
Lima 12
Tel. (511) 495-3572
Fax (511) 328-4741
E-mail: d130037@unmsm.edu.pe
unmsm.farmatecnia@mailexcite.com

Portugal

Jorge Manuel Gonçalves Aperta
Hospital Sousa Martins. Serviços Farmacêuticos

Avda. Rainha D. Amélia
6300-857 Guarda
Urbanização do Cabeço, lote 10-2º esq.
6300 Guarda
Tel. Oficina (351) 271-200-336
Tel. Part. (351) 271-213453
Fax (351) 271-200339
E-mail: jorge-aperta@clix.pt

República Dominicana

Altagracia Méndez
Avenida 27 de Febrero, 287
Don Bosco, Santo Domingo
República Dominicana
Tel. (1-809) 5657477. Ext-3204
Fax (1-809) 6831405

Uruguay

M^ª Isabel Suiffet
Av. Garibaldi 2020
Montevideo
E-mail: martinezsuiiffet@hotmail.com

Venezuela

Yaritza Castillo Díaz
Apartado Postal 48030
Los Chaguaramos
Caracas, Venezuela
Tel. y Fax (582) 662 8682

Director de la Revista

Francisco Javier Liso Rubio
Jefe Servicio Farmacia. Hospital Infanta Cristina
Ctra. Portugal, s/n.
06001 Badajoz - España
Tel. y Fax 34-924-218 113
E-mail: jlisor@sefh.es

Normas para la presentación y publicación de trabajos en La Revista de la O.F.I.L.

Se considerarán para su publicación en la Revista de la O.F.I.L. todos los trabajos originales que traten temas que coincidan con los objetivos de la O.F.I.L., es decir: Farmacia clínica, Farmacia hospitalaria, Información de medicamentos, Docencia farmacéutica, Educación continuada, Estudios farmacoterapéuticos y farmacoeconómicos, Administración y legislación farmacéutica, Uso racional de medicamentos y temas relacionados.

Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados. Todos los trabajos aceptados quedarán en propiedad de la Editorial y no podrán ser reimpresos sin su autorización.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no se consideren apropiados para la publicación, así como de consultar las posibles modificaciones.

Presentación de originales

1. Se presentarán preferiblemente en soporte magnético (disquettes de 3 y 1/2) con las siguientes especificaciones de formato para el procesador de textos Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:

- a) Tamaño del papel: A4.
- b) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
- c) Espaciado interlineal: Doble.
- d) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
- e) Se acompañarán siempre original y copia en soporte papel.

2. Como medio alternativo se podrá utilizar el correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe «Recepción de originales».

3. En su primera página deberá constar:

- a) Título del trabajo.

- b) Título reducido para la portada de La Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.

- c) Nombre y apellidos del autor o autores.

- d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

- e) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.

4. En su segunda página debe constar:

- a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.

- b) Palabras clave en español.

- c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.

- d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con las citas numéricas que indiquen el orden de aparición en el texto, o si se prefiere, cuando las citas sean pocas y globales, aparecerán por orden alfabético de autores.

Los nombres de revistas citados en la lista de referencia deben venir abreviados de acuerdo con las normas adoptadas por la US National Library of Medicine, que son las usadas en el Index Medicus.

— Artículos procedentes de revistas

Los datos se dispondrán en el siguiente orden para facilitar la localización de los artículos:

Nombre del autor o autores. Título del trabajo
Revistas Año; Volumen: Páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o menos se indicarán los apellidos e iniciales

de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá «et al». Ejemplo:

Silverberg I. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39.

- b) Si la procedencia del artículo es de la redacción de la revista se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente:

Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985;40:201-203.

- c) Si los autores pertenecen a un comité, se indicará el nombre completo de dicho comité, pero no se indicará ninguno de los autores. Ejemplo:

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. *Scan J. Clin Lab Invest* 1976;36:119-125.

- d) Si se trata del editorial de la revista:

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos:

Vasen HFA, Griffioen G, Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988, 3:81-82.

- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo:

Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

- e) Si es una carta al editor se hará constar entre paréntesis después del título. Ejemplo:

Wallach HW. Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions (letter). *Chest* 1978; 73:246.

- f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el número, si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo:

Kreel L. The use of metoclopramide in radiology *Post grad Med J* 1973; 49 (Supl. 4): 42-45.

- g) Se pondrán la primera y última página de los trabajos referenciados.

— Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden:

Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

Nombre del autor o autores. Título del capítulo. En: Editor o editores, eds. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: nombre de la editorial, año: páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.
- b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.
- c) Se pondrán las páginas que se deseen citar.

Ejemplos:

Litter M. *Farmacología* 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.

Williams RH, Porte D Jr. The Pancreas. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

Dibujos, Tablas, Fotografías

Vendrán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de figura nº o tabla nº.

A ser posible se incluirán los negativos de las fotografías o diapositivas, para obtener una mejor reproducción.

Aceptación y publicación

El director de la Revista acusará recibo de los originales e informará a los autores acerca de su aceptación y publicación.

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Francisco Javier Liso Rubio

Director de la Revista O.F.I.L.

Jefe Servicio Farmacia

Hospital Regional Universitario Infanta Cristina

Avda. de Elvas, s/n.

06080 Badajoz. España

Tel. y Fax 34-924-21 81 13

E-mail: jlisor@sefh.es

<http://www.ub.es/farcli/wp0.htm>

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

Impresión:

Tecnigraf, S.A.

Tel. 924 28 60 06

Badajoz

EDITORIAL

- 11 JORGE APERTA
- 12 Repercusiones clínicas de la escasez de dosis disponibles en las presentaciones farmacéuticas de algunos fármacos
CLARA ISABEL COLINO GANDARILLAS, AMPARO SÁNCHEZ NAVARRO
- 19 Uso terapéutico das novas fluoroquinolonas autorizadas no mercado farmacêutico português
MANUEL MORGADO, FERNANDO CAMPOS, IDALINA FREIRE, JOÃO RIBEIRO, OLÍMPIA FONSECA, PAULA GOULÃO, RENATA BARBOSA
- 27 Atención farmacéutica en cáncer de pulmón. Diseño de una base de datos
ESTEPA MJ, RANGEL JF, ESTEPA A, LISO J
- 34 Imatinib - Uma nova alternativa terapêutica no tratamento Leucemia Mielóide Crónica?
ANA PAULA DINIS
- 45 Evolución de los medicamentos de uso compasivo en pediatría
PÉREZ-LANDEIRO ANTONIO, PANADERO MARÍA ISABEL, REVUELTA MARÍA PILAR, ALCÁCERA MARÍA ARÁNZAZU, VIÑUALES CARMEN, NAVARRO HERMINIA
- 53 Radiofármacos em Farmácia Hospitalar
VEIGA JORGE MANUEL PEREIRA
- 58 Efecto farmacológico del anticuerpo monoclonal cA2 (Infliximab) sobre las células productoras de TNF α en la enfermedad de Crohn. A propósito de un caso
M ARTETA JIMÉNEZ, A AGARRADO, JM URRU ARDANAZ
- 64 Intervención farmacéutica en la detección de errores potenciales en prescripción de citostático
ALCÁCERA LÓPEZ MARÍA ARÁNZAZU, REBOLLAR TORRES ELENA, ABAD BAÑUELOS BEATRIZ, REVUELTA MÍNGUEZ MARÍA PILAR, IDIOPE TOMÁS ÁNGELA, PALOMO PALOMO PABLO

EDITORIAL

- 11 JORGE APERTA
- 12 Clinical consequences of the shortage of doses available as pharmaceutical presentation for several drugs
CLARA ISABEL COLINO GANDARILLAS, AMPARO SÁNCHEZ NAVARRO
- 19 Therapeutic use of the new fluoroquinolones approved in the Portuguese pharmaceutical market
MANUEL MORGADO, FERNANDO CAMPOS, IDALINA FREIRE, JOÃO RIBEIRO, OLÍMPIA FONSECA, PAULA GOULÃO, RENATA BARBOSA
- 27 Pharmaceutical care in lung cancer design of a computer application
ESTEPA MJ, RANGEL JF, ESTEPA A, LISO J
- 34 Imatinib. A new alternative therapeutic in the treatment of Chronic Myeloid Leukaemia?
ANA PAULA DINIS
- 45 Evolution of compassionate use drugs in pediatrics
PÉREZ-LANDEIRO ANTONIO, PANADERO MARÍA ISABEL, REVUELTA MARÍA PILAR, ALCÁCERA MARÍA ARÁNZAZU, VIÑUALES CARMEN, NAVARRO HERMINIA
- 53 Radiopharmaceuticals in Hospital Pharmacy
VEIGA JORGE MANUEL PEREIRA
- 58 Farmacological action of anti-TNF α monoclonal antibody cA2 (infliximab) on TNF α producer cells in Crohn's disease
M ARTETA JIMÉNEZ, A AGARRADO, JM URRÁ ARDANAZ
- 64 Pharmaceutical intervention in the detection of potential errors in antineoplastic agent prescription
ALCÁCERA LÓPEZ MARÍA ARÁNZAZU, REBOLLAR TORRES ELENA, ABAD BAÑUELOS BEATRIZ, REVUELTA MÍNGUEZ MARÍA PILAR, IDIOPE TOMÁS ÁNGELA, PALOMO PALOMO PABLO

editorial

A preocupação crescente com a actual situação vivida pela Classe Farmacêutica, concretamente os jovens contratados em início de carreira e carentes de formação, não poderia deixar indiferente a OFIL - Portugal, pelo que aceitou o desafio de materializar um evento na área da formação nos próximos dias 26, 27 e 28 do mês de Junho, no Estoril.

A aula FECH - Farmacêuticos Estagiários Contratados Hospitalares - nasce como projecto de continuidade de formação aos jovens farmacêuticos, criando-lhes análise e reflexão integrada em gestão aplicada. À semelhança da aula FIR, realizada pelos colegas Espanhóis, também em Portugal se pretende desenvolver um programa adaptado, baseado em áreas básicas de um serviço de Farmácia Hospitalar, com formadores qualificados de elevado nível, para um número de farmacêuticos que assegure a realização anual do evento.

Chegados a este ponto, queremos manifestar um agradecimento público ao Dr. Herreros de Tejada, Responsável pelas Relações Internacionais e Institucionais da OFIL, ao Dr. Ribas Sala, Director da Aula FIR em Espanha, ao Dr. Javier Liso, Director da revista OFIL, à Ordem dos Farmacêuticos e à Associação Portuguesa de Farmácia Hospitalar - APFH, bem como aos Srs. José Bastida e Jesús Martinez do grupo Esteve Farma, sem cuja ajuda, orientação, dedicação e apoio não teria sido possível concretizar o esforço que já é uma realidade.

A todos um muito obrigado.

JORGE APÉRIA

Delegado da OFIL - Portugal

Repercusiones clínicas de la escasez de dosis disponibles en las presentaciones farmacéuticas de algunos fármacos

Rev. O.F.I.L. 2002, 12; 1: 12-18

*CLARA ISABEL COLINO GANDARILLAS, **AMPARO SÁNCHEZ NAVARRO

*Ayudante Doctor

**Profesora Titular de Universidad

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia
Universidad de Salamanca. España

Resumen

Se analiza la trascendencia clínica de la limitada disponibilidad de dosis en presentaciones farmacéuticas para algunos fármacos, especialmente para aquellos con indicación de individualización posológica, debido al estrecho margen terapéutico y/o la elevada variabilidad farmacocinética que presentan. Se han simulado las curvas de concentraciones plasmáticas para dos casos clínicos, correspondientes a un tratamiento con digoxina y otro con fenitoína, evidenciándose la conveniencia de disponer de un margen más amplio de dosis para facilitar el correcto cumplimiento de las prescripciones que se establecen de forma individualizada para estos fármacos, para los que frecuentemente se prescriben dosis diferentes a las disponibles en España.

Palabras clave: Presentaciones farmacéuticas, individualización posológica, cumplimiento.

Clinical consequences of the shortage of doses available as pharmaceutical presentation for several drugs

Summary

The clinical consequences of the shortage of doses available as pharmaceutical presentations for several drugs, particularly for those requiring dosage individualization due to the narrow therapeutic window and/or wide pharmacokinetic variability have been analysed. Simulation of plasma levels has been performed for digoxin and phenytoin to emphasise the interest of having a wider range of doses (commercially available) included as pharmaceutical presentation for the above drugs, in order to facilitate the correct compliance of the individualised prescriptions which are frequently different from available dosages in Spain.

Key words: *Pharmaceutical presentations, Therapeutic drug monitoring, Compliance.*

1.- Introducción

Numerosos estudios han puesto de manifiesto las especiales precauciones que deben adoptarse para prevenir los acontecimientos adversos cuando se emplean medicamentos con estrecho margen terapéutico. Este concepto, difícil de definir, está relacionado con el grado de seguridad asociado a la utilización de un medicamento, a menudo expresada como la diferencia entre la dosis máxima tolerada y la dosis mínima eficaz. Sin embargo, generalmente las concentraciones séricas y tisulares alcanzadas en el organismo se relacionan mejor con la respuesta que la dosis administrada, por lo que es aconsejable expresar el margen terapéutico en base a parámetros farmacocinéticos. Algunos autores (1) definen el margen terapéutico como la diferencia entre la exposición sistémica máxima tolerada y la mínima eficaz, entendiendo por exposición sistémica el valor del área bajo la curva (ABC) de concentraciones plasmáticas-tiempo, la cual se relaciona con los efectos terapéuticos y/o tóxicos de numerosos fármacos. No obstante, generalmente se hace referencia a las concentraciones plasmáticas para delimitar el margen terapéutico en la práctica clínica, considerándose fármacos con estrecho margen terapéutico aquellos en los que los cambios relativamente pequeños en las concentraciones séricas producen grandes cambios en la respuesta farmacológica (2).

Las diferencias en el grado y velocidad a la que se producen los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos en los distintos individuos se conoce como variabilidad farmacocinética interindividual y es la causa de que las curvas de concentraciones en sangre, obtenidas en distintos pacientes tras la administración de la misma dosis, no sean superponibles, lo que a su vez explica, al menos parcialmente, la variabilidad interindividual en la respuesta observada para una misma dosis de fármaco administrado a la población.

Para aquellos fármacos que presentan estrecho margen terapéutico y elevada variabilidad farmacocinética resulta esencial individualizar las pautas de dosificación en base a las características diferenciales del paciente. Cambios en el intervalo posológico, en la dosis, o en ambos, son a menudo necesarios para conseguir las mismas concentraciones en sangre de distintos pacientes para este tipo de fármacos. La utilización del peso corporal como variable de normalización es la práctica más frecuentemente utilizada para la individualización de la dosis, recurriéndose a la superficie corporal para el caso de agentes citotóxicos. Aunque determinados procesos fisiológicos (gasto cardíaco, flujo de sangre hepática y renal, velocidad de filtración glomerular, etc.) se correlacionan con estas variables no ocurre lo mismo con algunos

parámetros farmacocinéticos, especialmente aquellos relacionados con la disposición, como es el aclaramiento plasmático (CLp). Este hecho ha llevado al desarrollo de diferentes estrategias de optimización de la posología (3,4), que pueden resumirse en las siguientes:

- Métodos "a priori", basados en la utilización de parámetros farmacocinéticos establecidos en diferentes grupos de población (de gran utilidad para establecer la dosis inicial).
- Métodos de control adaptado, basados en la información sobre concentraciones plasmáticas alcanzadas en el paciente.
- Métodos "feedback", basados en la combinación de los anteriores.

La aplicación de estas estrategias permite establecer con precisión las pautas posológicas individualizadas. Sin embargo, el escaso número de dosis disponibles en España para algunos fármacos dificulta enormemente la individualización posológica en la práctica ya que, en ocasiones, hay que recurrir al fraccionamiento de los comprimidos disponibles para conseguir la dosis deseada.

Este hecho, además, puede contribuir a incrementar el grado de incumplimiento terapéutico ya de por sí elevado, en tratamientos crónicos. La medida del incumplimiento terapéutico ha sido objeto de estudio desde que se puso en evidencia la relevancia de este problema con implicaciones muy importantes en los costes de la atención sanitaria y en la efectividad de los tratamientos aplicados a los pacientes. Este último punto es uno de los grandes retos que presenta la investigación clínica con medicamentos en la actualidad. En los últimos años se ha conseguido un amplio desarrollo de la metodología de diseño y ejecución de ensayos clínicos que proporcionan datos de eficacia pero no ocurre lo mismo con los datos existentes sobre efectividad y su metodología de investigación, no debiendo olvidar que maximizar este último parámetro debe ser el objetivo final de todo tratamiento.

Uno de los aspectos que mayor influencia presenta sobre la efectividad clínica es el incumplimiento terapéutico, por lo que su medida constituye un pilar básico a la hora de obtener

datos en la práctica clínica habitual, ya que dos medicamentos con la misma eficacia pueden presentar diferente efectividad si el grado de cumplimiento esperado no es el mismo.

El avance hacia una terapéutica basada en la efectividad y en la eficiencia exige la coordinación de todos los eslabones de la llamada "cadena del medicamento" incluida la Industria Farmacéutica. Su colaboración está demostrando ser de gran utilidad para mejorar el grado de cumplimiento, al facilitar al paciente el seguimiento de las prescripciones terapéuticas mediante el desarrollo de formulaciones que simplifican regímenes de dosificación complejos, así como con estrategias de presentaciones farmacéuticas que incluyen dispositivos destinados a facilitar y recordar al paciente las instrucciones de utilización del producto. No obstante, existen algunos fármacos para los que sería muy recomendable ampliar el número de dosis disponibles, ya que el esfuerzo realizado a nivel clínico para individualizar la posología de fármacos con estrecho margen terapéutico puede verse contrarrestado por la dificultad que tiene el paciente extrahospitalario para obtener la dosis prescrita. Este último aspecto es el que trata de enfatizarse en el presente trabajo realizando un análisis teórico de cómo afectarían algunas de las estrategias utilizadas habitualmente para paliar la no disponibilidad de presentaciones farmacéuticas que incluyan las dosis requeridas. Concretamente se han seleccionado digoxina y fenitoína como casos más representativos de esta situación en España, circunstancia que no se da en todos los países al existir un margen más amplio de dosis disponibles. Se incluye una tabla con algunos de los fármacos para los que se recomienda la individualización posológica, su correspondiente margen terapéutico y las presentaciones farmacéuticas disponibles en España y U.S.A.

2.- Fármacos de ámbito extrahospitalario para los que se recomienda la individualización posológica; presentaciones existentes en España y USA

La tabla 1 muestra las diferencias en las presentaciones farmacéuticas orales disponibles en España y U.S.A. para digoxina, fenitoína, carbamacepina, amitriptilina e imipramina.

TABLA 1

Fármacos para los que se recomienda individualizar la posología con su margen terapéutico y las presentaciones disponibles en España y U.S.A.

FÁRMACO	MARGEN TERAPÉUTICO	PRESENTACIONES ORALES EN ESPAÑA	PRESENTACIONES ORALES EN USA
DIGOXINA	0,8-2 ng/mL	Comprimidos 0,25 mg Solución 0,25 mg/ 5 mL	Cápsulas 0,05 mg Cápsulas 0,1 mg Cápsulas 0,2 mg Comprimidos 0,125 mg Comprimidos 0,25 mg Elixir pediátrico 0,05 mg/mL Elixir pediátrico 0,125 mg/2,5 mL Elixir pediátrico 0,25 mg/5 mL
FENITOÍNA	10-20 µg/mL	Cápsulas 100 mg (sal sódica) Comprimidos 100 mg (sal sódica) Comprimidos 100 mg (forma ácida)	Suspensión 125 mg/5mL Forma ácida Comprimidos 50 mg (Infatabs) Forma ácida Cápsulas 100 mg (sostenida) Sal sódica Cápsulas 30 mg (sostenida) Sal sódica
CARBAMAZEPINA	4-12 µg/mL (monoterapia) 4-8 µg/mL (politerapia)	Comprimidos 200 mg Comprimidos 400 mg	Suspensión 100 mg/5mL Comprimidos 200 mg Comprimidos masticables 100 mg Cápsulas liberación retardada 200 mg Cápsulas liberación retardada 300 mg Comprimidos liberación retardada 100 mg Comprimidos liberación retardada 200 mg Comprimidos liberación retardada 400 mg
AMITRIPTILINA	120-150 µg/mL	Cápsulas 25 mg Comprimidos 10 mg Comprimidos 50 mg Comprimidos 75 mg	Comprimidos 10 mg Comprimidos 25mg Comprimidos 50 mg Comprimidos 75 mg Comprimidos 100 mg Comprimidos 150 mg
IMIPRAMINA	180-350 µg/mL	Grageas 10 mg Grageas 25 mg Grageas 50 mg Cápsulas (pamoato) EQ 75 mg Cápsulas (pamoato) EQ 150 mg	Comprimidos 10 mg Comprimidos 25 mg Comprimidos 50 mg Cápsulas (pamoato) EQ 75 mg HCL Cápsulas (pamoato) EQ 100 mg HCL Cápsulas (pamoato) EQ 125 mg HCL Cápsulas (pamoato) EQ 150 mg HCL

3.- Simulación de las curvas de niveles alcanzados en plasma para digoxina y fenitoína

Se han simulado las curvas de concentraciones plasmáticas en base a las características demográficas (edad, peso, estatura, sexo) y fisiológicas (albúmina sérica, creatinina sérica; aclaramiento de creatinina) correspondientes al tipo de paciente considerado. Para la simulación se han utilizado parámetros farmacocinéticos

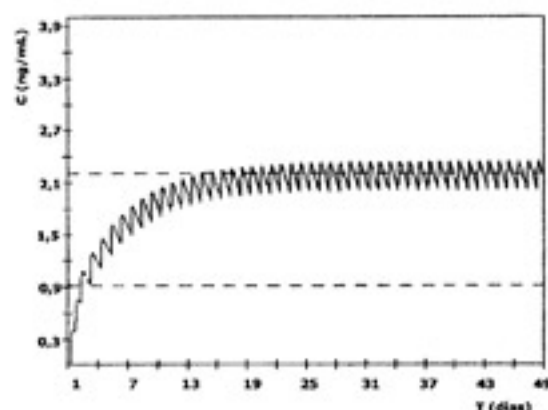
obtenidos en grupos poblacionales españoles en el caso de fenitoína (5) y los parámetros originales implementados en el programa PKS (Abbot Científica S.A) en el caso de digoxina.

Digoxina

Se ha simulado el caso de una paciente de 40 años, 154 cm de estatura y 45 kg de peso

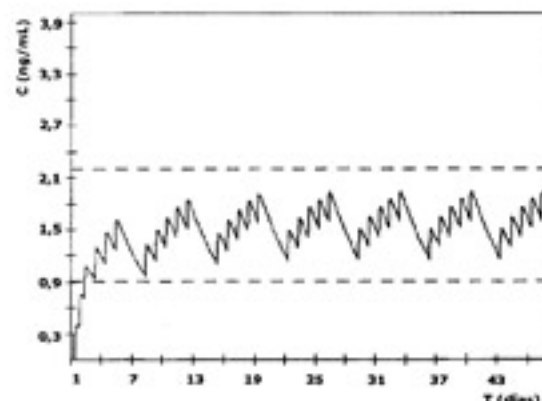
con fallo renal: $Cl_{cr} = 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. En este paciente con insuficiencia renal severa la recomendación de dosis *a priori* es de $90 \mu\text{g/día}$. Con las presentaciones disponibles la aproximación más inmediata en la práctica sería la administración de medio comprimido de $250 \mu\text{g}$ al día. Sin embargo, los niveles en el equilibrio predichos para este paciente con dicha dosis están por encima de los deseables, obteniéndose una concentración media de $2,14 \text{ ng/mL}$ como muestra en la figura 1.

FIGURA 1



Niveles plasmáticos de digoxina simulados en una paciente de 40 años, 154 cm de estatura y 45 kg de peso con fallo renal ($Cl_{cr} = 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) con un régimen de dosificación de 125 mg/día .

FIGURA 2



Niveles plasmáticos de digoxina simulados en una paciente de 40 años, 154 cm de estatura y 45 kg de peso con fallo renal ($Cl_{cr} = 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) con un régimen de 125 mg/día con descanso semanal de dos días.

La estrategia que se utiliza en la práctica con digoxina, cuando se precisan dosis/día que no pueden conseguirse con la presentación existente, es el cálculo de la dosis semanal (en lugar de la dosis diaria), la cual se distribuye en un número determinado de dosis/día, estableciéndose los períodos de descanso que sean necesarios.

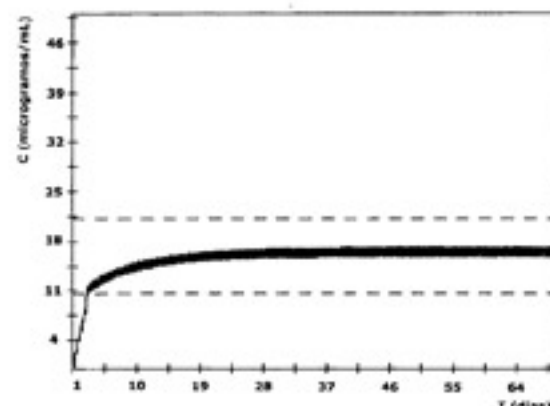
Para este caso, por tanto sería necesario además del fraccionamiento de los comprimidos establecer un descanso semanal de dos días. La figura 2 muestra las curvas de niveles correspondientes a esta estrategia de dosificación.

Aunque las concentraciones séricas quedan en todo momento dentro del rango terapéutico este sistema resulta complicado para el paciente, debido por un lado a la necesidad de fraccionar los comprimidos y por otro a la necesaria alteración de la rutina habitual de dosificación durante 1 o varios días a la semana, que puede llevar a confusión e incumplimiento, especialmente en los pacientes más ancianos.

Fenitoína

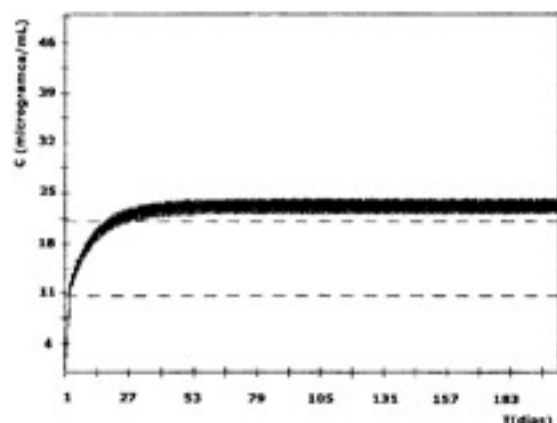
Se ha considerado el caso de un paciente de 32 años de edad, 95 kg de peso y 189 cm de estatura con valores de creatinina sérica, albúmina sérica y aclaramiento de creatinina de $1,1 \text{ mg/dL}$, 5 mg/dL y $110 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, respectivamente. Con estas características el régimen posológico optimizado *a priori*, con los parámetros poblacionales correspondientes, es de 150 mg/8h . La gráfica 3 muestra las curvas simuladas

FIGURA 3



Niveles plasmáticos de fenitoína simulados en un paciente de 32 años, 95 kg, 189 cm con aclaramiento de creatinina de $110 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, para un régimen de dosificación de 150 mg/8h .

FIGURA 4



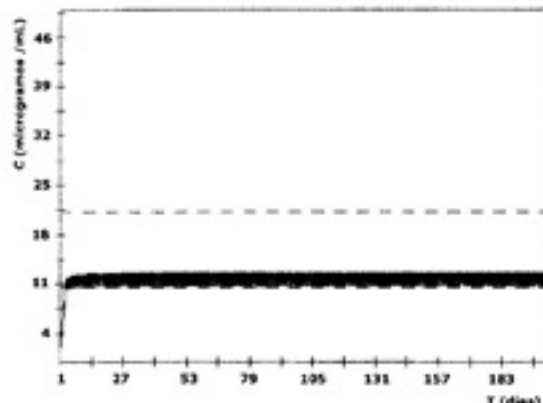
Niveles plasmáticos de fenitoína simulados en un paciente de 32 años, 95 kg, 189 cm con aclaramiento de creatinina de 110 ml/min/1,73 m², para un régimen de dosificación alternativo de 500 mg/día (200 mg mañana y noche y 100 mg al mediodía)

en este paciente para este régimen de dosificación. Se observa que los niveles plasmáticos alcanzados están dentro del margen terapéutico con una concentración media en situación de equilibrio de 16,4 mg/L, lo que teóricamente optimiza la respuesta terapéutica y minimiza el riesgo de efectos secundarios.

Sin embargo, el cumplimiento estricto de este régimen exige el fraccionamiento de los comprimidos, al no disponerse en España de formulaciones con dosis de 150 mg. Dada la incomodidad de tener que proceder al fraccionamiento del comprimido cada vez que se toma la medicación, una alternativa frecuente en estos casos es repartir la dosis diaria en fracciones irregulares que se correspondan con las dosificaciones disponibles. En este caso la dosis diaria recomendada, 450 mg, no puede conseguirse sin el fraccionamiento del comprimido al menos en una de las ocasiones. Podría pensarse en aproximar la dosis diaria a 400 mg (mediante la administración de 100 mg en las tomas de la mañana y la noche y 200 mg al mediodía) o bien a 500 mg diarios (mediante la toma de 200 mg con el desayuno y la cena y 100 mg con la comida). La curvas de niveles simulados para las alternativas propuestas se muestran en las figuras 4 y 5.

Se observa que ninguna de las alternativas propuestas resulta adecuada ya que en un caso se sobrepasan los máximos recomendados y en

FIGURA 5



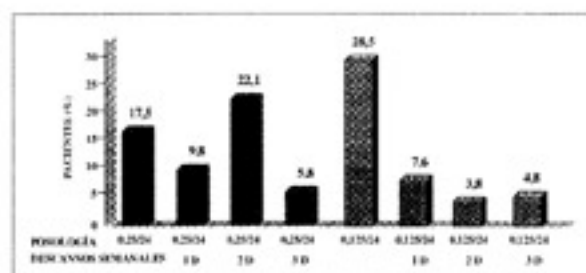
Niveles plasmáticos de fenitoína simulados en un paciente de 32 años, 95 kg, 189 cm con aclaramiento de creatinina de 110 ml/min/1,73 m², para un régimen de dosificación alternativo de 400 mg/día (100 mg mañana y noche y 200 mg al mediodía)

el otro no se alcanzan los mínimos eficaces. En definitiva debe alertarse al paciente del riesgo que conlleva la modificación del régimen prescrito en su caso, siendo necesario el fraccionamiento de los comprimidos para optimizar la respuesta.

Conclusiones

Los problemas derivados de la falta de formulaciones adaptadas a las necesidades de la población han sido objeto de estudios previos y recientemente analizados en un trabajo sobre la prevención de errores de medicación (6). Este estudio realizado en pacientes sometidos a tratamiento con digoxina, cuyas

FIGURA 6



Pautas de dosificación óptimas para digoxina en un grupo de pacientes sometidos a monitorización de concentraciones séricas (tomada de Otero MJ, Farmacia Hosp., 2001).

concentraciones séricas fueron controladas, demostró que sólo en un 17,5% de los casos la dosis diaria recomendada era de 250 µg frente al 28,5% cuyas necesidades posológicas eran de 125 µg/día. El resto de los pacientes necesitaban dosis intermedias (31,9%) o inferiores a 125 µg/día (16,2%). La figura 6 recoge las pautas de dosificación óptimas en el grupo de pacientes estudiados. Estos datos demuestran que la individualización posológica, justificada teóricamente mediante los estudios de simulación, es una necesidad real en la práctica clínica.

Este mismo tipo de problema se ha puesto de manifiesto en el campo de la pediatría ya que muchos fármacos, habitualmente utilizados en niños, no están disponibles en la forma de dosificación adecuada (7), lo que complica el tratamiento de estos pacientes. La escasez de presentaciones farmacéuticas no sólo dificulta la individualización posológica sino que causa numerosos errores de dosificación e influye negativamente sobre el cumplimiento.

Esta situación no afecta a todos los países por igual a pesar de la Armonización Internacional de las Normas de Buena Práctica Clínica, cuyo objetivo es conseguir que la experiencia clínica de cada país sea compartida con el resto. En base a esta normativa la introducción de nuevas dosificaciones en un determinado país debería hacerse extensiva al resto de los países. Sin embargo no siempre sucede así y España parece ser uno de los países con menor disponibilidad de dosificaciones para algunos

fármacos. Los Laboratorios fabricantes, así como las Agencias reguladoras, deberían adoptar medidas que faciliten la comercialización de las presentaciones que sean necesarias en la práctica clínica para cada fármaco.

Bibliografía

1. Patnaik RN, Lesko LJ, Chen ML. Individual bioequivalence working group. Individual bioequivalence: new concepts in the statistical assessment of bioequivalence metrics. *Clin Pharmacokin* 1997; 33: 1-6.
2. Benet LZ, Goyan JE. Bioequivalence and narrow therapeutic index drug. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 433-440.
3. Evans WE, Shentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. 3th edition. Vancouver. Applied Therapeutics, inc 1992.
4. Thomson AH, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokin* 1992; 22: 447-467.
5. Santos D, Vázquez A, Alonso AC, García MJ, Domínguez-Gil A. Comparison of two methods in the estimation of the pharmacokinetic parameters of phenytoin. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1990, 15: 225-331.
6. Otero MJ. Prevención de errores de medicación. Problemas derivados de la falta de formulaciones adaptadas a las necesidades posológicas de la población. *Farmacia Hosp* 2001, 4: 245-247.
7. Nahata MC. Lack of pediatric formulations. *Pediatrics* 1999, 104 (3PT2): 607-609.

Uso terapêutico das novas fluoroquinolonas autorizadas no mercado farmacêutico português

Rev. O.F.I.L. 2002, 12; 1: 19-26

MANUEL MORGADO*, FERNANDO CAMPOS*, IDALINA FREIRE**, JOÃO RIBEIRO**,
OLÍMPIA FONSECA**, PAULA GOULÃO**, RENATA BARBOSA*

*Assistente de Farmácia Hospitalar

** Assistente Principal de Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira
Quinta do Alvito, 6200-251 Covilhã, Portugal
Tel.: +351 275 330000. Fax: +351 275 330072.
E-mail: serv.farmaceuticos@chcbeira.min-saude.pt

Resumo

As fluoroquinolonas da segunda geração revelaram-se, nos últimos quinze anos, agentes quimioterapêuticos de grande utilidade clínica, apresentando um largo espectro de acção antibacteriana e eficácia e segurança comprovadas. Contudo, as suas actividades deficientes contra alguns microorganismos gram positivos e contra os anaeróbios constituem limitações destes agentes terapêuticos nas infecções respiratórias, intra-abdominais e pélvicas. As novas fluoroquinolonas apresentam uma actividade muito maior contra as bactérias gram positivas (nomeadamente, contra o *Streptococcus pneumoniae*) e contra os anaeróbios (sendo de salientar o *Bacteroides fragilis*), tendo-se revelado muito eficazes no tratamento de infecções do tracto respiratório inferior e de infecções cirúrgicas e ginecológicas. As novas fluoroquinolonas autorizadas no mercado farmacêutico português são a levofloxacin, a fleroxacin, a sparfloxacin, a nadifloxacin e a moxifloxacin. Neste artigo são expostas as indicações terapêuticas para as quais estas novas fluoroquinolonas foram aprovadas, sendo também feita referência às posologias recomendadas, principais reacções adversas, interacções medicamentosas e contra-indicações. Algumas das novas fluoroquinolonas proporcionam uma terapêutica oral eficaz em situações que, até aqui, obrigavam a longos tratamentos por via parentérica e que, por isso, obrigavam a hospitalização. Para um melhor enquadramento da realidade portuguesa no panorama farmacoterapêutico mundial foi feito um levantamento das fluoroquinolonas actualmente aprovadas pela Food and Drug Administration.

Palabras clave: Fluoroquinolonas. Antibióticos. Infecciones bacterianas. Efectos adversos. Contraindicaciones. Interacciones medicamentosas.

Therapeutic use of the new fluoroquinolones approved in the Portuguese pharmaceutical market

Summary

The second-generation fluoroquinolones are broad-spectrum antibiotics that have enjoyed successful clinical use in the last fifteen years, and they have a valued and proven record of safety and efficacy. However, deficiencies with respect to gram-positive and anaerobic organisms limit the use of these agents in respiratory, intra-abdominal and pelvic infections. The newer fluoroquinolones, with dramatically increased activity against gram-positive and anaerobic bacteria (notably, *Streptococcus pneumoniae* and *Bacteroides fragilis*), have shown high rates of efficacy in the lower respiratory tract infections, and in surgical and gynaecologic infections. The new fluoroquinolones approved in the Portuguese pharmaceutical market are: levofloxacin, fleroxacin, sparfloxacin, nadifloxacin and moxifloxacin. This paper reviews the approved clinical indications of these new fluoroquinolones, also mentioning its recommended dosages, significant adverse effects, drug interactions and contraindications. Some of the new fluoroquinolones provide effective oral therapy for conditions that formerly required lengthy parenteral treatment in hospital. These paper also reviews the present Food and Drug Administration-approved fluoroquinolones to better frame the Portuguese reality in the world pharmacotherapeutic scenery.

Key Words: Fluoroquinolones. Antibiotics. Infectious diseases. Adverse effects. Contraindications. Drug interactions.

Introdução

As fluoroquinolonas (FQ) constituem armas terapêuticas importantes no combate às infecções. A actividade bactericida de largo espectro de acção, a boa biodisponibilidade por via oral, a excelente difusão tecidual e o favorável perfil de segurança, com raros efeitos adversos graves, são características que tornam as FQ importantes para o tratamento de muitas infecções, quer adquiridas na comunidade, quer nosocomiais.

Neste artigo abordaremos apenas as FQ da 3ª e 4ª geração com importância na terapêutica medicamentosa actual, fazendo uma referência particular às que possuem autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal.

Classificação das quinolonas

Com base no espectro de acção antimicrobiano e nas indicações terapêuticas, diversos

autores procederam à classificação das quinolonas em 4 gerações (Tabela I)^{1,2,3,4,5}. De referir, no entanto, que não existe um acordo unânime entre os vários autores quanto aos componentes de cada geração⁵.

Indicações clínicas

As novas FQ (3ª e 4ª geração, introduzidas na terapêutica humana a partir de 1997) apresentam, relativamente às anteriores (2ª geração), maior actividade contra as bactérias gram positivas (como os estafilococos e os estreptococos, incluindo o *S. pneumoniae*), contra os agentes das pneumonias atípicas (clamídias, micoplasmas) e contra os microorganismos anaeróbios (*Bacteroides*, *Clostridia* e *Peptostreptococos*)^{1,3,4,5,6,7}. Embora as novas FQ mantenham uma ampla cobertura contra os gram negativos, são menos activas que a ciprofloxacina contra as espécies de *Pseudomonas*^{1,5,8,9}.

TABELA I

Classificação das principais quinolonas com interesse na terapêutica humana

Classificação	Quinolonas	Espectro antibacteriano	Indicações terapêuticas gerais / Observações
1ª Geração (quinolonas não fluoradas)	Ác. nalidíxico Ác. oxolínico Ác. pipemídico Ác. piromídico Cinoxacina Rosoxacina	Número reduzido de géneros de gram negativos (<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> e <i>Proteus</i> ; não cobrem a <i>Pseudomonas sp.</i>). A rosoxacina (ou acrosoxacina) exibe boa actividade contra a <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .	Infecções urinárias não complicadas. Apenas disponíveis por via oral. A elevada taxa de emergência de estirpes resistentes e a elevada incidência de toxicidade tem limitado a sua utilidade terapêutica.
2ª Geração	Norfloxacin ^{a,b} Enoxacin ^{a,b} Ofloxacin ^{a,b} Pefloxacin ^a Ciprofloxacina ^{a,b} Lomefloxacina ^{a,b}	Espectro mais largo que a 1ª geração frente a gram negativos (incluindo <i>Pseudomonas sp.</i>); alguns gram positivos (incluindo o <i>S. aureus</i> mas não o <i>S. pneumoniae</i>) e alguns patogénicos atípicos (<i>Chlamydia trachomatis</i>). A ciprofloxacina é de todas as FQ a mais activa contra a <i>P. aeruginosa</i> , embora já estejam descritas resistências.	Infecções urinárias não complicadas e complicadas e pielonefrite, infecções sexualmente transmissíveis, prostatite, infecções da pele e tecidos moles. A ciprofloxacina tem indicação na diarreia bacteriana (em especial quando se suspeita de enterobacteriáceas) e na febre tifóide (incluindo a eliminação de portadores crónicos de <i>Salmonella</i>).
3ª Geração	Levofloxacina ^{a,b} Fleroxacin ^a Sparfloxacina ^{a,b} Nadifloxacina ^a Terafloxacina ^c Grepafloxacina ^c Tosufloxacina ^d Gatifloxacina ^b Moxifloxacina ^{a,b}	Idêntico ao da 2ª geração frente aos gram negativos, mas mais alargado frente aos gram positivos (maior eficácia contra os estafilococos e contra o <i>S. pneumoniae</i>) e frente aos microorganismos atípicos (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Chlamydia pneumoniae</i>). A gatifloxacina e a moxifloxacina possuem boa actividade contra anaeróbios.	Exacerbações agudas de bronquite crónica, pneumonia adquirida na comunidade. Eficazes contra os pneumococos e os agentes das pneumonias atípicas (<i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Chlamydia pneumoniae</i>). Algumas FQ têm ainda indicações nas infecções urinárias e infecções da pele e tecidos moles.
4ª Geração	Trovafloracin ^{a,b,e} (Alatrofloxacina) ^{b,e} Clinafloxacina ^c	Idêntico ao da 3ª geração mas com maior cobertura para anaeróbios (<i>Bacteroides sp.</i> , <i>Clostridium sp.</i> , <i>Peptostreptococcus sp.</i>).	Infecções intra-abdominais, pneumonia nosocomial, infecções pélvicas e, ainda, as indicações da 1ª, 2ª e 3ª geração (excepto, infecções urinárias e pielonefrite).

^aFluoroquinolonas com AIM em Portugal.^bFluoroquinolonas aprovadas pela Food and Drug Administration.^cFluoroquinolonas retiradas do mercado mundial devido a efeitos adversos graves.^dA tosufloxacina encontra-se apenas disponível no mercado japonês.^eA comercialização da trovafloracin (e da respectiva formulação i.v., a pró-droga alatrofloxacina) foi suspensa na União Europeia, em Junho de 1999, devido à ocorrência de reacções hepáticas graves.

As FQ da 3ª geração estão licenciadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade, sinusite aguda e exacerbações agudas de bronquite crónica^{1,3}. A gatifloxacina, comercializada nos EUA, está também licenciada pela FDA para o tratamento de infecções do tracto urinário, pielonefrite e gonorreia causadas por microorganismos sensíveis^{1,10}. A levofloxacina é o L-enantiómero puro da ofloxacina, a qual consiste numa mistura racémica; a levofloxacina possui uma potência antibacteriana cerca de duas vezes superior à da ofloxacina, uma vez que apenas o L-enantiómero possui actividade antimicrobiana³. A levofloxacina tem também indicação nas infecções complicadas do tracto urinário, incluindo pielonefrite, e nas infecções da pele e tecidos moles^{1,3}. A gatifloxacina e a levofloxacina estão disponíveis em formulações orais e intravenosas. A absorção digestiva das formulações orais é excelente (96% para a gatifloxacina e 99% para a levofloxacina), pelo que as concentrações sanguíneas atingidas com as formas orais são semelhantes às das formas intravenosas^{1,3,8,11}. Dada a bioequivalência das formas parentérica e oral, pode ser usada a mesma posologia quando se faz a conversão do tratamento endovenoso inicial, em doentes com infecções graves, para a via oral, logo que a nutrição entérica seja possível.

Outra vantagem farmacocinética das novas FQ diz respeito aos seus tempos de semivida, os quais são suficientemente longos para permitir uma toma diária única^{1,4}. A existência de formas orais com elevada biodisponibilidade conjuntamente com a simplicidade posológica constituem vantagens em termos de redução da hospitalização de doentes com infecções provocadas por microorganismos susceptíveis, sendo a este respeito de salientar, pela sua elevada incidência, as infecções do tracto respiratório adquiridas na comunidade (*S. pneumoniae*, incluindo as estirpes resistentes às penicilinas, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, bactérias atípicas, *Staphylococcus aureus* metilino-sensíveis e enterobactérias)^{1,4}.

As FQ da 4ª geração (trovafloxacina e clinafloxacina) apresentam uma actividade antimicrobiana acrescida contra os anaeróbios, com manutenção da actividade frente aos gram-positivos e gram-negativos característica da 3ª geração^{1,2,4,8}. A gatifloxacina e a moxifloxacina,

ambas 8-metoxiquinolonas, possuem também uma considerável actividade *in vitro* contra anaeróbios (motivo pelo qual alguns autores as incluem na 4ª geração), embora não estejam licenciadas para o tratamento de infecções provocadas por estes microorganismos, nomeadamente, infecções intra-abdominais e infecções ginecológicas e pélvicas (motivo pelo qual outros autores as incluem na 3ª geração)^{1,3,4,10}. A clinafloxacina foi retirada voluntariamente pelo laboratório produtor devido à fototoxicidade acentuada e à ocorrência de episódios de hipoglicemia². A sitafloxacina (DU-6859a) é uma fluorquinolona em investigação que apresenta também elevada actividade contra anaeróbios (apresenta, tal como a clinafloxacina, um átomo de cloro na posição 8, sendo também fotorreactiva)^{2,12}. A trovafloxacina (e a respectiva formulação intravenosa, a pró-droga alatrofloxacina, que é convertida no sangue em trovafloxacina) viu a sua comercialização suspensa nos Estados Membros da União Europeia em Junho de 1999 devido à ocorrência de reacções adversas hepáticas graves, algumas das quais fatais^{13,14}. Nos EUA, embora a sua comercialização não tenha sido suspensa, a FDA recomendou que o seu uso se restringisse a infecções graves em doentes hospitalizados, tais como pneumonias nosocomiais ou infecções intra-abdominais complicadas que coloquem em perigo a vida do doente; além disso, recomendou, ainda, que todos os doentes sejam inicialmente tratados com a formulação intravenosa da droga (alatrofloxacina) antes da utilização da formulação oral, e que o tratamento não se prolongue para além dos 14 dias^{1,8,14,15}.

As indicações terapêuticas, posologias usuais e vias de administração das FQ actualmente detentoras de AIM em Portugal estão representadas na Tabela II.

Efeitos secundários e contra-indicações

Os principais efeitos secundários das novas FQ actualmente disponíveis são, de um modo geral, semelhantes aos das FQ da 2ª geração e consistem fundamentalmente em: efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais), efeitos sobre o sistema nervoso central (insónia, vertigens e cefaleias), efeitos cutâneos (reacções de fotossensibilidade que se manifestam sob a forma de prurido,

TABELA II

Indicações terapêuticas e posologias das novas fluoroquinolonas com AIM em Portugal

Floorquinolona	Indicações terapêuticas	Posologia usual	Necessidade de redução da dose	Via de administ. ^a
Levofloxacina	Pneumonia da comunidade	500 mg 24/24h ou 12/12h durante 10-14 dias	Insuf. renal (c.c.< 50ml/min)	I.V. ^b Oral
	Sinusite aguda de origem bacteriana	500 mg 24/24h durante 10-14 dias		
	Exacerbações agudas de bronquite crónica	250-500 mg 24/24h durante 7-10 dias		
	Infecções complicadas do tracto urinário	250-500 mg 24/24h durante 7-10 dias		
	Infecções da pele e tecidos moles	250-500 mg 24/24h ou 12/12h durante 7-14 dias		
Fleroxacina	Exacerbações agudas de bronquite crónica	400 mg 24/24h	Insuf. renal (c.c.< 30ml/min)	Oral ^c
	Infecções do tracto urinário	200-400 mg 24/24h durante 7-10 dias		
	Infecções da pele e tecidos moles	400 mg 24/24h		
Sparfloxacina	Pneumonia da comunidade	Dose de carga de 400 mg seguida de 200 mg	Insuf. renal (c.c.< 50ml/min)	Oral
	Exacerbações agudas de bronquite crónica	24/24h durante um total de 10 dias de tratamento		
	Sinusite aguda de origem bacteriana			
Nadifloxacina	Acne vulgaris	Aplicação tópica na pele de creme a 1% 12/12h.		Tópica
	Infecções cutâneas de origem bacteriana	A duração do tratamento pode prolongar-se até 12 semanas no acne vulgaris e até 2 semanas nas infecções cutâneas susceptíveis		
Moxifloxacina	Pneumonia da comunidade	400 mg 24/24h durante 10 dias	Insuf. hepática	Oral
	Exacerbações agudas de bronquite crónica	400 mg 24/24h durante 5-10 dias		
	Sinusite aguda de origem bacteriana	400 mg 24/24h durante 7 dias		

^aFormas de administração com AIM em Portugal.

^bA forma intravenosa da levofloxacina é de uso exclusivo hospitalar.

^cEmbora exista, a forma intravenosa da fleroxacina não possui, neste momento, AIM em Portugal.

c.c.= clearance da creatinina.

vermelhidão, urticária, mais frequentes com as FQ 8-halogenadas), lesões articulares (tendinites e erosões cartilaginárias nas articulações que suportam maior peso) e alterações cardíacas (alterações do intervalo QT do ECG com o uso da sparfloxacina e da moxifloxacina)^{15,16,17,18,19}.

À semelhança das FQ da 2ª geração, as novas FQ estão também contra-indicadas em doentes com hipersensibilidade a estes fármacos e devem ser usadas com precaução em doentes com alte-

rações do SNC, tais como convulsões, psicoses ou tremores¹¹. O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides pode aumentar o risco de convulsões^{11,14,17,19}. Estão também contra-indicadas em doentes com história de lesão de tendões, tendinite ou ruptura de tendão¹¹. Factores de risco para o desenvolvimento de tendinite e ruptura tendinosa (geralmente do tendão de Aquiles) durante a terapêutica com FQ incluem: idade superior a 60 anos, insuficiência renal, diálise, terapêutica concomitante com corticosteroídes e

dislipidémia¹⁷. Em caso de dor ou inflamação a nível tendinoso o tratamento deve ser suspenso devendo o doente ser mantido em repouso e abster-se de exercício físico. Estão ainda contraindicadas em crianças e adolescentes em crescimento, durante a gravidez e na fase de amamentação, uma vez que são susceptíveis de induzir erosão das cartilagens em crescimento¹¹. Existem, contudo, situações graves que podem justificar a utilização de FQ em doentes pediátricos: fibrose quística infectada por pseudomonas, infecções complicadas do tracto urinário em doentes com perturbações do fluxo urinário e infecções multi-resistentes (em que as quinolonas constituem o único agente activo)^{3,4,20}. As crianças submetidas a tratamento com FQ (devido à inexistência de outras alternativas) devem ser monitorizadas tendo em vista a detecção de toxicidade cartilaginosa.

Os principais efeitos secundários e contra-indicações das FQ actualmente detentoras de AIM em Portugal estão representados na Tabela III.

Interacções

A principal interacção medicamentosa continua a ser a redução da absorção gastrointestinal pelos fármacos com catiões bi e trivalentes, como os antiácidos com alumínio e magnésio, sucralfato e suplementos com ferro ou zinco^{1,3,4,5}. Deve fazer-se um intervalo de algumas horas entre a sua administração.

Ao contrário do que acontece com a ciprofloxacina, as FQ da 3ª e 4ª geração não parecem inibir o metabolismo da teofilina ou da cafeína^{3,4}. Estudos efectuados revelaram que a levofloxacina, a fleroxacin, a sparfloxacina, a moxifloxacina e a trovafloxacina não apresentam as interacções com a varfarina que ocorrem com a ciprofloxacina^{8,10,14}.

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT com a sparfloxacina e com a moxifloxacina, pelo que o uso de fármacos que induzem um prolongamento daquele intervalo está contra-indicado: sotalol, bepridil, anti-arrítmicos da classe IA (quinidina, disopiramide) e da classe III (amiodarona)^{1,11,17,18}. Outras drogas que induzem um prolongamento do intervalo QT e que por isso requerem precaução na sua utilização são: alguns antihistamínicos (astemizole, terfenadina), certos agentes anti-infecciosos (alguns antimaláricos,

antimicóticos azóis, macrólidos), cisapride, anti-depressivos tricíclicos e fenotiazinas.

As interacções medicamentosas mais significativas das FQ actualmente detentoras de AIM em Portugal estão representados na Tabela III.

Conclusões

Apesar de aprovadas para muitos tipos diferentes de infecções, as FQ são antibióticos de eleição apenas para um pequeno número de infecções. Na maioria das suas indicações, as FQ são recomendadas como alternativas terapêuticas quando o doente não responde aos antibióticos de primeira escolha (e.g., pneumonia adquirida na comunidade refractária aos antibióticos β -lactâmicos ou aos macrólidos) ou apresenta intolerância a esses mesmos antibióticos (e.g., infecção urinária em doente com hipersensibilidade às sulfonamidas).

Não obstante o seu largo espectro de acção, as FQ não apresentam actividade contra algumas bactérias causadoras de infecções importantes, nomeadamente, *Nocardia asteroides* (responsável por algumas infecções broncopulmonares), *Ureoplasma urealyticum* (responsável por algumas infecções ureterais) e *Treponema pallidum* (agente etiológico da sífilis)³.

As novas FQ apresentam uma boa actividade contra o *S. pneumoniae* (incluindo as estirpes resistentes à penicilina), contra os bacilos gram negativos aeróbios respiratórios (incluindo *Legionella*, *Branhamella* e *Haemophilus*) e contra os patogénicos atípicos (*Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*), pelo que têm sido muito utilizadas no tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade³. Para este facto contribuem também a boa absorção por via oral, os elevados tempos de semi-vida, os quais tornam possível uma toma diária única, e a boa tolerabilidade. Esta utilização generalizada já conduziu, contudo, ao aparecimento de estirpes de pneumococos com uma susceptibilidade reduzida às FQ, como resultado da pressão selectiva desencadeada pelo uso crescente destes agentes³. A fim de evitar a emergência de estirpes resistentes e de perpetuar a sua utilidade na terapêutica antibacteriana é preciso que sejam reservadas para situações particulares em que os outros fármacos sejam menos eficazes e/ou a natureza do agente infeccioso o justifique.

TABELA III

Precações na administração, interações, efeitos secundários e contra-indicações das novas fluoroquinolonas com AIM em Portugal

Fluoroquinolona	Precações na administração	Principais interações	Principais efeitos secundários	Precações / Contra-indicações
Levofloxacina	A formulação i.v. deve ser administrada por perfusão lenta durante pelo menos 60 minutos. Os comprimidos devem ser tomados com uma quantidade suficiente de líquido. Podem ser tomados durante ou entre as refeições (a biodisponibilidade oral é de 99%). Tomar pelo menos 2 horas antes ou após a administração de antiácidos, sucralfato e sais de ferro ou zinco.	Antiácidos contendo alumínio ou magnésio, sucralfato, sais de ferro ou zinco: podem interferir com a absorção gastrointestinal de levofloxacina. AINES: podem aumentar o risco de convulsões. Antidiabéticos: podem ocorrer alterações da glicémia (hipoglicémia).	Reações alérgicas (prurido, exantema). Efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal). Efeitos neurológicos (cefaleias, tonturas, insónia). Efeitos hepáticos (elevação das transaminases e da bilirrubina). Efeitos hematológicos (eosinofilia, leucopenia). Outros – dor e inflamação no local de injeção i.v.	Embora a fotossensibilização seja muito rara com a levofloxacina, recomenda-se a não exposição dos doentes à luz solar forte ou aos raios UV artificiais. Contra-indicada em doentes com hipersensibilidade à levofloxacina ou às FQ, em crianças e adolescentes em crescimento e durante a gravidez e lactação devido ao risco de artropatia.
Fleroxacina	Os comprimidos podem ser tomados durante ou entre as refeições (a biodisponibilidade oral é de 96% a 100%). Os antiácidos, o sucralfato e os suplementos de cálcio podem diminuir a absorção. Se o uso concomitante não puder ser evitado, tomar a fleroxacina pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois da administração daqueles medicamentos.	Antiácidos contendo alumínio, magnésio ou carbonato de cálcio, sucralfato, suplementos de cálcio: reduzem a absorção gastrointestinal de fleroxacina. Cimetidina: aumenta a AUC da fleroxacina de cerca de 25% (considerar a substituição por ranitidina, que não interage com a fleroxacina).	Efeitos gastrointestinais (náusea, vômitos, diarreia, anorexia). Efeitos neurológicos (insónia, cefaleias, letargia, ansiedade, vertigens, desorientação, pesadelos, alucinações). Efeitos hepáticos (elevação das enzimas hepáticas). Efeitos hematológicos (eosinofilia). Efeitos oculares (prurido ocular). Efeitos cutâneos (rash cutâneo, prurido, descamação, rubor, reações de fotossensibilidade em 10% dos doentes).	Utilizar com precaução em doentes com história de psicose ou distúrbios psiquiátricos devido aos possíveis efeitos ² no nível do SNC. Evitar a exposição à luz solar ou aos raios UV artificiais (pode ser útil o uso de protectores solares). Contra-indicada em doentes com hipersensibilidade à fleroxacina ou às FQ, em crianças e adolescentes em crescimento e durante a gravidez e lactação devido ao risco de artropatia.
Sparfloxacina	Os comprimidos devem ser tomados com uma quantidade abundante de líquido. É importante manter uma hidratação adequada afim de evitar a formação de uma urina muito concentrada. Podem ser tomados com alimentos, leite ou produtos contendo cafeína (a biodisponibilidade oral é de 92%). Evitar antiácidos, sucralfato e sais de ferro ou zinco durante pelo menos 4 horas antes e após a administração de sparfloxacina.	Antiácidos contendo alumínio, magnésio, sucralfato, sais de ferro ou zinco: reduzem a absorção gastrointestinal. Drogas que prolongam o intervalo QT e que possam causar "torsades de pointes" (incluindo sotalol, bepridil, antiarrítmicos da classe IA [disopiramida, quinidina] e da classe III [amiodarona]) estão contra-indicadas. Outras drogas que prolongam o intervalo QT incluem: astemizol, cisapride, eritromicina, pentamida, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas.	Efeitos gastrointestinais (diarreia, náuseas, dispepsia). Efeitos neurológicos (cefaleias, vertigens, insónia, convulsões). Efeitos cardíacos (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes). Efeitos cutâneos (rash cutâneo, prurido, fotossensibilidade moderada a severa). Observação: a ocorrência de episódios de fototoxicidade severa e de arritmias cardíacas graves conduziu a que esta FQ tivesse sido praticamente abandonada da terapêutica medicamentosa. Nos EUA a sua comercialização chegou mesmo a ser suspensa por iniciativa do laboratório produtor (Mylan Laboratories).	Evitar a exposição à luz solar ou aos raios UV artificiais durante o tratamento e 5 dias após o seu término (pode ser útil o uso de protectores solares). Suspender imediatamente o tratamento no caso de surgirem sinais ou sintomas de fototoxicidade. Contra-indicada em doentes com hipersensibilidade à sparfloxacina ou às FQ, em doentes com prolongamento do intervalo QT, em crianças e adolescentes em crescimento e durante a gravidez e lactação.
Nadifloxacina		Não estão descritas na literatura consultada interações entre o creme de nadifloxacina a 1% para aplicação tópica na pele e outros medicamentos ou alimentos.	Efeitos cutâneos (prurido, eritema e edema).	Contra-indicada em doentes com hipersensibilidade à nadifloxacina. Utilizar com precaução em doentes com história prévia de hipersensibilidade às FQ e durante a gravidez e lactação (desconhece-se o grau de absorção sistémica).

TABELA III (CONTINUAÇÃO)

Precauções na administração, interações, efeitos secundários e contra-indicações das novas fluoroquinolonas com AIM em Portugal

Fluoroquinolona	Precauções na administração	Principais interações	Principais efeitos secundários	Precauções / Contra-indicações
Moxifloxacina	Os comprimidos devem ser engolidos com uma quantidade suficiente de líquido e podem ser tomados durante ou entre as refeições (a biodisponibilidade é de 92%). Os produtos lácteos não interferem com a absorção. Evitar antiácidos, sucralfato e sais de ferro ou zinco pelo menos 6 horas antes e após a toma dos comprimidos de moxifloxacina.	Antiácidos contendo alumínio, magnésio, sucralfato, didanosina, sais de ferro ou zinco: reduzem a absorção gastrointestinal. Fármacos que induzem bradicardia ou hipocalcémia ou fármacos que induzem o prolongamento do intervalo QT (neurolepticos, certos agentes anti-infecciosos [alguns antimaláricos, antimicóticos azóis, macrólidos], certos antihistamínicos [terfenadina, astemizol], cisapride): a sua utilização deve ser cuidadosamente avaliada. Os fármacos anti-arrítmicos da classe Ia e III estão contra-indicados.	Efeitos gastrointestinais (náuseas, diarreia, vômitos, dispepsia, dores abdominais). Efeitos neurológicos (cefaleias, tonturas). Efeitos cardiovasculares (prolongamento do intervalo QT em doentes com hipocalcémia ou hipocalcémia concomitante). Efeitos hepáticos (aumento moderado das enzimas hepáticas e da bilirrubina). Outros – alteração do sabor.	Embora os estudos tenham revelado que a moxifloxacina não é potencialmente indutora de fotossensibilidade, é aconselhável evitar a exposição à luz solar ou aos raios U.V. artificiais durante o tratamento. Contra-indicada em doentes com prolongamento do intervalo QT e em doentes com alterações electrolíticas (em particular hipocalcémia). Contra-indicada em doentes com hipersensibilidade à moxifloxacina ou às FQ, em crianças e adolescentes em crescimento e durante a gravidez e lactação.

Bibliografia

- King D, Malone R, Lilley S. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am Fam Phys* 2000; 61(9): 2741-8.
- Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 17-24.
- Walker R. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1030-37.
- Lee M, Kanatalni M. Quinolones: which generation for which microbe? *West J Med* 1999; 170: 359-61.
- Cabedo M, Almaraz S, Ruiz P, Clavero A, Calvelo F, Serrano G. Presente y futuro de las fluoroquinolonas. *Farm Clin* 1997; 14(6): 372-88.
- Ball P. New fluoroquinolones: real and potencial roles. *Curr Infect Dis Rep* 1999; 1(5): 470-479.
- Masterton R. New quinolones: their role in clinical practice. *Hosp Med* 1999; 60(2): 82-3.
- Paladino J. Is more than one quinolone needed in clinical practice? *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1085-1095.
- Pickerrill K, Paladino J, Schentag J. Comparison of the fluoroquinolones based on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Pharmacotherapy* 2000; 20(4): 417-428.
- Hussar D. New drugs of 2000. *J Am Pharm Assoc*. 2001; 41(2): 229-72.
- Physician's Drug Handbook. 8th Edition. Springhouse, Pennsylvania: Springhouse Corporation, 1999.
- Appelbaum P. Quinolone activity against anaerobes. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2: 60-4.
- Rocha C. Suspensão da comercialização da trovafloxacina/alatrofloxacina. *Boletim de Farmacovigilância* 1999; 3(2): 2.
- Girona M, Domingo E, Benavent M, Niñirola A, Otaolauruchi J. Fluoroquinolonas de nueva generación. Evaluación y estudio de costes. *Aten Farm* 1999; 1(6): 562-8.
- Childs S. Safety of the fluoroquinolone antibiotics: focus on molecular structure. *Infect Urol* 2000; 13(1): 3-10.
- Tillotson G, Rybak M. New milestones achieved in fluoroquinolones safety. *Pharmacotherapy* 2001; 21(3): 358-360.
- Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf* 1999; 21(5): 407-21.
- Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999; 58: 37-42.
- Lipsky B, Baker C. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; 28(2): 352-64.
- Hoffman M, Diamond D. Do fluoroquinolones have a role in pediatric urinary tract infections? *Infect Med* 2000; 17(5): 334-44.

Atención farmacéutica en cáncer de pulmón. Diseño de una base de datos

Rev. O.F.I.L. 2002, 12; 1: 27-33

ESTEPA MJ*, RANGEL JF**, ESTEPA A***, LISO J****

*Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Atención Farmacéutica Especializada. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

**Licenciado en Farmacia. Residente de 3º año. Servicio de Atención Farmacéutica Especializada. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

***Ingeniero de Telecomunicaciones. Profesor asociado de la Escuela Superior de Ingenieros de la Universidad de Sevilla.

****Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Atención Farmacéutica Especializada. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Resumen

El cáncer no microcítico de pulmón es uno de los de peor pronóstico, presentando medianas de supervivencia muy bajas siendo tratados los pacientes en estadios avanzados con quimioterapia paliativa. Diversos factores pronósticos influyen en la supervivencia de estos pacientes y los citostáticos empleados se agrupan en diversos esquemas de quimioterapia produciendo toxicidad. Debido a la cantidad de variables implicadas en el seguimiento de la Atención Farmacéutica de este tipo de pacientes y al elevado número de datos que generan, se plantea como objetivo el diseño de una aplicación informática que permita realizar el estudio de estos pacientes. El programa se desarrolló en la base de datos ACCESS 97 de Microsoft, procesador AMD K6, memoria 64 MB y sistema operativo Microsoft Windows 98. En él se recogen datos relativos al paciente, patología, factores pronósticos, supervivencia, quimioterapia, hospitalizaciones, reacciones adversas y analíticas entre otros parámetros. La base de datos ha permitido realizar el seguimiento a 70 pacientes agrupando datos mediante 185 consultas, así como obtener los costes asociados y la exportación de datos a otros programas para su explotación estadística.

Palabras clave: *cáncer no microcítico de pulmón, base de datos, atención farmacéutica.*

Correspondencia:
Servicio de Atención Farmacéutica Especializada. Hospital Infanta Cristina.
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
Avda. de Elvas, s/n. 06080 Badajoz
Tel./Fax: 924 218 113
e-mail: jliso@sefhu.es

Pharmaceutical care in lung cancer design of a computer application

Summary

Non small cell lung cancer is one of the worst prognosis. Patients in advanced stages are treated with palliative chemotherapy and have a very low survival rate. Diverse prognosis factors influence the survival of patients with advanced non small cell lung cancer. There are many schedules of chemotherapy that causes toxicity. Due to many variables involved in the monitoring of these patients the objective of this study is the design of a computer application that allow us to carry out the monitoring of these kind of patients. The application was developed in Microsoft Access 97 and was executed in a PC with AMD 46 processor and Microsoft Windows 98 was used as the operative system. The database included personal information about the patients, pathologies, prognosis factors, chemotherapy treatments, survival status, number of hospital visits, adverse reactions to treatment, analytics and other parameters. 70 patients were included in the study and 185 queries were designed. Associated costs were also included and the data were exported to other statistical programs.

Key words: *non small cell lung cancer, database, pharmaceutical care.*

Introducción

La Atención Farmacéutica constituye la piedra angular en el medio hospitalario. Por otra parte, el cáncer de pulmón constituye la neoplasia maligna más frecuente, afectando principalmente al varón aunque está aumentando la incidencia en la mujer. El principal factor de riesgo es el consumo de tabaco¹.

Podemos distinguir dos tipos de cáncer de pulmón, el carcinoma microcítico y el no microcítico (CNMP), al cual pertenecen el 70-80% de todos los cánceres de pulmón. En este último, según el tamaño del tumor, grado de afectación a los ganglios y presencia o no de metástasis a distancia se clasifica en distintos estadios I, II, IIIA, IIIB y IV². Es uno de los cánceres de peor pronóstico ya que cuando se descubre se encuentra en estadios avanzados IIIB y IV que no permiten resección quirúrgica, presentando los factores pronósticos como estadio, performance status, LDH elevada o pérdida de peso entre otros, correlación con la supervivencia siendo importante su valoración³.

El tratamiento del cáncer ha experimentado en los últimos años un gran cambio, habiéndose

se incrementado el arsenal terapéutico de manera considerable. La quimioterapia se emplea en pacientes con CNMP avanzado con finalidad paliativa, utilizándose en primera línea de tratamiento combinaciones de 2-3 citostáticos en enfermos con buen estado general, empleándose en aquellos enfermos que no responden o no toleran la primera línea o en los que progresa la enfermedad segunda línea de tratamiento⁴. La toxicidad de la quimioterapia antineoplásica es un importante inconveniente para su uso y condiciona tanto la intensidad como la duración del tratamiento, por tanto en la valoración de un tratamiento resulta crucial la recogida de datos y evaluación de la toxicidad. El empleo de tratamiento de soporte, agentes protectores, factores de crecimiento hematopoyéticos y antieméticos reduce la toxicidad de determinados citostáticos⁵. Asimismo, la valoración de la eficacia de manera estandarizada es también un importante factor en la evaluación del tratamiento⁶.

Ante la disponibilidad limitada de recursos, el cálculo de los costes imputados a estos pacientes y sobre todo los relacionados con la medicación cobran especial interés.

Objetivo

Debido al amplio número de variables implicadas en el seguimiento de estos pacientes, al elevado número de datos que generan, y ante la imposibilidad de su tratamiento de forma manual, se plantea como objetivo del presente trabajo el diseño de una aplicación informática que permita realizar el seguimiento de la Atención Farmacéutica Especializada de pacientes en tratamiento quimioterápico con CNMP estadios avanzados.

Material y métodos

El programa informático se desarrolló en el gestor de bases de datos ACCESS 97 de Microsoft⁷⁻⁹. La principal razón para ello es la facilidad de manejo y exportación de los datos y consultas a otros programas de tratamiento estadístico (como SPSS). Las características de la máquina utilizada son: procesador AMD K6, memoria 64 MB y sistema operativo Microsoft Windows 98. El diseño de la base de datos se ha realizado según la tercera forma normal según el modelo del álgebra relacional a fin de posibilitar el diseño de cualquier tipo de consulta (finalmente se realizaron más de 180 consultas). La implementación final contó con 39 tablas que constan de 196 variables de diversos tipos. La naturaleza de la información almacenada es de tipo básicamente numérico y monetario. La entidad principal del diseño es la tabla pacientes, siendo la clave primaria el número de historia del paciente, incluye fechas (diagnóstico, comienzo quimioterapia, éxitus), diagnóstico, estadio, metástasis, sexo, edad, superficie corporal, intervenciones quirúrgicas, radioterapia, otras patologías, repuestas, factores pronósticos, así como otros datos relacionados con el paciente.

El resto de las tablas asociadas comprenden hospitalizaciones, visitas médicas y quimioterapia, con un registro por cada citostático utilizado que permite la asignación de todas las fechas de administración así como dosis y nº de ciclo, esquema de quimioterapia, análisis bioquími-

cos, hematológicos, reacciones adversas, pruebas realizadas, transfusiones y evolución del paciente según PS y peso. Todas estas tablas así como diversas tablas auxiliares se relacionan con la entidad pacientes según los dos tipos de relaciones existentes (1:N o N:M). El Diagrama Entidad Relación (ERD) se representa en la figura 1, en él se puede apreciar el diseño con mayor detalle*. El formulario de entrada de datos consta de 2 páginas semejantes al formulario de papel en el que se recogieron los datos, la primera incluye campos de la tabla pacientes y la segunda página el resto de campos de información. Asimismo, la base de datos, a través de unas tablas y campos auxiliares, permite asignar un coste a cada una de las actividades relacionadas con el tratamiento así como los costes (fijos y variables) de la medicación administrada. Esto permitirá realizar un estudio de costes para cada paciente.

Las pantallas correspondientes al formulario de entrada de datos, rellenas con datos a modo de ejemplo, están representadas en las figuras 2 y 3.

En la página 1 están representados los datos referentes al paciente así como los factores pronósticos y antecedentes personales. En la página 2 los datos en relación con el tratamiento, quimioterapia, reacciones adversas, analíticas, hospitalizaciones y visitas médicas.

Resultados

Utilizando la base de datos expuesta en la sección anterior, se ha realizado un seguimiento a 70 pacientes, con un total de 6.316 registros. El programa ha permitido mediante 185 consultas la obtención de agrupaciones de los distintos datos. Así, se han obtenido porcentajes de variables relacionadas cualitativas, siendo la incidencia mayor en hombres (91%) que en mujeres (9%), en estadio IV (79%) frente a IIIB (21%). Las metástasis más frecuentes fueron las óseas (43%), estando el 90% de los pacientes relacionados con el consumo de tabaco. La mediana de edad es de 64 años.

* El diseño que aparece en la figura 1, no comprende algunas tablas de menor importancia así como tampoco incluye el nombre de las tablas auxiliares en las relaciones N:M.

Sobre datos relacionados con los factores pronósticos, el 41% de los pacientes presentaron pérdida de peso, el 31% respuesta objetiva siendo en todos los casos respuesta parcial, el 43% LDH elevada, presentando la mayoría de ellos performance status según el criterio de ECOG=0 (50%), seguido de E=1(41%) y E=2 (9%).

También se han agrupado los pacientes según el esquema de quimioterapia, resultando el más utilizado aquellos tratamientos de cisplatino o carboplatino que incluyen vinorelbina con o sin mitomicina (33% de los pacientes). El

36% fueron tratados con docetaxel como segunda línea de tratamiento, presentando medianas de supervivencias superiores de 13.3 meses frente a 7.6 meses los no tratados con 2ª línea.

Asimismo se ha podido obtener la mediana de supervivencia global, resultando de 8.8 meses, y la supervivencia a un año del 30%, similares a las publicadas en otros trabajos¹⁰. Además se han relacionado estadísticamente con la supervivencia los diversos factores pronósticos así como los diversos esquemas de quimioterapia, ya que los datos fueron exportados al programa estadístico

FIGURA 1
Diagrama ERD

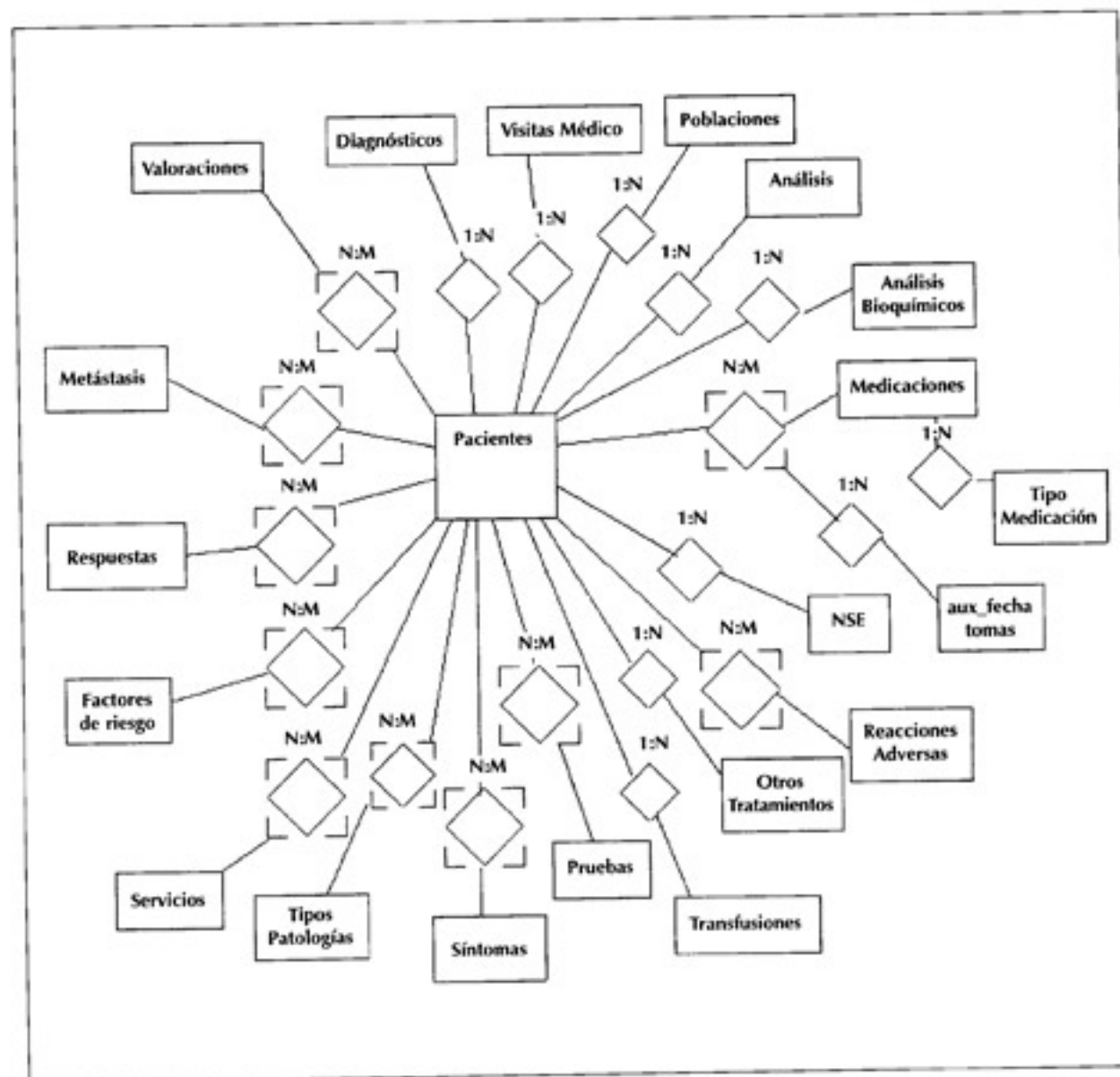


FIGURA 3

Página 2 del formulario de entrada de datos

Formulario de Entrada de Datos

DATOS PERSONALES **DATOS POSTERIOR**

INGRESO HOSPITAL

fecha	servicio	num	observa
05/05/99	Urgencias	1	
05/05/99	Oncología	8	

Registros: 1 de 2

Visitas Médico

fecha visita	Acudido
03/09/98	
15/10/98	
22/10/98	
28/10/98	
25/11/98	

Registros: 1 de 1

Medicación

Clasificación	dosis(mg/día)	periodo	Fecha de las Tomas	dosis	fecha toma	día
Citostáticos	70	21				
capecitabina		día1			16/09/98	1
Coadyuvantes		día2		100	28/10/98	2
		día3		100	25/11/98	3

Registros: 1 de 5

Análisis Biológicos

fecha análisis	Hematocrito	Hemoglobina	Plaquetas	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	obs
16/09/98	34,1	10,3	351	9	5,8		
15/10/98	32,6	10,8	431	8,4	6,2		
28/10/98	31,1	10	398	8,1	5,5		
25/11/98	30,5	9,8	417	9,2	7,2		
21/12/98	28,3	9,2	313	7,8	6		

Registros: 1 de 7

Análisis Bioquímicos

fecha análisis	Creatinina	Urea	Bilirrubinas (total)	Bilirrubinas (directa)	LDH	GOT	GPT	GAMM
07/09/98	1,28	35	0,35	0,07	393	10	11	
15/10/98	1,1	43						
25/11/98	1,2	37						
21/12/98	1,2	31						

Registros: 1 de 6

RAM : (

fecha reacción	Idreacción	grado	observaciones
25/11/98	Anemia	1	
21/12/98	Anemia	2	
18/01/99	Anemia	2	
03/03/99	Anemia	1	

Registros: 1 de 10

PS / Peso (fecha)

PS	peso	fecha ps peso
0	55	15/10/98
0	57	22/10/98
0	56	28/10/98
0	57	15/11/98
0	57	21/12/98

Pruebas Diagnósticas y Complementarias

Idprueba	fecha prueba
hemograma	16/09/98
hemograma	15/10/98
hemograma	28/10/98
hemograma	25/11/98

Registros: 1 de 15

Transfusiones

fecha transfusion	cantidad

NSE

fecha NSE	NSE

Registros: 1 de 1

SPSS, resultando estadísticamente significativo implicando peor pronóstico presencia de metástasis y mayor número de ellas, pérdida de peso, performance status ECOG >0 y LDH elevada.

Las reacciones adversas encontradas fueron similares con todos los esquemas de quimioterapia, siendo las más graves anemia grado 3-4, leucopenia grado 2-3 y trombopenia grado 3-4. También neurotoxicidad, toxicidad digestiva, astenia, alopecia, neurotoxicidad y nefrotoxicidad.

El coste medio por paciente es de 816.273 ptas., correspondiendo el 50% a los citostáticos.

Conclusiones

Se ha diseñado un programa informático de fácil manejo y accesibilidad a los datos, que mediante la realización de consultas sobre los datos almacenados ha permitido agrupar y realizar el seguimiento de los pacientes con CNMP en tratamiento con quimioterapia y obtener los costes asociados, disponiendo el farmacéutico de una importante herramienta que resulta útil para el seguimiento de la Atención Farmacéutica en estos pacientes.

Además la exportación de los datos a otros programas informáticos permite su explotación en términos estadísticos.

Asimismo, la base de datos ofrece la posibilidad de la utilización tanto de los datos, para estudios posteriores, como de la propia base de datos, ya que aunque el estudio realizado se ha centrado en un tipo de pacientes sometidos a quimioterapia con una patología muy concreta, puede emplearse en pacientes con quimioterapia que presenten otro tipo de patologías.

Bibliografía

1. Rodríguez F, López-Encuentra A. Tumores broncopulmonares. Cáncer broncopulmonar. Sección 5: neumología. En: Farreras, Rozman: Medicina Interna. Ed. Doyma S.A. Decimotercera edición 1996; 777-787.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717.
3. Feliu J, González M, De Castro J. Factores pronósticos. En: González M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa J, De Castro J. Oncología Clínica. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Vol. 1. Segunda edición 1998;249-259.
4. García C, Fernández Y, Salinas P, Lara MA. Cáncer de pulmón (II). Tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón. En: González M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa J, De Castro J. Oncología Clínica. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Vol. 2. Segunda edición 1998; 293-313.
5. Espinosa E, Zamora P, de Castro J. Manejo práctico de la quimioterapia. En: González M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa J, De Castro J. Oncología Clínica. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Vol. 1. Segunda edición 1998;457-465.
6. Ferriols F, Ferriols R, Alós M, Magraner J. Cáncer de pulmón: tratamiento y supervivencia. Farm Clín 1995; 1Vol 12 nº 9: 634-64.
7. Costilla C. Introducción a las bases de datos modernas. Dpto. De publicaciones de ETSI telecomunicación. Madrid 1996; 179.
8. Codd EF. A relational model of data for Large Share Data Banks. Communications of the ACM, 1970. vol 13, N6: 377-387.
9. Silberschatz A, Korth H, Sudarshan S. Database System Concept, 4th ed. Ed McGraw-Hill, 2001.
10. Reif M, Rivera P. Evidence-Based Outcomes for Patients With AdvancedNon-Small Cell Lung Cancer. Sem Resp Crit Care Med 2000; 21(5): 433-441.

Imatinib - Uma nova alternativa terapêutica no tratamento Leucemia Mielóide Crónica?

Rev. O.F.I.L. 2002, 12; 1: 34-44

ANA PAULA DINIS

Farmacêutica. Estagiária de Carreira dos Técnicos Superiores de Saúde - Ramo de Farmácia

Serviço de Informação de Medicamentos - SIMed,
Apartado 9044.3001-301 Coimbra, Portugal

Resumo

A Leucemia Mielóide Crónica (LMC) sendo uma doença provocada por uma alteração genética identificada pela presença do cromossoma Philadelphia, apresenta um elevado índice de morbilidade e mortalidade. Os progressos no conhecimento das alterações moleculares, subjacentes a este tipo de leucemia conduziram a novas abordagens terapêuticas. Como resultado, foi recentemente aprovado em vários países do mundo, com especial incidência nos EUA através da Food and Drug Administration, um novo fármaco administrado por via oral - **Imatinib** - que tem evidenciado resultados promissores nos estudos clínicos efectuados, representando por isso, uma nova alternativa terapêutica nas diversas fases da doença - blástica, acelerada ou crónica - após o insucesso terapêutico com Interferão-alfa.

Pretende-se com este trabalho fazer uma caracterização da estrutura química, mecanismo de acção, farmacocinética, estudos clínicos, indicações, contra-indicações, posologia e efeitos secundários deste novo fármaco.

Palavras-chave: *Cromossoma Philadelphia / Leucemia Mielóide Crónica / Gene BCR-ABL / Imatinib.*

Imatinib. A new alternative therapeutic in the treatment of Chronic Myeloid Leukaemia?

Summary

Chronic Myeloid Leukaemia (CML) as a disease that results from a genetic alteration identified by Philadelphia chromosome, has a high rate of mobility and mortality. The advances in the knowledge of the molecular changes behind this type of leukaemias provide support for new therapeutic alternatives. As a result was recently approved in several countries of the world, with special incidence in USA through Food and Drug Administration, a new oral drug - **Imatinib** - witch had show great promise evidence in clinical trials representing an alternative therapeutic in the several phases of the disease - blast, accelerate or chronic - after the therapeutic failure with interferon- α .

The aim of this study is characterize chemical structure, mechanism of action, pharmacokinetics, clinical trial, indications, contraindications, dosage and adverse effects of this new drug.

Key Words: Philadelphia Chromosome / Chronic Myeloid Leukemia / BCR-ABL gene / Imatinib

Introdução

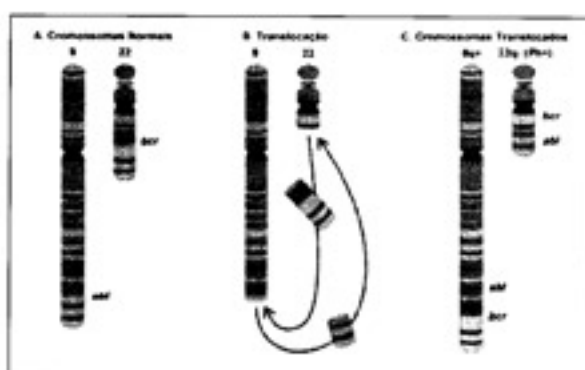
A Leucemia Mielóide Crónica (LMC) é uma alteração mieloproliferativa, originada em 95% dos casos por uma anomalia genética, resultante da translocação recíproca entre os braços longos do cromossoma 9 e 22, tendo então como consequência a formação dum cromossoma designado por *Philadelphia (Ph)*. Do re-arranjo molecular entre o **gene ABL** que está presente no cromossoma 9 e o **gene BCR** que se localiza no cromossoma 22, resulta a formação de um gene de fusão designado por **BCR-ABL** (Figura 1). Sendo funcional e dando origem à transcrição de um RNAm, codifica então uma proteína - **tirosina cinase BCR-ABL** - que se caracteriza por uma actividade superior à proteína normal ABL.

Vários têm sido os estudos realizados tendo como finalidade investigar a importância desta proteína na patogénese da LMC, sendo possível concluir da existência de três mecanismos possíveis:

- Sinalização na activação mitogénica;
- Redução da adesão das células ao estroma e à matriz extra celular;

- Redução da apoptose das células sanguíneas da linha branca.

FIGURA 1



O cromossoma Philadelphia (Ph), característica citogénica da leucemia mielóide crónica, resulta de uma translocação que envolve os cromossomas 9 e 22. Em contraste com a sua morfologia normal (A), os cromossomas 9 e 22 trocam, respectivamente, porções *minor* e *major* a nível dos seus braços longos (B). Esta situação provoca a justaposição do protooncogene Abelson (*abl*) e do gene *bcr* (*break-point cluster region*), formando o *bcr-abl* (C), aspecto molecular característico da LMC.

(Adaptado de: Hospital Practice. Edição Portuguesa. 1999, 3(8):9-19).

A LMC apresenta a particularidade clínica de evoluir em três fases distintas: **fase crônica** ou estável com uma duração média de 3 anos e meio (mas muito variável podendo ir de poucas semanas a duas décadas); seguida da **fase acelerada** que pode durar entre 6 a 24 meses e finalmente a **fase blástica** a partir da qual a média de sobrevivência é de sensivelmente três meses.

Letargia, anorexia, ou desconforto abdominal devido a esplenomegália, constituem os sintomas comuns da fase crônica na maior parte dos doentes, apesar de 30 a 40% serem assintomáticos, levando a que o diagnóstico seja feito casualmente através de análises sanguíneas de rotina. Já os doentes na fase blástica são sintomáticos, sobressaindo como principal sinal físico característico um baço palpável em 75% dos casos, para além da febre, dores ósseas, hemorragias e transpiração excessiva; com menor frequência, é ainda possível a constatação de hepatomegália ou linfadenopatia⁽¹⁻⁵⁾.

Tratamento

Várias alternativas terapêuticas têm vindo a ser introduzidas desde o início da década de 80, permitindo aumentar a taxa de sobrevida ou inclusivamente possibilitar a remoção da doença. Os primeiros agentes farmacológicos utilizados foram a hidroxureia e o busulfano, e posteriormente o Interferão-alfa (INF- α), isolado ou em associação com a citarabina. Contudo, a elevada incidência de efeitos secundários destes fármacos tem levado muitas vezes à descontinuação terapêutica (**Quadro 1**).

O transplante alogénico de medula óssea permanece o tratamento ideal, apresentando na maioria dos estudos uma taxa de sobrevivência de 3 a 5 anos em 50 a 60% e probabilidades mais baixas de erradicação da doença. A taxa de recidiva registada no mesmo período de tempo é na maioria dos casos inferior a 20%. Apresenta no entanto associado, um elevado índice de morbilidade, além da dificuldade de compatibilidade de medula entre dador/receptor^(3, 6).

De salientar ainda que o estadio blástico é altamente refractário ao tratamento, sendo que a utilização de quimioterapia nessa fase permite a obtenção de uma resposta positiva em aproximadamente 30% dos doentes, dos quais apenas 10% apresentam uma taxa de remissão completa⁽⁷⁾.

QUADRO 1

Fármacos usados no tratamento da fase crónica da Leucemia Mielóide Crónica

Fármaco	Dose*	Efeitos adversos**
Hidroxiureia	0,5-2,0 g/dia (via oral)	Citopenia, rash, náuseas
Busulfano	2,0-6,0 mg/dia (via oral)	Citopenia, rash, aplasia da medula óssea
Interferão-alfa	5 milhões U/m ² /dia (via subcutânea)	Febre, mialgias, rash, depressão, trombocitopenia
Interferão-alfa + Citarabina	Interferão-alfa, 5 milhões U/m ² /dia (via subcutânea) + Citarabina, 20 mg/m ² /dia durante 10 dias cada mês	Febre, mialgias, rash, depressão, trombocitopenia, náusea, vômitos, diarreia, mucosite, perda de peso.

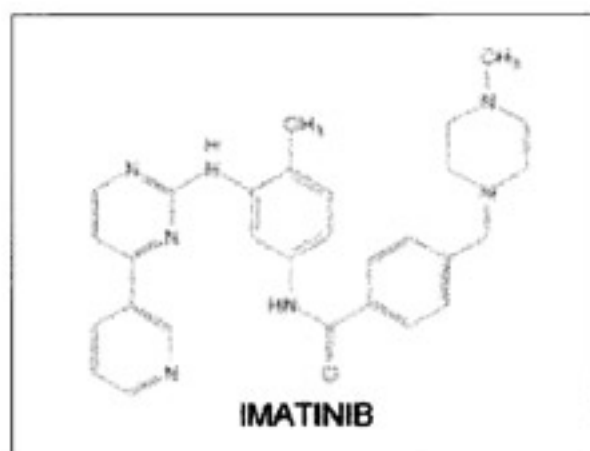
*As doses podem ser modificadas individualmente de acordo com as alterações das contagens de sangue periférico.

**Os dados são obtidos a partir de estudos clínicos randomizados.

(Adaptado de: *The New England Journal of Medicine*. 1999, 340 (17): 1330-1340)

Após a constatação que a proteína BCR-ABL desempenha um papel central na patogénia da LMC, foram envidados esforços no sentido do desenvolvimento de alvos moleculares terapêuticos para a doença. Assim foram sintetizados compostos químicos capazes de inibir a acção da tirosina-quinase BCR-ABL. Um desses compostos é o STI571, denominado também por **Imatinib**. É um derivado fenilaminopirimidinico denominado quimicamente por: 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil] benzamina metanosulfonato (**Figura 2**)⁽⁸⁾.

FIGURA 2

Estrutura química do Imatinib

O seu mecanismo de acção caracteriza-se, pela inibição competitiva da actividade da tirosina quinase BCR-ABL ligando-se para tal ao local de ligação da molécula de ATP das enzimas quinase, prevenindo deste modo a fosforilação dos resíduos de tirosina de vários substratos (**Figura 3**)⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Embora considerado agente antineoplásico, é estrutural e farmacologicamente diferente dos outros antineoplásicos disponíveis.

Foi aprovado, numa primeira fase pela Food and Drug Administration (FDA)⁽¹¹⁾ e posteriormente pela Agência Europeia do Medicamento (EMA)⁽¹²⁾, para o tratamento da LMC nas suas diversas fases, após insucesso terapêutico com o Interferão-alfa. Mais recentemente tal aprovação alargou-se para o tratamento do estroma gastrointestinal⁽¹³⁾.

Parâmetros Farmacocinéticos

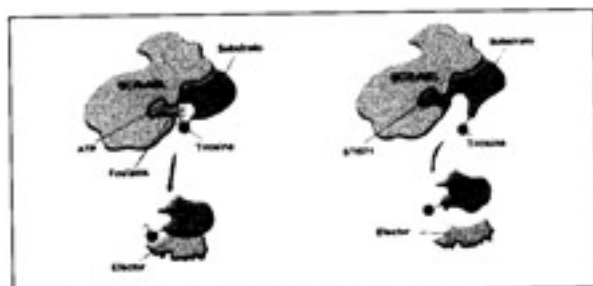
O **Imatinib** é rapidamente absorvido após administração oral ocorrendo o seu pico plasmático decorridas entre 2 a 4 horas. Apresenta uma biodisponibilidade de 98%^(8,10).

Aproximadamente 95% liga-se às proteínas plasmáticas, preferencialmente à alfa 1 glicoproteína ácida e à albumina^(8,10,15).

É extensamente metabolizado no fígado, pelo citocromo P450 principalmente pela enzima CYP3A4, as enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e a CYP2C19 desempenham um papel menor nessa acção.

FIGURA 3

Mecanismo de acção do Imatinib (STI571)



O painel da esquerda apresenta a oncoproteína ligada à molécula de ATP no local de ligação da cinase; o substrato é fosforilado com um resíduo de tirosina podendo assim interagir com outras moléculas efectoras.

Quando o *Imatinib* (STI571) ocupa o local de ligação da cinase (painel da direita) a acção do ATP é inibida e consequentemente o substrato não é fosforilado.

(Adaptado de *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344(14)).

O principal metabolito circulante é o N-dimetil piperazina, o qual tem *in vitro* actividade semelhante ao composto aparentado^(10,15).

É eliminado, principalmente na forma de metabolito, através das fezes (68%) e urina (13%), sendo o remanescente eliminado na forma inalterada através da urina (5%) e das fezes (20%)^(10, 15, 16).

O laboratório produtor refere ainda que cerca de 1,5% da dose é excretada no leite materno^(10,12).

Estudos Clínicos (8,15,17)

A indicação terapêutica do *Imatinib* é baseada nos resultados obtidos a partir de três estudos multicentricos não comparados, realizados em

1.027 doentes adultos com LMC - cromossoma *Philadelphia* positivo (Ph⁺) - incidindo cada um deles numa das fases da doença, nos quais foram avaliadas as respostas hematológicas e citogénicas.

O primeiro estudo envolveu doentes em fase crónica da doença, nos quais houve insucesso terapêutico com INF- α (obtenção de reposta hematológica inadequada após 6 meses de tratamento, resposta citogénica inadequada após 1 ano de tratamento, recidiva hematológica ou citogénica ou intolerância grave ao INF- α).

O segundo estudo, envolveu doentes na fase acelerada da doença e o terceiro doentes na crise blástica.

O número de doentes que entraram em cada um dos estudos, as doses terapêuticas e a média de duração do tratamento com *Imatinib* são indicados no **Quadro 2**.

As respostas hematológicas e citogénicas foram avaliadas em cada um dos três estudos encontrando-se os resultados descritos no **Quadro 3**. Para avaliação da resposta foram definidos alguns parâmetros:

- **Fase crónica** - existência de uma quantidade de blastos ou basófilos no sangue periférico ou na medula óssea < 15%;
- **Resposta hematológica completa na fase crónica** - contagem de células brancas < $10 \times 10^9/L$ e de plaquetas < $450 \times 10^9/L$ durante um período mínimo de 4 semanas.
- **A Resposta citogénica** - percentagem de células Ph⁺ em metáfase na medula óssea e define-se como *Completa* (se ausência de células Ph⁺), *Parcial* (1-35% de células Ph⁺), *Baixa* (36-65% de células Ph⁺) ou *Ausência* (> 65% de células Ph⁺).

QUADRO 2

Número de doentes, posologia e duração da terapêutica em cada uma das fases

Fase da LMC	N.º de doentes	Posologia (mg/dia)	Duração do tratamento (dias)
Fase crónica	532	400 mg	254
Fase acelerada	235	600 mg	240
Crise blástica	260	600 mg	91-99

QUADRO 3

Resposta hematológica e citogénica com Imatinib na dose de 400 mg/dia na fase crónica e 600 mg/dia na fase acelerada e crise blástica da LMC, baseada em 3 estudos multicentricos não comparados

Tipo de resposta	Fase crónica	Fase acelerada	Crise blástica
Resposta Hematológica	88%	63%	26%
Resposta Hematológica completa	88%	28%	4%
Sem evidência de Leucemia	0%	11%	3%
Retorno à fase crónica	0%	24%	19%
Resposta Citogénica maior	49%	21%	13,5%
Resposta Citogénica completa	30%	14%	5%

- **Fase acelerada** - presença de pelo menos um dos seguintes factores: quantidade de blastos no sangue periférico ou na medula óssea compreendida entre 15% e 30%, ou quantidade de blastos e promielócitos no sangue periférico ou na medula óssea $\geq 30\%$, ou quantidade de basófilos no sangue periférico $\geq 20\%$ ou trombocitopenia não iatrogénica $100 \times 10^9/L$.
- **Resposta hematológica da fase acelerada** - ausência de leucemia no sangue periférico ou na medula óssea, sem restabelecimento completo do sangue periférico ou retorno à fase crónica.
- **Resposta hematológica completa da fase acelerada** - quantidade de blastos na medula óssea $< 5\%$ se a circulação de blastos com recuperação da contagem de sangue periférico.
- **Crise blástica** - quantidade de blastos no sangue periférico ou na medula óssea $> 30\%$.

No estudo de fase crónica, verificou-se que a taxa de resposta citogénica foi menor nos doentes que apresentaram resistência hematológica ao INF- α e maior nos que apresentaram intolerância INF- α .

Na crise blástica, a taxa de resposta foi maior nos doentes que não tinham sido previamente tratados (31%) do que nos que tinham sido sujeitos a tratamento (14%).

Até ao momento ainda não existem estudos clínicos controlados, que demonstrem que o fármaco aumenta a sobrevivência dos doentes ou diminui os sintomas relacionados com a doença.

Efeitos Adversos

A maior parte dos efeitos secundários registados durante os ensaios clínicos são de média ou baixa gravidade. Os efeitos gastrointestinais são os mais comuns e nos doentes em terapêutica com doses compreendidas entre 400 e 600 mg/dia ocorreram náuseas (65% dos doentes), vômitos (+50%), dor abdominal (+25%), dispepsia (+20%) e anorexia (10%), sendo as náuseas e a diarreia dose-dependentes.

A nível hematológico verificou-se trombocitopenia, neutropenia e anemia.

Dados do Laboratório produtor indicam que a neutropenia e trombocitopenia são mais comuns na crise blástica e na fase acelerada, do que na fase crónica. A incidência de grau 3 e 4 é de respectivamente 16 e 46% na crise blástica, 24 e 34% na fase acelerada, e 25 e 8% na fase crónica. As correspondentes incidências de trombocitopenia são 27 e 31%, 30 e 12% e 16 e 1% ou inferiores.

A anemia é também mais frequente em doentes com LMC na crise blástica e na fase acelerada, quando comparada com a fase crónica. A incidência de grau 3 e 4 nos respectivos subgrupos tem sido inferior ou igual a 40 e 10%, 31 e 35% e 4 e 1%.

A mielosupressão tem sido geralmente revertida, recorrendo a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Foi registada hemorragia, incluindo a do sistema nervoso central e a gastrointestinal, em 48% dos doentes tratados.

A retenção de fluidos com edema superficial parece ser dose-dependente e foi observada em 50 a 70% dos doentes que receberam doses iguais ou superiores a 300 mg/dia, verificando-se ainda que é mais comum em doentes idosos.

Situações com retenção de fluidos como a efusão pleural ou pericárdica, edema pulmonar ou aumento de peso, ocorreram em mais de 16% dos doentes com LMC na crise blástica, sendo menos comuns na fase acelerada ou na fase crónica. A insuficiência cardíaca congestiva tem-se verificado raramente.

Registaram-se ainda fadiga e cefaleias, quase sempre de grau igual ou inferior a 2 em aproximadamente 25% dos doentes, durante a terapêutica.

O aumento de peso, relacionado com a retenção de fluidos, tem sido registado em aproximadamente 10% dos doentes.

Hipocaliémia tem sido registada em alguns doentes, mas de causa incerta.

Não se observou elevação da creatinina sérica durante o tratamento. Registou-se apenas um caso de insuficiência renal.

Num estudo observou-se um aumento significativo das transaminases ou da bilirrubina em 14% dos doentes. A informação do Laboratório produtor refere que este aumento se verificou apenas em 1,1 a 3,5% dos doentes. Esta situação é revertida pela interrupção da terapêutica.

A nível cutâneo registou-se rash, prurido e dermatite esfoliativa durante a terapêutica. Dados do Laboratório produtor indicam a ocorrência em cerca de 35% dos doentes meditados com dose de 400 a 600 mg/dia.

Ocorreram câibras musculares e dor músculo-esquelética em cerca de 35% dos doentes^(8,10, 15).

Precauções Especiais

- Nas situações graves de retenção de fluidos (efusão pleural, edema pulmonar, ascite) registada em aproximadamente 1 a 2% dos doentes, é recomendado o controle de peso. Um aumento de peso inesperado deve ser cuidadosamente controlado.
- A retenção de fluidos pode agravar a insuficiência cardíaca. Dado que não existe

experiência clínica em doentes com insuficiência cardíaca, o **Imatinib** deve ser usado com precaução nestes doentes.

- Recomenda-se a avaliação da função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina) antes de iniciar o tratamento e posteriormente em intervalos mensais para avaliar a situação clínica. Se for necessário, deve ser efectuado ajuste posológico.
- Estudos pré-clínicos indicam que o fármaco atravessa a barreira hemato-encefálica numa pequena extensão, no entanto ainda não foram efectuados estudos em humanos.
- No primeiro mês de tratamento recomenda-se a contagem de sangue total semanal; no segundo mês em cada duas semanas, e posteriormente quando for necessário (ex.: 2 a 3 meses). No caso de neutropenia ou trombocitopenia, o tratamento deve ser ajustado⁽¹⁵⁾.

Contra-Indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo e/ou a algum dos excipientes⁽¹⁵⁾.

Gravidez e Aleitamento

O **Imatinib** pertence à Categoria **D** da FDA. Os estudos em animais registaram efeitos teratogénicos⁽¹²⁾.

Recomenda-se que as mulheres em terapêutica com **Imatinib** não amamentem⁽¹⁵⁾.

Interacções Farmacológicas

Associações que necessitam de precauções de utilização:

As concentrações plasmáticas podem sofrer alteração quando o fármaco é administrado com inibidores ou indutores da actividade da enzima CYP3A4. Os fármacos que inibem a enzima CYP3A4 (como o *cetoconazol*, *itraconazol*, *eritromicina*, *claritromicina*) podem diminuir o seu metabolismo e aumentar a concentração do **Imatinib**. Nestes casos recomenda-se a redução das doses de **Imatinib**. Os fármacos que induzem a actividade da CYP3A4 (como a *dexametasona*, *fenitoína*, *carbamazepina*, *rifampicina*, e *fenobarbital*) podem aumentar o metabolismo do **Imatinib**.

Os substratos da enzima CYP3A4 (como por exemplo a *simvastatina*, a *ciclosporina*, o *pimozide*) podem apresentar concentrações aumentadas, induzidas pelo *Imatinib*^(8, 10, 15).

Posologia e Modo de Administração

O *Imatinib* apresenta-se sob a forma de cápsulas para administração oral, sendo a dosagem recomendada de 400 mg/dia na fase crónica ou 600 mg/dia na fase acelerada e na crise blástica. A terapêutica deve ser continuada enquanto o doente beneficiar com o fármaco.

A fim de minimizar os efeitos gastrointestinais, cada dose deve ser ingerida com bastante água, uma vez ao dia e durante uma das refeições.

A dose pode ser aumentada até 800 mg/dia, se o doente não responder adequadamente ao tratamento e se não ocorrerem reacções adversas graves ou neutropenia ou trombocitopenia graves, desde que não relacionadas com a leucemia. No caso de ocorrer neutropenia ou trombocitopenia, a dosagem de *Imatinib* devem ser reduzida ou mesmo descontinuada a terapêutica^(10, 15).

Conclusão

A emergência de informação sobre o gene BCR-ABL, tem-se traduzido no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas no tratamento da LMC.

O *Imatinib* demonstrou nos estudos efectuados a existência de uma resposta satisfatória a nível hematológico e citogénico, associado simultaneamente a uma boa tolerância, deixando desde já antever que se possa transformar num fármaco de eleição no tratamento da Leucemia Mielóide Crónica, desde que os efeitos clínicos e o aumento da taxa de sobrevivência (não possíveis de avaliar pelo seu curto tempo de uso) não sejam gorados pela expectativa criada durante o decorrer da sua utilização.

Referências Bibliográficas

1. Micromedex - Diseasesex System (Dezembro de 2001).
2. Faderl S. Mechanisms of Disease: The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 1999; 341:164-172.
3. Sawyers CL. Medical Progress: Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 1999; 340:1330-1340.
4. Mughal TI; Goldman JM. Chronic Myeloid Leukemia: ST1571 magnifies the therapeutic dilemma. *European Journal of Cancer* 2001; 37:561-568.
5. Mathis C; Wakoff A; Porter D L. Leucemia Mielóide Crónica: Maiores Perspectivas de Cura. *Hospital Practice*. Edição Portuguesa 1999; 3(8):9-19.
6. Silver RT; Woolf SH; Hehlmann R et al. An Evidence-Based Analysis of the Effect of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon and Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Treating the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Developed for American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94(5):1517-1536.
7. Druker BJ; Sawyers CL; Kantarjian H et al. Activity of a specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in the Blastic Crisis of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with the Philadelphia Chromosome. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344(14):10381-1042.
8. Williamson KL; Jarvis B. Imatinib. *Drugs* 2001; 61(12):1765-1774.
9. Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique et inhibiteurs de tyrosine kinase. *Rev Méd Interne* 2001; 22:894-9.
10. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): Imatinib (Drugdex Drugs Evaluations) In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): *Drugdex System. Micromedex Inc.*, Greenwood Village, Colorado (Edition expires (date)).
11. FDA News. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. 2001, May. Acessível em: www.fda.gov/bbs/topics/news/2001/new00759.html
12. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Pre-Authorization Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products Summary of Opinion for Glivec. London. 26 de Julho de 2001. Acessível em: <http://www.emea.eu.int/>
13. FDA News. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. 2002, February. Acessível em: www.fda.gov/bbs/topics/news/2001/new00759.html
14. Joensuu H et al. Effect of Tyrosine Kinase Inhibitor ST1571 in a Patient With a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *New England Journal of Medicine*. 2001, 344(14):1052-1056.
15. Glivec® - Resumo das Características do Medicamento aprovado na Suíça. 21 de Julho de 2001. Acessível na Novartis Farma.
16. Lawrence J; Solimando D A; Waddell JA. Alemtuzumab Arsenic; Trioxide; Imatinib, Mesylate. *Hospital Pharmacy* 2001; 36(9):930-932.
17. Imatinib, Mesylate. *AHFS Drug Information*. In: Tecnologias Ovid. 2000-20002.

Evolución de los medicamentos de uso compasivo en pediatría

Rev. O.F.I.L. 2002, 12; 1: 45-51

PÉREZ-LANDEIRO ANTONIO*, PANADERO MARÍA ISABEL**, REVUELTA MARÍA PILAR***, ALCÁCERA MARÍA ARÁNZAZU****, VIÑUALES CARMEN*****, NAVARRO HERMINIA*****

*Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

**Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Montepríncipe. Madrid.

***Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Clínica Quirón, Zaragoza.

****Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria Hospital San Jorge. Huesca.

*****Residente de Tercer Año. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

*****Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Resumen

La rápida evolución de la medicina junto con la lentitud de la Administración Sanitaria para la aprobación de nuevas indicaciones y el alto coste de los ensayos clínicos hacen que el uso compasivo sea una alternativa cada vez más considerada y solicitada por los clínicos.

Se realiza un análisis retrospectivo analizando el perfil de utilización y el impacto asistencial y económico de los medicamentos de uso compasivo utilizados en la población pediátrica entre diciembre de 1996 y noviembre de 1999. Se observa un aumento gradual del coste, de las peticiones y del número de pacientes y por tanto del trabajo farmacéutico.

Palabras clave: *Medicamentos de uso compasivo, uso compasivo, pediatría.*

Evolution of compassionate use drugs in pediatrics

Summary

The fast evolution of medicine, and the slowness of Health Administration to authorize new indications and the high cost of clinical trials are the reasons why compassionate use drugs have become an alternative more and more considered and used by physicians.

A retrospective study analyzing the utilization of compassionate use drugs in pediatrics, their repercussions on healthcare and their economical effects, has been carried out between December 1996 and November 1999 .

The results show a continuous increase in the cost, in the number of prescriptions and in the number of patients and therefore in pharmaceutical tasks.

Key words: *Compassionate use drugs, compassionate utilization, pediatrics.*

Introducción

La rápida evolución de la medicina junto con la lentitud de los procesos de la Administración Sanitaria para la aprobación de nuevas indicaciones y el alto coste de los ensayos clínicos hacen que el uso compasivo constituya una alternativa cada vez más considerada y solicitada por los clínicos, especialmente para medicamentos pertenecientes a grupos terapéuticos muy concretos y utilizados en patologías de especial trascendencia y gravedad¹.

La F.D.A. (Food and Drug Administration) reguló en 1987, por primera vez, el procedimiento para acceder a productos en fase de investigación fuera del marco de un ensayo clínico controlado². En España el término "uso compasivo" no aparece como tal hasta la promulgación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre ensayos clínicos cuyo artículo 23 hace referencia al uso compasivo³. Dicho artículo establece que "se entiende como uso compasivo la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de productos en fase de investigación clínica, o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización".

Asimismo la normativa señala que "para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado por escrito del paciente o su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del Director del Centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española del Medicamento para cada caso concreto".

Debido al incremento de su utilización y a los cambios observados en el perfil de los medicamentos de uso compasivo solicitados junto con la importancia y características especiales de la población pediátrica, se analiza la evolución de las peticiones, dispensaciones y coste de los medicamentos de uso compasivo (MUC) en un hospital infantil durante un período de 3 años, lo que constituye el objetivo de este trabajo.

Material y métodos

Se realiza un análisis retrospectivo de las peticiones de los medicamentos de uso compasivo referentes a la población infantil considerando dos grupos: niños VIH+ y otras patologías y se analiza su perfil de utilización y su impacto asistencial y económico. Para ello, se utilizan:

- las solicitudes realizadas por los médicos prescriptores mediante la documentación necesaria (consentimiento informado del paciente, informe clínico del médico y conformidad del Director del Centro).
- las autorizaciones concedidas por la Agencia Española del Medicamento.
- las dispensaciones de los diferentes medicamentos recogidas en las fichas farmacoterapéuticas de los pacientes.
- un programa informático con un sistema de bases de datos compilado con Clipper versión 5.1 (Nantucket corp).
- las memorias económicas de los años objeto de estudio considerando el precio venta libre (PVL) medio anual.

Los datos obtenidos corresponden a 3 períodos de 12 meses comprendidos entre diciembre de 1996 y noviembre de 1999.

Se estudian las solicitudes, autorizaciones, principios activos, patologías implicadas, dispensaciones y repercusión asistencial y económica, analizando los cambios observados.

Resultados

Tanto el número de peticiones como el número de pacientes ha ido aumentando progresivamente a lo largo de los 3 años de estudio. El número de peticiones ha pasado de 8 en el primer período (62,5% antirretrovirales), a 10 en el segundo período (70.0% antirretrovirales) y a 16 en el tercer período (37.0% antirretrovirales). Asimismo, el número de pacientes ha pasado de 4 en el primer período (75.0% VIH+), a 15 en el segundo (60.0% VIH+) y a 22 en el tercero (50.0% VIH+). Por otra parte, el número de dispensaciones ha sido 19 en el

primer período (93,7% VIH+), 141 en el segundo (47,5% VIH+) y 132 en el tercero 65,2% VIH+) (tabla 1).

De las 34 solicitudes realizadas (52,9% VIH+) a lo largo de los 3 períodos, fueron autorizadas todas excepto una que solicitaba la utilización de somatotropina para el tratamiento del nanismo intrauterino (tabla 2). 15 de las 34 (44%) son peticiones para una indicación distinta a la autorizada y las 19 (56%) restantes son peticiones para indicaciones autorizadas pero en las que no existe suficiente información ni ensayos clínicos controlados sobre su utilización en la población pediátrica. De las 19 solicitudes para indicaciones autorizadas, 18 corresponden a fármacos antirretrovirales y 1 a epoprostenol para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria.

También se ha observado cambio en los principios activos solicitados así como en el perfil de grupos terapéuticos a lo largo de los tres períodos de estudio (tabla 3). En el primer período las peticiones se concentraban en tres grupos: J=62,5%, H=25,0% y V=12,5%; en el

segundo también en tres: J=70,0% y B=20,0%, y H=10,0% mientras que, en el tercero hay una mayor dispersión en los grupos utilizados (J=37,5%, H=18,75 %, L=18,75%, B=18,75%, V=6,25%), disminuyendo la importancia relativa del grupo J aunque sigue siendo el mayoritario (figura 1).

En la tabla 4 se muestra la terapéutica antirretroviral utilizada a lo largo de los 3 períodos:

- en el primer período se realizaron 5 peticiones de las que 2 correspondían a una combinación doble de dos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa (AN) y 3 a combinaciones triples de dos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa (AN) + un inhibidor de la proteasa (IP).
- en el segundo período se realizaron 7 peticiones nuevas y todas correspondían a terapias triples formadas por 2AN + 1IP.
- y en el último período de las 6 peticiones nuevas realizadas 5 correspondían a una triple terapia (2AN + 1IP) y la restante a una combinación de cuatro antirretrovirales

TABLA 1

Evolución de los medicamentos de uso compasivo

	12/96-11/97		12/97-11/98		12/98-11/99	
	VIH	NO VIH	VIH	NO VIH	VIH	NO VIH
PETICIONES	5 (62,5%)	3 (37,5%)	7 (70%)	3 (30,0%)	6 (37,0%)	10 (63,0%)
DISPENSACIONES	18 (93,7%)	1 (6,3%)	67 (47,5%)	74 (52,5%)	86 (65,2%)	46 (34,8%)
PACIENTES	3 (75,0%)	1 (25,0%)	9 (60,0%)	6 (40,0%)	11 (50,0%)	11 (50,0%)
COSTE (€)	3.294,15	4.030,14	20.770,09	29.261,50	29.951,93	35.750,14

TABLA 2

Evolución de las resoluciones de la Agencia Española del Medicamento

	12/96-11/97		12/97-11/98		12/98-11/99	
	VIH	NO VIH	VIH	NO VIH	VIH	NO VIH
PETICIONES	5	3	7	3	6	10
AUTORIZACIONES	5	2	7	3	6	10
DENEGACIONES	0	1	0	0	0	0

FIGURA 1
Distribución de los grupos terapéuticos

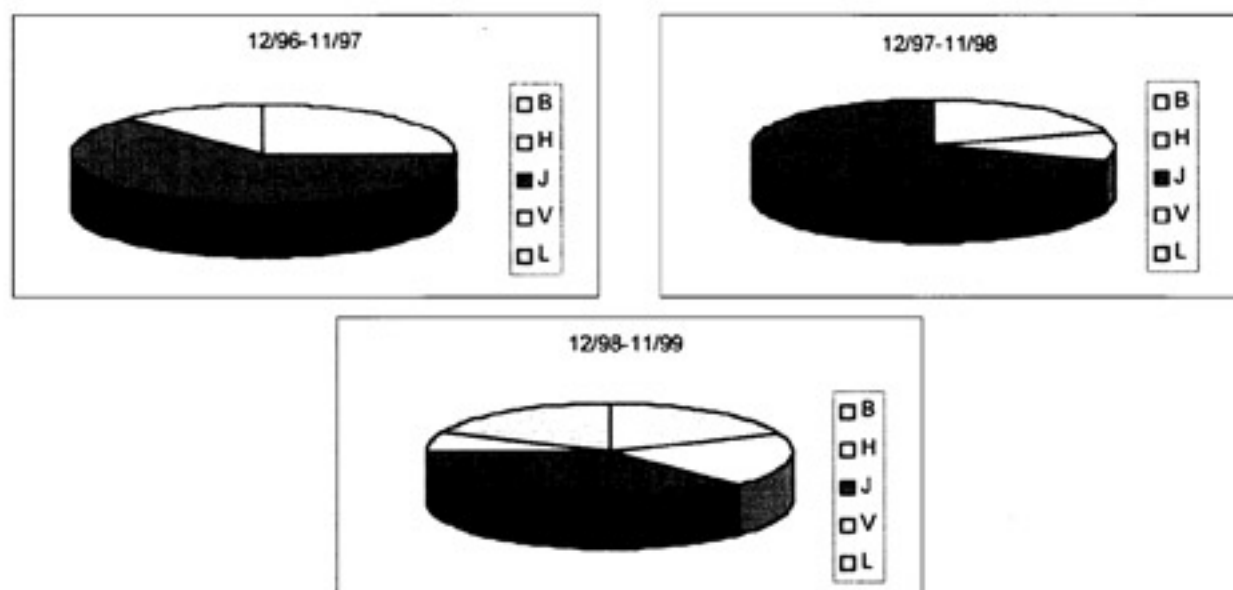


TABLA 3
Medicamentos solicitados

FÁRMACO	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN	12/96-11/97	12/97-11/98	12/98-11/99
Aredia	Pamidronato	Osteogénesis imperfecta	0	0	3
Myleran	Busulfan	Sarcoma indiferenciado pleural recidivado	0	0	1
Leustatin	Cladribina	Histiocitosis de células de Langerhans	0	0	1
Eporex	Epoetina alfa	Artritis crónica juvenil			
Epopen	Epoetina alfa	Marcada anemia VIH+ Anemia aplásica VIH+ Sarcoma de Ewing con metástasis pulmonares	0	2	2
Genotonorm	Somatotropina	Nanismo intrauterino	Denegado	1	0
Humatrope	Somatotropina	Raquitismo hipofosfatémico familiar	1	0	0
Tymoglobuline	Linfoglobulina antitimocítica de conejo	Linfocitosis hemofagocítica	0	0	1
Flolan	Epoprostenol	Hipertensión pulmonar primaria	0	0	1
Sandimun	Ciclosporina	Aplasia medular severa adquirida	1	0	0
Neoral					
Hycantin	Topotecan	Sarcoma indiferenciado con metástasis pulmonares	0	0	1
Antirretrovirales		VIH+	5	7	6

TABLA 4
Tratamiento antirretroviral

12/96-11/97	12/97-11/98	12/98-11/99
ZDV+3TC*/3TC+d4T+RTV*	3TC+d4t+RTV	3TC+d4t+RTV
ZDV+3TC*/ZDV+3TC+NfV*	ZDV+3TC+NfV	ZDV+3TC+NfV
ddl+d4T+NfV*	ddl+d4T+NfV	ddl+d4T+NfV
	ZDV+ddl+NfV*	d4T+3TC+RTV*/d4T+3TC+IDV+EFV*
	ZDV+ddl+RTV*	ZDV+ddl+RTV
	ZDV+ddl+NfV*	d4T+3TC+RTV*
	ddl+d4T+NfV*	ddl+d4T+NfV/D4t+3TC+RTV*
	ZDV+ddl+NfV*	ZDV+ddl+NfV
	ZDV+ddl+RTV*/ZDV+ddl+NfV*	ZDV+ddl+NfV
		RN*(NVP)
		ZDV+ddl+NfV*

NOTA: Cada línea dentro de cada período corresponde a un paciente.

*peticiones nuevas.

RN: recién nacidos.

ZDV: zidovudina, 3TC: lamivudina, d4T: estavudina, ddl: didanosina.

NfV: nelfinavir, RTV: ritonavir, IDV: indinavir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina.

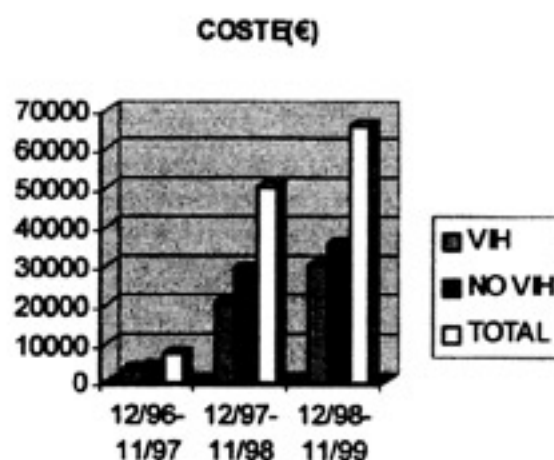
(2AN + 1NAN + 1IP): 2 análogos + 1 no análogo inhibidor de la transcriptasa inversa + 1 inhibidor de la proteasa.

Los Medicamentos de Uso Compasivo suponen un impacto asistencial importante apreciándose un aumento considerable de trabajo para el Servicio de Farmacia debido a la trascendencia de la tramitación, dispensación, información, preparación en algunos casos y acondicionamiento de estos medicamentos. La repercusión económica también se ha incrementado pasando de 7.324.29 € en el primer período a 50.031.59 € en el segundo y a 65.702.07 € en el tercero (Figura 2).

Discusión

La administración de medicamentos en niños conlleva unas características especiales derivadas tanto de la inmadurez física y psicológica propia de los niños como de las diferencias anatomofisiológicas y metabólicas con los adultos, así pues no puede considerarse al niño como un adulto pequeño⁴.

FIGURA 2
Repercusión económica



La infancia se define como el período de tiempo comprendido desde los 2 meses de edad hasta el comienzo de la pubertad, es decir, hasta los 10-12 años en las niñas y los 12-14 años en los niños⁵.

Los primeros 2-3 años de vida constituyen un período de desarrollo y crecimiento rápido que se acompaña de cambios sustanciales en la composición y proporciones corporales y de diferencias importantes en la biodisponibilidad de los fármacos y en la sensibilidad de los distintos órganos diana o de los receptores específicos de determinados fármacos. Todo esto hace que el niño presente una farmacocinética y farmacodinamia propias que pueden obligar a modificaciones sustanciales en la dosis, régimen posológico, forma farmacéutica o vía de administración para obtener de esta forma el efecto terapéutico deseado y que se tenga especial precaución a la hora de prescribir un tratamiento farmacológico determinado en un niño enfermo, especialmente cuando se trate de tratamientos prolongados, capaces de afectar al proceso de maduración y crecimiento o cuando se utilicen fármacos nuevos^{4,5}.

A todo esto se suma el hecho de que para la mayoría de los medicamentos no se disponen de ensayos clínicos en niños por lo que la información sobre la eficacia y seguridad de los fármacos en este grupo de edad es escasa. Todo ello obliga a la utilización en los niños de muchos medicamentos bajo el contexto de "uso compasivo". Las autoridades sanitarias en Estados Unidos están llevando a cabo una campaña de sensibilización respecto a este problema, invitando a la industria farmacéutica a llevar a cabo estudios controlados en la población pediátrica y editando anualmente una lista de fármacos para los que se solicita una mayor información en pediatría^{6,7}.

Con el seguimiento realizado se ha observado un aumento gradual tanto en el número de peticiones de uso compasivo como en el número de pacientes a lo largo de los tres años del estudio que puede ser atribuido a la aparición de nuevos fármacos, al desarrollo de nuevas líneas de investigación y al gran auge de los sistemas de comunicación biomédica que permiten una rápida difusión y una mayor accesibilidad a la información científica tanto por parte del personal sanitario como por parte de los propios pacientes⁸. El número de dispensaciones también ha variado pero esta variación no guarda relación ni con el número de pacientes ni con el número de peticiones ya que depende de otros factores como son el tipo de enfermedad, la posología y las circunstancias de hospitalización.

El grupo "J", formado por los fármacos anti-retrovirales, es el mayoritario en los tres períodos. A pesar de las limitaciones aludidas anteriormente, se acepta que los principios del tratamiento antirretroviral del adulto pueden ser aplicados en general al niño. De este modo, el objetivo terapéutico ideal es, como en el adulto, conseguir una supresión mantenida de la replicación viral mediante el uso de combinaciones de antirretrovirales con los menores efectos secundarios y de fácil cumplimiento⁹.

Al iniciar el tratamiento se deben analizar las ventajas e inconvenientes de las posibles combinaciones existentes y elegir la más eficaz y la que mejor se adapte a las características específicas de cada niño, de acuerdo con la familia, teniendo en cuenta no sólo la potencia, barrera genética o datos de eficacia de la pauta elegida, sino también la tolerancia, toxicidad, interacciones medicamentosas, formulación galénica, frecuencia de administración o las características farmacocinéticas de acuerdo con la edad del niño.

Con los datos actualmente disponibles, la combinación 2AN+1IP es la más recomendada en niños, pudiéndose optar también por 1AN+1NAN+1IP. Otra alternativa puede ser 2AN+Efavirenz. Otras combinaciones como Nevirapina+2AN ó 3AN no aumentan la eficacia y pueden tener más efectos adversos o la duración de la supresión viral que producen no está bien definida por lo que, por el momento, sólo se recomiendan como alternativa¹⁰.

De los IP comercializados en el período de estudio (12/96-11/99), Nelfinavir y Ritonavir son los que se pueden utilizar en niños pequeños que no tragan cápsulas y en el caso de los que puedan tragar otra alternativa es el Indinavir⁹.

No se recomienda utilizar monoterapia, algunas combinaciones de AN ni Saquinavir en cápsulas de gelatina dura¹⁰.

A lo largo de los tres períodos de estudio sólo se utilizó la terapia doble (ZDV+ddl) en 2 pacientes en el período 12/96-11/97, mientras que en los otros 2 períodos restantes se utilizaron terapias triples (2AN+1IP en la mayoría de los casos, ajustándose a las recomendaciones actuales) e incluso una combinación de 4 anti-retrovirales en el último de ellos.

La utilización de IP y la terapia combinada han producido una importante disminución de la mortalidad, de la progresión de la enfermedad y de la incidencia de infecciones oportunistas pero, tras un tiempo de tratamiento, la mayoría de los niños previamente tratados con antirretrovirales requieren un cambio de las pautas debido a la intolerancia a algún fármaco o al fracaso terapéutico, por lo que es muy importante secuenciar racionalmente las combinaciones de fármacos para conseguir una mayor duración global de las opciones terapéuticas¹⁰. En el caso de aparición de efectos secundarios, el antirretroviral implicado debe sustituirse por otro de la misma clase. Si se produce fracaso terapéutico y el niño tolera la medicación y la toma correctamente, el cambio debe incluir fármacos análogos de nucleósidos y un inhibidor de la proteasa⁹.

La gran variabilidad de las indicaciones, trece diferentes, para los diez distintos medicamentos no antirretrovirales solicitados manifiesta la necesidad de continuar el seguimiento de este tipo de tratamientos, sobre los que actualmente no existe casuística suficiente para comentar los resultados obtenidos.

En lo referente al gasto realizado por los pacientes pediátricos que requieren fármacos de uso compasivo se ha observado un incremento del 897% que, aunque en números absolutos no representa un porcentaje importante en el gasto total del hospital, constituye un incremento relativo considerable.

Todos estos factores hacen que haya aumentado considerablemente el trabajo farmacéutico y muestra el importante papel de los farmacéuticos de hospital que pueden y deben constituir un soporte fundamental para el buen desarrollo de los tratamientos compasivos, actuando tanto a nivel informativo y asesor de los diferentes especialistas sanitarios como a nivel ejecutivo llevando a cabo la tramitación y dispensación de estos medicamentos.

Conclusiones

1.- Se observa un aumento gradual de las peticiones y del número de pacientes, lo que supone un incremento considerable del trabajo farmacéutico.

2.- El gasto se incrementa en un 897%.

3.- La variación en el número de dispensaciones no está relacionado con el número de peticiones ni con el número de pacientes. Esta variación depende de otros factores como enfermedad, posología y hospitalización.

4.- La patología más frecuente es el VIH+ aunque disminuye su importancia relativa con el tiempo.

Bibliografía

1. Taboada RJ, Rebollar E, Idoipe A, Amador MP, Palomo P. Medicamentos de uso compasivo: Cambios en el perfil e impacto asistencial y económico. *Rev OFIL* 1997; 7: 17-21.
2. Shulman SR, Raiford D. FDA regulations provide broader access to unapproved drugs. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 585-7.
3. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (B.O.E. nº 114, de 13 de mayo). Artículo 23.
4. Fobelo MJ, Beltrán M, Bejarano D, Gómez MJ. Manejo terapéutico del paciente pediátrico. En: Cuña B, Bermejo MT, Napal V, Valverde E (ed.). *Manual del residente de farmacia hospitalaria*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1999. p. 793-6.
5. Guerra P. Prescripción de fármacos en el niño. *Farmacoterapia* 1999; 16: 146-52.
6. Hernández GY, Goyache P, García A, González P, del Nero I, Wood MA. Administración de fármacos en pediatría. *Farm Hosp* 2000; 24 (Esp Congr): 47.
7. Abramson JS, Holland ME. Off-label use of antimicrobial agents in pediatrics. *Sem Pediatr Infect Dis* 1999;10:208-13
8. Paradela A, Pérez A, Gallastegui C, et al. Uso compasivo: resultados de una metodología de trabajo. *Farm Hosp* 2000; 24 (Esp Congr): 38.
9. Consejo asesor clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA, nº 10. Tratamiento antirretroviral. 4ª ed Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997. p. 1-16.
10. Working Group on Antiretroviral Therapy/ Medical Management of HIV-Infected Children/ NPHRC/ HRSA/ NIH. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. http://www.hivatis.org/guidelines/pediatric/jan07_00/Text/ped_12.pdf. Consultada 23/05/01.

ESTEVE farma



CURSO DESTINADO A FARMACÊUTICOS ESTAGIÁRIOS E CONTRATADOS HOSPITALARES

TEMAS

Sistema Saúde em Portugal
O ciclo de vida de um Medicamento
Técnicas de Comunicação
Planificação e Organização de uma Farmácia Hospitalar
Gestão económica de um Serviço de Farmácia Hospitalar
Elaboração de um Curriculum Vitae

ORADORES

Dr. Aranda da Silva. Ordem dos Farmacêuticos
Dra. Ana Gusmão. Esteve Farma
Dr. Jorge Brochado. Presidente da APFH
Dra. Lurdes Miranda. Hospital de Elvas
Dr. Jorge Aperta. Rep. OFIL em Portugal. Hospital da Guarda
Josep Bastida. Esteve Hospital

PARTICIPAÇÃO: ± 40 formandos • DATA: 26, 27 e 28 de Junho

ORGANIZAÇÃO: OFIL • PATROCÍNIO: ESTEVE FARMA

LOCAL: Hotel Estoril Sol

Radiofármacos em Farmácia Hospitalar

Rev. O.F.I.L. 2002, 12; 1: 53-57

VEIGA JORGE MANUEL PEREIRA

Licenciado em Ciências Farmacêuticas. Licenciado em Bioquímica. Especialista em Radiofarmácia (Agência Europeia de Medicina Nuclear). Responsável do Laboratório de Radiofarmácia

Serviço de Medicina Nuclear, Serviços Farmacêuticos, Laboratório de Radiofarmácia.
Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal

Resumo

O radiofármaco é uma qualquer preparação farmacêutica que inclui um radionúclido na sua composição. Este é utilizado em medicina nuclear principalmente no diagnóstico mas também em terapêutica no tratamento de variadas doenças humanas.

O radiofármaco apresenta dois componentes básicos: um sistema químico e um radionúclido. Este último componente fornece o sinal para a detecção fora do corpo, tornando possível a obtenção de informação relativa à estrutura morfológica ou à função fisiológica do órgão alvo ou sistema. Pode igualmente promover o efeito da radiação nos tecidos, aquando dos propósitos de tratamento.

Palavras chave: *Formulação; Radiofármaco; Radionúclido; Tecnécio.*

Radiopharmaceuticals in Hospital Pharmacy

Summary

Radiopharmaceutical is any pharmaceutical preparation that includes a radionuclide on its composition. They are used in the Radiopharmacy Laboratory at the department of Nuclear Medicine for diagnosis but also for therapeutic treatment of human diseases. A radiopharmaceutical has two basic components: a chemical moiety and a suitable radionuclide. This component provides the signal for detection outside the body, after administration making possible to assess the morphologic structure or the physiologic function of target organ or system or a radiation effect on tissues for treatment purposes.

Key words: *Formulation; Radiopharmaceutical; Radionuclide; Technetium.*

Introdução

O radiofármaco é qualquer preparação farmacêutica que inclui um radionúclido na sua composição. Este é utilizado em medicina nuclear principalmente no diagnóstico mas também em terapêutica no tratamento de várias doenças humanas. O radiofármaco apresenta dois componentes básicos, um sistema químico e um radionúclido. Este último componente fornece o sinal para a detecção fora do corpo, tornando possível a obtenção de informação relativa à estrutura morfológica ou à função fisiológica do órgão alvo ou sistema. Pode igualmente promover o efeito da radiação nos tecidos aquando dos propósitos de tratamento. Devido às pequenas quantidades químicas envolvidas na maioria dos radiofármacos, não são esperados efeitos farmacológicos.

Material e métodos

Forma de apresentação

Os radiofármacos podem ser agrupados segundo a sua forma de apresentação. Sendo assim, podemos ter os *radiofármacos prontos a utilizar*. Estes medicamentos contêm radionúclidos com um longo tempo de semi-vida físico, permitindo assim que o medicamento seja fornecido a partir do produtor ao hospital na forma final pronta a usar. Há que considerar igualmente os *radiofármacos semi-preparados* e os *geradores de radionúclidos*. Os denominados *kits frios* correspondem a fármacos liofilizados existentes em atmosfera inerte de azoto, que requerem apenas um passo final de preparação antes da sua administração. São assim medicamentos preparados de maneira extemporânea. Alguns radiofármacos deverão ser preparados directamente antes da sua administração, em que o radionúclido utilizado deverá apresentar um curto tempo de semi-vida físico (gases radioactivos, radionúclidos produzidos em ciclotrão). Por outro lado, os *precursores* correspondem a formas radioquímicas para marcação de outras substâncias antes da sua administração.

Formulação de radiofármacos

A formulação de radiofármacos deverá ser realizada de maneira a permitir que o medica-

mento atinja o local desejado de acção (órgão alvo ou sistema) e permanecer neste, durante o tempo necessário para completar o estudo ou o tratamento (semelhante a outras formulações farmacêuticas). Por outro lado, ter-se-á de obter a desejada radiomarcagem. Este ponto é dependente dos componentes farmacêutico e radionúclido, sendo obtido através de uma metodologia de marcação eficaz e optimização da formulação química. Em algumas preparações o uso de aditivos é requerido, tais como; antioxidantes, soluções tampão, catalizadores e agentes solubilizantes.

O radiofármaco deverá apresentar estabilidade química, física e microbiológica. A degradação é algo que não se pode impedir em todos os fármacos. A termólise, hidrólise, fotólise ou oxidação são mecanismos usuais de degradação. Contudo, os radiofármacos incluem outro problema, que é denominado como radiólise. É bem conhecido que nas soluções de radiofármacos há radiação ionizante emitida a partir do decaimento radionuclídico que decompõe moléculas de água dando peróxido de hidrogénio e radicais livres. Os radicais livres combinam-se com outras moléculas causando o dano biológico. Sendo assim, os radiofármacos deverão apresentar um curto tempo de semi-vida física, pois é a melhor estratégia para minimizar a sua degradação.

A formulação dos radiofármacos deverá cumprir todas as características gerais desejáveis na formulação de qualquer fármaco em relação à sua segurança e eficácia. Por outro lado, há que atender às características especiais destas preparações, tais como; curto tempo de semi-vida, dependência do decaimento radioactivo, e pequena massa química do composto farmacêutico. Devido à natureza radioactiva destas preparações é importante proteger os trabalhadores contra o produto durante a produção.

O radiofármaco deverá apresentar segurança farmacêutica. Sob este ponto de vista dever-se-á ter em consideração a isotonicidade, esterilidade, pirogenicidade. Os radiofármacos não deverão ainda produzir qualquer tipo de reacção adversa ou resposta farmacológica não desejada. A co-administração de outras drogas deverá ser cuidadosamente considerada,

podendo interferir ou alterar a biodistribuição do fármaco. Existem no entanto, procedimentos base, devendo-se considerar igualmente a dose de radiação para o doente que deverá ser mínima para o radiofármaco usado em diagnóstico, com tempo de semi-vida físico curto, sem a emissão de partículas. A manipulação asséptica dos radiofármacos e as normas das boas práticas farmacêuticas (GPR) nos hospitais são também mandatórias para salvaguardar a boa qualidade do radiofármaco até à sua administração ao doente. Estes deverão possuir informação diagnóstica ou exercer um efeito terapêutico.

Preparação de radiofármacos

Um *kit* pode ser definido como um conjunto de reagentes estéreis disponíveis num recipiente permitindo que a qualidade farmacêutica desejada seja mantida, tendo em vista a preparação de um radiofármaco específico. A maior parte de todos os radiofármacos administrados são preparados através do uso de *kits* liofilizados pois estes facilitam consideravelmente a prática da radiofarmácia. Os *kits* mais representativos são aqueles que são usados para a marcação com ^{99m}Tc . Estes apresentam facilidade de obtenção, permitindo a preparação rápida e fácil do radiofármaco através de procedimentos fechados na reconstituição do liofilizado. O produto é estéril e livre de pirogénios, existindo estabilidade do produto por algumas horas. O fármaco não reconstituído apresenta longa estabilidade e reprodutibilidade. O controlo de qualidade é realizado pelo produtor, devendo-se no entanto ter em consideração o controlo de qualidade do produto final. O radiofármaco final produzido fornece baixa dose de radiação para o operador, apresentando uma relação de baixo custo em relação à dose fornecida a cada doente. A preparação do radiofármaco a partir de um produto semi-produzido, tal como um *kit* para marcação com ^{99m}Tc é exemplo de um procedimento fechado que deverá ser realizado de acordo com as instruções fornecidas pelo produtor e aprovado pelas autoridades nacionais. O uso de *kits* fornece segurança tanto para o doente como para a pessoa que prepara as injecções. O controlo de qualidade do produto final é facilitado, incluindo menos requisitos para a sua reconstituição.

Formulação do kit

Os *kits* podem ser formulados como soluções verdadeiras, soluções coloidais, suspensões e soluções para a génese de aerossóis. A formulação do *kit* e a sua reconstituição está dependente de um grande conjunto de condições e uma vasta quantidade de trabalho é dispendido durante o desenvolvimento do *kit* pelo produtor, de maneira a obter uma formulação ideal. Os *kits* para a maioria dos radiofármacos de ^{99m}Tc são preparados a partir de uma fórmula mãe, solução ou suspensão consistindo no componente a ser marcado e de uma solução ácida de um composto estanhoso, ou de outro qualquer redutor, nas proporções adequadas. A preparação é então liofilizada e o frasco preenchido com azoto estéril. A liofilização permite que o frasco fique pronto para o posterior processo de solubilização em solução aquosa. A marcação com ^{99m}Tc é simplesmente acompanhada pela adição de ^{99m}Tc à maior parte dos *kits*. Poderá ser no entanto requerido a fervura para alguns radiofármacos. A preparação final deverá ser cuidadosamente inspecionada de maneira a assegurar que foi obtida a completa solução ou suspensão. Como o procedimento de marcação é realizado em sistema fechado e a preparação final é usada durante um dia de trabalho, não é necessário ter muitas precauções, quando se planeia a área de preparação.

Componentes do kit frio de tecnécio

O princípio activo é o constituinte mais importante no *kit* frio de tecnécio. Durante o processo de desenvolvimento dos radiofármacos a escolha dos compostos a serem marcados é tradicionalmente baseado em dois critérios. As moléculas que possam apresentar algum tipo de resposta farmacológica no órgão alvo e os substratos metabólicos. Contudo, o agente farmacologicamente activo não deverá actuar directamente no órgão alvo ou a sua concentração no órgão alvo deverá ser apenas uma pequena fracção da dose administrada. Observam-se por vezes, resultados não esperados com substratos metabólicos. Efectivamente, a partir dos radiofármacos disponíveis, apenas uma pequena parte foi desenvolvida nesta base já que os mecanismos

de localização dos radiofármacos são muito diferentes e por vezes pequenas modificações moleculares podem induzir a uma significativa alteração na biodistribuição da droga. Além do composto químico, outros componentes deverão estar presentes para assegurar que o complexo desejado seja preparado com elevada qualidade. De maneira a ter a formulação desejada, uma grande quantidade de trabalho é dispendida na optimização das condições experimentais durante a preparação dos radiofármacos. Por razões práticas (solubilidade na água, estabilidade, baixa toxicidade e acção à temperatura ambiente) vários compostos estanhosos (fluoreto estanhoso, citrato estanhoso, tartarato estanhoso e o mais frequente, cloreto estanhoso) são redutores preferíveis para a formulação do *kit*. Alternativamente o ditionito de sódio, borohidrido de sódio, ácido formamidínico sulfónico e hidrazina também foram utilizados. A natureza do redutor empregue na formulação de qualquer complexo de tecnécio pode apresentar um importante papel na biodistribuição do complexo resultante. A escolha do redutor influencia o estado de oxidação do ^{99m}Tc e, se uma mistura de complexos é formada, é alterada a proporção dos componentes radioactivos da mistura. No *kit* quando a solução acídica de Sn^{2+} é adicionada, forma-se um complexo entre o estanho e o agente quelante. Depois da adição do pertecnetato de sódio ao liofilizado estanhoquelato, o $^{99m}\text{Tc}(7+)$ é reduzido pelo Sn^{2+} . A quantidade inicial de Sn^{2+} e o agente quelante são muito importantes. A presença de muito estanho induz a hidrólise do estanho e a consequente produção de $^{99m}\text{TcO}_2$ que compete com a formação do complexo de tecnécio. Por outro lado, pouco estanho pode levar à incompleta redução do pertecnetato ao estado de oxidação desejado levando a um índice não pretendido de ^{99m}Tc -complexo. Um grande excesso de agente quelante aumenta a eficácia de marcação mantendo o estanho complexado prevenindo a sua hidrólise. A relação óptima agente quelante/redutor, deverá ser bem definida para cada *kit*. Os aditivos são muitas vezes adicionados aos *kits* para assegurar a sua integridade e eficácia. Não deverão reagir com qualquer componente do radiofármaco e deverão prevenir a sua degradação. Os antioxidantes evitam a degra-

dação dos radiofármacos pela oxidação, pois competem com o redutor, que reage com o oxigénio accidentalmente introduzido na preparação (por exemplo quando se dispensa a dose em seringas). Os antioxidantes podem igualmente ajudar na conservação em caso da formação de oxidantes pela radiólise. O ácido ascórbico e o ácido gentísico são muitas vezes usados nos *kits* de ^{99m}Tc .

A pureza radioquímica e a biodistribuição dos radiofármacos de ^{99m}Tc é altamente dependente do pH. Além disso, o produto predominante da formação do complexo pode variar com o pH da solução. O pH dos eluatos do gerador de tecnécio pode variar entre geradores de diferentes produtores, mas a manutenção de um valor próprio é mandatório. A utilização de tampões, tal como o tampão fosfato, pode ser importante para atingir este objectivo.

A solubilidade foi um problema raro nas formulações dos *kits*. Por outro lado, o desenvolvimento de novos traçadores lipofílicos tecneciados para imagem cerebral e miocárdica criou alguns problemas. O uso de surfactantes foi uma alternativa aplicada nas formulações iniciais do agente cardíaco isonitrilo. Os surfactantes podem igualmente ser úteis para prevenir a agregação das partículas nas suspensões. O cloreto de sódio e o manitol são exemplos típicos de estabilizantes inertes adicionados aos *kits* frios de maneira a melhorar o aspecto do liofilizado. Os quelatos intermédios são ligandos adicionais usados na preparação do *kit* de maneira a maximizar o índice de formação do complexo desejado através do processo da troca de ligando. Os ligandos que formam complexos fracos com o tecnécio, como o ácido dietileno-triaminopentaacético, citrato, gluconato foram descritos. Estes ligandos podem ser úteis em casos de baixa formação do complexo relativamente à formação do tecnécio reduzido-hidrolizado e também quando se usam ligandos instáveis/insolúveis.

A partir do que foi anteriormente referenciado torna-se evidente de que existem muitas variáveis na formulação do *kit* que deverão ser consideradas para permitir o melhor radiofármaco final.

Discussão

A medicina nuclear como área multidisciplinar apoia-se fortemente no estudo e desenvolvimento dos processos físicos e químicos, que lhe dizem respeito. Sendo assim, esta vale-se fortemente da investigação realizada em radiofarmácia. Nesta, porém, estudam-se todos os processos relacionados com a obtenção, acondicionamento, radiomarcagem e controlo de qualidade dos denominados radiofármacos. Um radiofármaco consiste na ligação de um componente radioactivo a um composto químico, tendo este último a capacidade de formar ligações covalentes. Este conjunto localiza-se no órgão alvo ou sistema de interesse, devido à biodistribuição natural do fármaco não devendo no entanto desenvolver qualquer tipo de toxicidade ou reacção adversa.

Conclusões

Os radiofármacos são administrados geralmente por via intravenosa, em quantidades da ordem dos microgramas, não desenvolvendo a capacidade de iniciar uma resposta terapêutica. O processo de detecção realiza-se através da colocação de um detector de radiação perto da superfície do corpo, na zona que se pretende estudar. Os órgãos podem ser assim visualizados como áreas activas, contra zonas de baixa

actividade. Graças a esta capacidade poder-se-á realizar um estudo anatomo-fisiológico da área pretendida, mesmo antes de se desenvolver a patologia.

Um radiofármaco poder-se-á considerar ideal aquando do cumprimento de algumas condicionantes. Este deverá ser fácil de obter com baixo custo, podendo o controlo de qualidade ser ensaiado através de procedimentos simples. O radionúclido utilizado no processo de radiomarcagem terá que apresentar um tempo de semi-vida físico curto, mas com permanência no órgão alvo de maneira a permitir a realização do estudo.

Bibliografia

1. **Nordic guidelines. Nordic Council on Medicines.** Radiopharmacy, Preparation and control of radiopharmaceuticals in hospitals. Uppsala, 1989.
2. **Gordon and Breach Science Publishers. C. B. Sampson ed.** Textbook of Radiopharmacy. Theory and Practice. London, 1990.
3. **K. Kristensen, E. Norbygaard ed.** Safety and efficacy of radiopharmaceuticals. Martinus Nijhoff Publishers. Boston, 1984.
4. **Gopal B. Saha.** Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Springer-Verlag. New York, 1984.

Efecto farmacológico del anticuerpo monoclonal cA2 (Infliximab) sobre las células productoras de TNF α en la enfermedad de Crohn. A propósito de un caso

Rev. O.F.I.L. 2002, 12; 1: 58-63

M. ARTETA JIMÉNEZ¹, A. AGARRADO², JM. URRUTIA ARDANAZ³

1 Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia, Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real.

2 Licenciada en Medicina. Residente Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. Ciudad Real.

3 Licenciado en Biología. Especialista Inmunología. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. Ciudad Real.

Resumen

El objetivo de este estudio es determinar el efecto del Ac monoclonal cA2 sobre linfocitos y monocitos productores de TNF α .

Se presenta un caso de un paciente con enfermedad de Crohn grave (Índice de actividad de enfermedad de Crohn CDAI>350) y refractario al tratamiento con corticoides. Debido a la severa actividad de la enfermedad recibió dos tratamientos cA2 durante un año.

Los resultados sugieren que el Ac monoclonal cA2 además de neutralizar TNF soluble, también elimina las células productoras de TNF α lo cual colabora con la actividad anti-TNF α del tratamiento.

Palabras Claves: TNF α , Enfermedad de Crohn, Infliximab.

Correspondencia:

Marta Arteta Jiménez, Servicio de Farmacia, Hospital Santa Bárbara
13500 Puertollano, Ciudad Real (España)
Teléfono: 34-926-421100. Ext 564. Fax: 34-926-429159
E-mail: marteta@hstb.insalud.es

Farmacological action of anti-TNF α monoclonal antibody cA2 (infliximab) on TNF α producer cells in Crohn's disease

Summary

The aim of these study was to determine the effect of the monoclonal antibody cA2 on lymphocyte and monocyte TNF α -producing cells.

The patient received two cA2 treatments throughout one year due the severe activity of the disease.

These results suggest that the clinical activity of the Crohn's disease correlates with peripheral TNF α -expressing cells. The cA2 antibody, as well as of neutralize soluble TNF α , also removes TNF α -producer cells, which may collaborate with the anti-TNF α activity of the antibody treatment.

Key words: TNF α , Crohn's disease, Infliximab.

1. Introducción

La enfermedad de Crohn se caracteriza por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Se han desarrollando nuevas terapias para la enfermedad de Crohn como el Ac monoclonal humanizado (cA2) dirigido contra TNF α .

El TNF α es una citoquina producida por monocitos y linfocitos T con elevada expresión en enfermedades inflamatorias crónicas (1-3). Varios estudios describen niveles altos de TNF α en biopsias de mucosas de pacientes con enfermedad de Crohn (4-5). La remisión clínica prolongada en pacientes tratados con una dosis de cA2 sugiere que TNF α es un factor determinante en la inflamación mucosa (6-7). El mecanismo por el cual el Ac cA2 puede actuar en la enfermedad de Crohn no es conocido completamente. Las células T activadas están implicadas en la patogénesis de la enfermedad de Crohn con liberación de citoquinas proinflamatorias tipo TH1 como IL-2 e IFN- γ (8-9). El TNF α actúa como un cofactor para la producción de citoquinas TH1 (10-11). El TNF α circulante es un homotrímero compuesto por tres subunidades de 17KD. El polipéptido de 17KD procede de la liberación proteolítica del carboxilo terminal de una forma inmadura de 26KD que se encuentra anclada en la membrana celular de las células

productoras de TNF α . Recientes trabajos describen que el TNF α transmembrana tiene una actividad similar a la forma soluble (12).

El cA2 es un Ac monoclonal IgG1 κ murino humanizado que une específicamente el TNF α humano con una Km de 10^{-10} M $^{-1}$. El Ac monoclonal cA2 es capaz de unirse tanto a la forma soluble como a la forma transmembrana del TNF α (13,14).

El objetivo de este estudio es la valoración in vivo del efecto del Ac monoclonal humanizado cA2 sobre las células productoras de TNF α en pacientes con enfermedad de Crohn severa.

2. Material y métodos

2.1. Paciente

Se presenta un caso correspondiente a un varón de 26 años diagnosticado de enfermedad de Crohn desde hace 4 años, refractario al tratamiento con esteroides. Refería 7-8 deposiciones líquidas diarias acompañadas de sangre y moco, fiebre y dolor abdominal. El índice de actividad inflamatoria (CDAI) era mayor de 350. Después del primer tratamiento con cA2 intravenoso, a una dosis de 5 mg/Kg peso, el paciente tuvo una remisión clínica total. Cuatro meses después del primer tratamiento tuvo una recaída clínica con

diarrea y dolor abdominal. Tras un año del primer tratamiento se decidió dar un segundo tratamiento con cA2 debido a la severidad de la enfermedad. Después del segundo tratamiento también se observó de nuevo una remisión clínica total.

Como controles se estudiaron 20 voluntarios sanos para determinar la expresión normal de TNF α en linfocitos y monocitos.

2.2. Anticuerpos monoclonales

Se usaron los monoclonales anti-CD3, CD4, CD8, CD19, CD14 y HLA-DR (Becton Dickinson, Mountain View, CA) en ensayos con citómetro de flujo para identificar los subtipos celulares. El Ac monoclonal de ratón humanizado cA2 (Centocor, Inc. Malvern, PA) se utilizó para determinar las células productoras de TNF α .

2.3. Citómetro de flujo

Se incubó durante 20 minutos a 4 μ C sangre total (100 μ L) con el Ac cA2 (100 μ g/mL). A continuación las células incubadas son lavadas tres veces con PBS frío y se incubaron durante 20 minutos con un Ac policlonal de cabra anti-IgG humana conjugado con FITC (Inova, San José CA) y los Ac monoclonales descritos en el apartado anterior conjugados con Ficoeritrina para identificar los tipos de células. Tras la segunda incubación los eritrocitos se lisaron y las células blancas se fijaron con 2mL de solución de lisis FACS (Becton Dickinson Mountain View, CA). Las células se lavaron de nuevo con PBS y se resuspendieron en el mismo medio conteniendo 1% de formaldehído. La expresión de TNF α en la membrana de las células se estudió usando un equipo FACScan Becton Dickinson con láser azul (15mW, de excitación a 488 nm). Para el análisis de los resultados se utilizó el programa Cell Quest (Becton Dickinson Mountain View, CA).

3. Resultados

3.1. Células productoras de TNF α en controles y paciente

Se estudiaron 20 voluntarios sanos evaluando los rangos normales de monocitos y linfocitos productores de TNF α (Tabla 1).

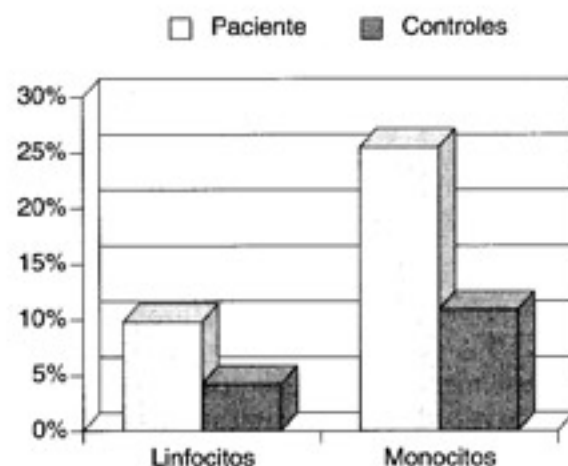
Antes del tratamiento el paciente con enfermedad de Crohn activa (CDAI>350) tenía un número mayor de células productoras de TNF α que el grupo de controles sanos (Tabla 1).

TABLA 1

Células productoras de TNF α en un paciente con enfermedad de Crohn y veinte controles sanos

	Paciente de Crohn	Controles (n=20)
Linfocitos-TNF α	9.8 %	4.2 % (1.4 - 8.7)
Monocitos-TNF α	25.5 %	10.9 % (2.7 - 19.8)

Los resultados son el porcentaje de monocitos y linfocitos con expresión de TNF α en la membrana.



3.2. Efectos del cA2 sobre las células productoras de TNF α

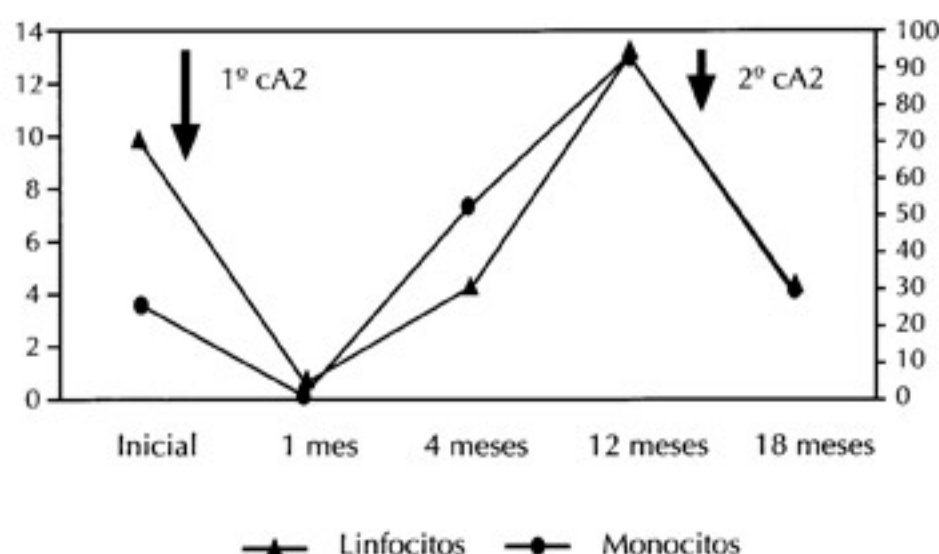
Como se muestra en la tabla 2, dos semanas después del primer tratamiento con cA2 (5mg/Kg peso) el paciente tuvo una importante reducción de células productoras de TNF α en sangre periférica (Linfocitos 0.6%; Monocitos 0.0%) así como una remisión clínica total (CDAI<150). Cuatro meses más tarde el porcentaje de células que expresaban TNF α aumentó y el paciente tuvo una recaída clínica (Linfocitos 4.2% y Monocitos 52.4%). Un año después del primer tratamiento se decidió dar un segundo tratamiento con cA2 debido a la severa actividad de la enfermedad (CDAI>350). Antes del tratamiento el paciente

TABLA 2

Efecto del tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-TNF α cA2 sobre las células productoras de TNF α en sangre periférica de un paciente con enfermedad de Crohn

	1 ^o tratamiento		4 meses	2 ^o tratamiento	
	Pre cA2	Tras cA2		Pre cA2	Tras cA2
CDAI	>350	<150	320	>350	<150
Linfocitos-TNF α	9.8 %	0.6 %	4.2 %	13.1 %	4.6 %
Monocitos-TNF α	25.5 %	0.0 %	52.4 %	94.5 %	30.0 %

Los resultados indican el porcentaje de linfocitos y monocitos con expresión de la forma transmembrana de TNF α .



tenía un alto número de células productoras de TNF α (Linfocitos 13,1% y Monocitos 94,5%). Dos semanas después del segundo tratamiento el paciente tuvo una importante reducción en el número de células productoras de TNF α (Linfocitos 4,6%; Monocitos 30%) y una importante mejoría clínica (CDAI<150).

De todos los puntos analizados no se encontró diferencias significativas en el número de linfocitos T totales, linfocitos B, linfocitos T activados, células T CD4 y T CD8 en sangre periférica.

4. Discusión

Los datos presentados en este estudio sugieren que el tratamiento anti-TNF α con el Ac

monoclonal humanizado cA2 elimina in vivo las células productoras de TNF α . Es posible que la terapia anti-TNF α afecte a las células productoras de TNF α bien sea por fusión entre membranas o bien mediante la lisis de las células que expresen TNF α . Además de a la forma soluble del TNF α , el Ac cA2 se une también a la forma transmembrana del TNF α en la superficie celular actuando como Ac citotóxico dependiente de complemento (14). El Ac cA2 al unirse al antígeno genera citotoxicidad dependiente del complemento. Además, al tener el dominio constante IgG1 es capaz de unirse por esta fracción a células que expresan receptor de Fc como los macrófagos, activándolos por esta vía. Tales efectos sistémicos pueden dar por resultado el aclaramiento del

antígeno de la circulación por el sistema retículoendotelial y la destrucción de las células con antígeno de superficie unido. La lisis de las células que expresan TNF α puede ayudar a explicar el efecto beneficioso prolongado del cA2 descrito en ensayos clínicos (6).

Las células productoras de TNF α están aumentadas en la mucosa de los tejidos inflamados en la enfermedad de Crohn (15). Después del tratamiento con cA2 se describe una importante reducción del porcentaje de células mononucleares TNF α positivas en la lámina propia del ileon y colon, y una reducción del infiltrado inflamatorio (15). En modelos murinos el TNF α tenía efecto citotóxico directo sobre las células epiteliales del colon por inducir una apoptosis acelerada (16). Después del tratamiento anti-TNF α las células epiteliales mostraban una apariencia citológica normal y el daño epitelial desapareció casi por completo (15). En nuestro estudio las células que expresaban TNF α en sangre periférica disminuían de manera importante después de la terapia anti-TNF α . Este efecto se acompañó de una mejoría clínica. Estos resultados demuestran el papel primordial del TNF α en la patogénesis de la enfermedad de Crohn. El TNF α es un cofactor para la respuesta TH1 en mucosa, con secreción de citoquinas proinflamatorias (17). La terapia anti-TNF α disminuye la respuesta TH1 y restaura las citoquinas de respuesta TH2 (18).

El tratamiento clásico de la enfermedad de Crohn también modifica la función TNF α . Los corticosteroides inhiben la producción TNF α (19) y la sulfasalazina inhibe la unión de los TNF α a sus receptores (20). Los tratamientos clásicos además de ejercer un efecto antiinflamatorio también reduce la circulación de linfocitos por la disminución de la inducción de moléculas de adhesión (21).

Los resultados indican una gran relación entre las células productoras de TNF α y el estado clínico del paciente. Además después del tratamiento tuvo lugar especialmente en los monocitos una reducción de células productoras de TNF α . Varios estudios encontraron un gran número de macrófagos secretores de TNF α en la mucosa inflamada del colon (22-23). Recientes estudios demuestran que la producción de TNF α por células no T es esencial y suficiente para la inducción de alteraciones histopatológicas seve-

ras y comienzo de signos clínicos en la enfermedad de Crohn (24).

Nuestro paciente tuvo una recaída clínica tras cuatro meses del primer tratamiento. Los efectos beneficiosos del tratamiento anti-TNF α son a menudo transitorios (25). Las razones de los efectos limitados no son completamente conocidas y pueden ser atribuidas a variedad de factores incluyendo la biodisponibilidad limitada de agentes neutralizantes TNF α en el lugar de la lesión en la mucosa.

En conclusión, la medida de linfocitos y monocitos que expresan TNF α en sangre periférica puede proporcionar un valor significativo en la monitorización de la actividad de la enfermedad intestinal y evaluar la eficacia del tratamiento en la enfermedad de Crohn. Nuestros resultados sugieren que el cA2 además de neutralizar TNF α soluble, también elimina las células productoras de TNF α , lo cual puede colaborar con la actividad anti-TNF α del tratamiento y puede explicar el efecto beneficioso prolongado de sólo una dosis de cA2.

5. Referencias

1. Sharief MK, Phil M and Ilentges R. Association between tumor necrosis factor- α and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 325(1991), 467.
2. Maini RN, Elliot MJ, Brennan FM, Williams RO, Chu CQ, Paleolog E, Charles PJ, Taylor PC and Feldmann M. Monoclonal anti-TNF α antibody as a probe of pathogenesis and therapy of rheumatoid disease. *Immunol Rev* 144 (1995), 195.
3. Feldmann M, Brennan FM and Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 14(1996), 397.
4. Isanes KL, Sartor RB, and Haskill S. Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology* 103(1992), 1587.
5. Stevens C, Walz G, Singaram C, Lipman ML, Zanker B, Muggia A, Antonioli D, Poppercorn MA and Strom TB. Tumor necrosis factor α , Interleukin-1 β , and Interleukin-6 expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 37(1992), 818.
6. Van Dullemen HJM, Van Deventer HJS, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Taytgat GNJ and Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis

- factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109(1995), 129.
7. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer HJS, Mayer L, Present DH, Brakman TAJ, DeWoody KL, Schreiber TF, Rutgeerts P and the Crohn's Disease Study Group. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor- α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 337(1997), 1029.
8. Mullin GB, Lazonby AJ, Harris ML, Bayless TM and James SP. Increased Interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosa lesion of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 102(1992), 1620.
9. Niessner M and Volk RA. Altered TH1/TH2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol* 101(1995), 428.
10. Hernandez-Pando R and Rook GAW. The role of TNF- α in T-cell mediated inflammation depend on the Th1/Th2 balance. *Immunology* 82(1994), 591.
11. Flesch IEA, Hess JH, Huang S, Aguer M, Rothe J, Bluethmann H and Kaufmann SHE. Early interleukin-12 production by macrophages in response to mycobacterial infection depends on interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med* 181(1995), 1615.
12. Kriegler M, Perez C, DeFay K, Alber I and Lu SD. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 53(1988), 45.
13. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, Scallan BJ, Moore MA, Vilcek J, Daddona P and Ghayeb J. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 30(1993), 1443.
14. Scallan BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, and Ghayeb J. Chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- α and activates immune effector functions. *Cytokine* 7(1995), 251.
15. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI, Shaible TF, Shealy D, Geboes K and Rutgeerts PJ. Tumor Necrosis Factor- α antibody (Infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 116(1999), 22.
16. Piguet PF, Vesin C, Guo J, Donati Y and Barazzone C. TNF-induced enterocyte apoptosis in mice is mediated by the TNF receptor 1 and does not require p53. *Eur J Immunol* 28(1998), 3499.
17. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Menon S, Candler LB and Coffman RL. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RB^{hi} CD4⁺ T cells. *Immunity* 1(1994), 553.
18. Cope AP, Londei M, Chu NR, Cohen SBA, Elliot MJ, Brennan FM, Maini RN, and Feldmann M. Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vivo impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex: reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 94(1994), 749.
19. Beutler B, Krochin N, Milsark IW, Luedke C and Cerami A. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanism of endotoxin resistance. *Science* 232(1986), 977.
20. Shanahan F, Niederlehner A, Carramanzana N, Anton P. Sulfasalazine inhibits the binding of TNF alpha to its receptor. *Immunopharmacology* 20(1990), 217.
21. Nakada MT, Tam SH, Woulfe DS, Casper KA, Swerlick RA and Ghayeb J. Neutralization by the antibody cA2 reveals differential regulation on adhesion expression on TNF-activated endothelial cells. *Cell Adhesion and Communication* 5(1998), 491.
22. Neurath MF, Pettersson S, Meyer Zum Büschenfelde KH and Strober W. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF- κ B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 2(1996), 1004.
23. Neurath MF, Fuss I, Pasparakis M, Alexopoulou L, Haralambous S, Meyer Zum Büschenfelde KH, Strober W and Kollias G. Predominant pathogenic role of tumor necrosis factor in experimental colitis in mice. *Eur J Immunol* 27(1997), 1743.
24. Corazza N, Eichenberger S, Eugster HP and Mueller Ch. Non lymphocyte-derived tumor necrosis factor is required for induction of colitis in recombination activating gene (RAG)2^{-/-} mice upon transfer of CD4⁺ CD45RB^{hi} T cells. *J Exp Med* 190(1999), 1479.
25. Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Taytgat G and Van Deventer S. Tumor necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. (Letter) *Lancet* 342(1993), 173.

Intervención farmacéutica en la detección de errores potenciales en prescripción de citostático

Rev. O.F.I.L. 2002, 12: 1: 64-71

ALCÁCERA LÓPEZ MARÍA ARÁNZA¹, REBOLLAR TORRES ELENA², ABAD BAÑUELOS BEATRIZ³, REVUELTA MÍNGUEZ MARÍA PILAR⁴, IDOÍPE TOMÁS ÁNGELA⁵, PALOMO PALOMO PABLO⁵

1 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General San Jorge (Huesca).

2 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital de Calatayud. Calatayud (Zaragoza).

3 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Centro Penitenciario de Zuera. Zuera (Zaragoza).

4 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Clínica Quirón (Zaragoza).

5 Jefe de Sección. Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

Resumen

Objetivo: Análisis de la intervención farmacéutica en la detección de errores potenciales en la prescripción de citostáticos. **Método:** Estudio retrospectivo de 4.107 prescripciones validadas durante un período de seis meses. **Criterios:** Comunicación con el médico, tipo de intervención, tipo de error, citostáticos implicados, unidades asistenciales y tipo de paciente. **Resultados:** Se ha contactado con el médico para el 15,1% de las prescripciones validadas (9,3% para aclaraciones y 5,8% para actuación correctora). Etopósido y fluorouracilo han sido los citostáticos más frecuentemente implicados. La mayor parte de las prescripciones validadas (68,8%) y de las intervenciones correctoras (88,8%) corresponden a Oncología Médica. Se han detectado más errores en las prescripciones de pacientes ambulatorios (66,8%) que en la de ingresados (33,2%), debido a la presión asistencial y al elevado número de prescripciones.

Palabras clave: *Citostáticos, Antineoplásicos, Errores de prescripción, Errores de medicación, Errores potenciales, Intervención farmacéutica.*

Correspondencia:

M^a Aránzazu Alcácer López

Servicio de Farmacia

Hospital General San Jorge

Avda. Martínez de Velasco, 36

20071 Huesca

E-mail: malcacer@hsjr.insalud.es

Pharmaceutical intervention in the detection of potential errors in antineoplastic agent prescription

Summary

Objective: To analyse pharmaceutical intervention in the detection of potential errors in antineoplastic agents prescriptions. **Methods:** Retrospective study of 4.107 prescriptions validated by Pharmacy Department during a study period of six months. Pharmaceutical intervention is analysed by different criteria: need of communication with the physician, type of intervention, type of error, antineoplastic agents, Clinical Units, type of patient. **Results:** Contact with the physician was needed in 15,1% of the validated prescriptions (9,3% to clarify and 5,8% to correct. Etoposide and fluorouracil are the mostly implicated antineoplastics. The great majority of the validated prescriptions (68,8%) and correcting interventions (88,8%) are related to Clinical Oncology. There are more errors in outpatient prescriptions (66,8%) than in inpatient prescriptions (33,2%), due to assistential pressure and the high number of prescriptions.

Key words: Antineoplastic agents, Prescription errors, Medication errors, Potential errors, Pharmaceutical intervention.

1. Introducción

La seguridad del paciente y los errores de medicación son temas con gran repercusión en la sociedad, sobre todo considerando que constituyen uno de los riesgos importantes a que puede estar sometido el paciente durante su ingreso en el hospital (1, 2).

Gracias a un informe emitido por el Institute of Medicine (IOM) en 1999 sobre errores de medicación, a los esfuerzos de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) y a la reacción del Gobierno de los Estados Unidos para disminuir dichos errores, la concienciación de la necesidad de reducirlos ha impactado a la sociedad americana donde los medios de comunicación tratan a los errores de medicación como noticias sensacionalistas (3).

Se han referido diversas definiciones de error de medicación (4, 5). El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention los define como: "cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor" (6).

Los errores de medicación en quimioterapia son de relevancia especial por las graves consecuencias que pueden tener para los pacientes debido a su estrecho margen terapéutico y a la propia patología. Si además se tienen en cuenta otros factores como el aumento cada vez mayor de pacientes en tratamiento con quimioterapia, la dosificación individualizada según la superficie corporal, la variabilidad de dosis de un mismo fármaco para distintos tumores, la diversidad de protocolos para un mismo tumor, la complejidad de los tratamientos y el uso de fármacos cada vez más potentes y peligrosos, las posibilidades de aparición de errores se ven incrementadas (7, 8).

Se han publicado diversas recomendaciones para prevenir errores de medicación en quimioterapia (7, 9-18), sin embargo hay pocos estudios sobre errores potenciales y sobre nivel de severidad (19-20).

Las consecuencias de estos errores no sólo van a tener repercusiones clínicas importantes, es decir, aumento de morbilidad y mortalidad (21-30), sino también repercusiones económicas relevantes porque van a incidir en el gasto terapéutico y en el número de estancias (5). Se estiman en 7.000 las muertes anuales por errores de

medicación en EEUU (31) y se calcula que se gastan 8.800 millones de dólares cada año como resultado de errores que se podrían haber prevenido y que causan serios daños al paciente (3).

Los farmacéuticos han sido los primeros profesionales sanitarios interesados en el tema de los errores de medicación (3) y constituyen un eslabón importante de la cadena de trabajo dentro de un equipo multidisciplinar, detectando y estudiando los errores potenciales para corregir los problemas antes de que sucedan y de esta manera mejorar también la calidad del sistema. En un estudio recientemente publicado se confirma que la intervención del farmacéutico puede reducir los errores de medicación en un 66% (32).

El objetivo de este trabajo es analizar la intervención farmacéutica en la detección de errores potenciales en la prescripción de citostáticos, conocer su incidencia, clasificarlos e identificar las causas o factores de riesgo que los provocan con el fin de conseguir su disminución y mejorar la calidad asistencial.

2. Material y métodos

Se ha utilizado el método de registro de incidencias aplicado a los impresos originales de prescripción y preparación de citostáticos que llegan desde las distintas unidades asistenciales al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, donde se halla ubicada la Unidad de Citostáticos (5, 33).

Estos impresos, que son las órdenes médicas originales de petición de citostáticos, contemplan la identificación y ubicación del paciente, su diagnóstico y datos antropométricos, medicamento, dosis, fecha de administración y condiciones de administración (vía y tiempo de administración, vehículo y volumen de perfusión).

Previamente a la preparación, el farmacéutico procede a la validación sistemática, comprobando el ajuste o la desviación de cada prescripción respecto al protocolo terapéutico correspondiente.

Ante cualquier error, confusión o discrepancia observados se contacta con el médico prescriptor y se procede a la corrección oportuna registrándose ésta en el mismo impreso de prescripción.

Por tanto, se trata siempre de errores potenciales, detectados previamente a la preparación durante la mencionada validación sistemática.

Se ha realizado un estudio retrospectivo de 4.107 prescripciones validadas, correspondientes a un período de 6 meses, que son revisadas con el objetivo de analizar la intervención farmacéutica según distintos criterios:

- necesidad de comunicación con el médico prescriptor
- tipo de intervención:
 - preventiva, para clarificar o confirmar la prescripción
 - correctora, para modificar la prescripción mediante una recomendación concreta.
- citostáticos implicados
- unidades asistenciales
- tipo de paciente:
 - ambulatorio
 - ingresado

3. Resultados

Durante los seis meses de estudio fueron validadas 4.107 prescripciones.

La intervención farmacéutica fue de tipo preventivo en 3.867 prescripciones. En 3.486 de ellas (84,9% del total de validadas) fue de confirmación y en las 381 restantes (9,3%), de aclaración mediante comunicación con el médico.

Para el resto de las prescripciones validadas (240,6%), la intervención fue correctora, es decir, modificando algún apartado de la orden médica, siendo aceptadas por el médico todas estas sugerencias de modificación.

En resumen, ha sido necesario contactar con el médico prescriptor para el 15,1% de las prescripciones validadas (9,3% para aclaraciones y 5,2% para modificaciones).

Se ha detectado un total de 250 errores potenciales.

La tabla 1 detalla citostáticos implicados en los errores de dosificación y los errores encontrados.

TABLA 1
Citostáticos implicados en los errores de dosificación

Nº	POR EXCESO (21)		Nº	POR DEFECTO (5)	
	CITOSTÁTICO	ERROR		CITOSTÁTICO	ERROR
8	Carboplatino 5 Etoposido 3	Dosis x 10	3	Ciclofosfamida	Dosis ÷ 10
11	Topotecan 9 Cisplatino 1 Gemcitabina 1	Dosis x 1.000	1	Metotrexato	Dosis ↓5,88%
2	Carboplatino 1 Vincristina 1	Dosis ↑33% Dosis ↑78%	1	Mitomicina C	Dosis ÷ 1.000

Topotecan, carboplatino y etoposido son los más frecuentemente afectados en los errores por exceso y ciclofosfamida en los errores por defecto.

En la tabla 2 se detalla la distribución de errores por citostático. De los 34 citostáticos diferentes prescritos se han detectado errores para 23. La media de error por citostático es de 7, encontrándose 7 citostáticos por encima de la media y con un porcentaje de error superior al 5% (excepto ciclofosfamida), totalizando 196 errores que corresponden al 78,4% del total. Estos siete citostáticos son: etoposido, fluorouracilo, topotecan, carboplatino, oxaliplatino, cisplatino y ciclofosfamida.

La media de preparaciones por citostático es de 121. 11 citostáticos superan la media, totalizando 3.302 preparaciones, es decir, el 80,4%. Los citostáticos que superan la media de errores superan también la media de preparaciones, a excepción de oxaliplatino y topotecan. También merece la pena destacar aquellos citostáticos que a pesar de tener una incidencia escasa presentan una frecuencia de error relativa elevada respecto al número de sus preparaciones. Es el caso, por ejemplo, de citostáticos que representan una novedad terapéutica como doxorubicina liposomal e irinotecan.

La clasificación de los errores por grupos terapéuticos se recoge en la tabla 3. Cabe señalar que el 33,2% corresponden al grupo de otros antineoplásicos (L01G1A), seguido con el 30,4% por el de antineoplásicos de origen vegetal (L01C), predominando dentro de éste los derivados del podófilo (L01C2A). A continuación figu-

ran los antimetabolitos (L01B1A, 19,6%), agentes alquilantes (L01A1A, 10%) y antibióticos citostáticos (L01D, 6,8%), predominando en éste el subgrupo de antraciclinas y análogos.

Las unidades asistenciales estudiadas fueron Oncología Médica, Hematología y Oncopediatría. La mayor parte de las prescripciones validadas pertenecen a Oncología Médica, 2.827 (68,8%), frente a 895 (21,8%) de Hematología y 385 (9,4%) de Oncopediatría. La frecuencia de intervenciones correctoras corresponde en un 88,8% a Oncología Médica, 6,2% a Hematología y 5,0% a Oncopediatría.

En la distribución de errores por unidades asistenciales (Tabla 4 y Fig.1) destaca el Hospital de día de Oncología Médica con más de la mitad de los errores 164 (65,6%), seguida por hospitalización de Oncología Médica con 59 (23%). El elevado número de errores no es de extrañar si se tiene en cuenta que entre ambas representan el 68,8% de las prescripciones validadas. Hospitalización de Hematología y Oncopediatría presentan cada una un 4,8% de errores y Hospital de día de Hematología el 1,2%. En el conjunto de las unidades asistenciales se observa que el error en las prescripciones de pacientes ambulatorios (66,8%) es muy superior al de pacientes ingresados (33,2%).

Los meses con mayor número de prescripciones fueron abril, junio y julio. En Oncología Médica los miércoles fueron los días más activos mientras que en Oncopediatría fueron los lunes y viernes.

TABLA 2
Distribución de errores por citostático

	Errores		Frecuencia de error por citostático	
	N°	%	N° preparaciones	% error
Etoposido	62	24,8	287	3,09
Fluorouracilo	36	14,4	936	0,55
Topotecan	26	10,4	50	7,43
Carboplatino	24	9,6	123	2,79
Oxaliplatino	15	6,0	50	4,29
Cisplatino	14	5,6	259	0,77
Ciclofosfamida	9	3,6	412	0,31
Doxorubicina liposomal	7	2,8	7	14,29
Idarubicina	4	1,6	12	4,76
Irinotecan	4	1,6	10	5,71
Tiotepa	3	1,2	3	14,29
Mitomicina	2	0,8	9	3,17
Ifosfamida	10	4,0	130	1,10
Metotrexato	7	2,8	213	0,47
Vinorelbina	6	2,4	103	0,83
Paclitaxel	5	2,0	89	0,80
Doxorubicina	4	1,6	235	0,24
Citarabina	4	1,6	214	0,27
Vincristina	2	0,8	262	0,11
Gemcitabina	2	0,8	231	0,12
BCNU	2	0,8	35	0,82
Docetaxel	1	0,4	67	0,21
DTIC	1	0,4	17	0,84

4. Discusión

Hay pocos estudios publicados que hagan referencia a errores en la prescripción de citostáticos y que aporten datos para poder comparar con los datos obtenidos (19-20).

Es destacable que la mayoría de las ocasiones en que se ha contactado con el médico prescriptor ha sido para aclaraciones, pero el tercio restante ha representado sugerencias concretas de modificación de la correspondiente orden de prescripción, sugerencias aceptadas por el médico en todos esos casos, con la importancia que conllevan esas intervenciones farmacéuticas para la optimización del tratamiento (3, 7-8).

Las principales causas de errores de dosis observadas en este trabajo han sido las confusiones en las unidades (g en lugar de mg) y en los decimales. Esto va a servir para apoyar las diversas recomendaciones a tener en cuenta para prevenir errores de medicación como es el incidir en una correcta escritura y seguir una correcta política de decimales y unidades (34-36).

Los citostáticos con más errores potenciales de sobredosificación en este trabajo (topotecan, carboplatino y etoposido) no aparecen en los estudios publicados sobre errores reales, entre los que se destacan como más frecuentes vincristina (21, 22, 23, 26, 27), metotrexato (24, 29, 30) y cisplatino (25, 28, 37).

TABLA 3
Clasificación por grupos terapéuticos

L01G1A: Otros antineoplásicos (83) 33,2%	*Topotecan (26)	10,40%	
	*Carboplatino (24)	9,60%	
	*Oxaliplatino (15)	6,00%	
	*Cisplatino (14)	5,60%	
	*Irinotecan (4)	1,60%	
L01C: De origen vegetal (76) 30,4%	L01C1A (8) 3,2%		*Vinorelbina (6) 2,40%
	Derivados de la vinca y análogos		*Vincristina (2) 0,80%
	L01C2A (62) 24,8%		*Etopósido (62) 24,80%
	Derivados del podófilo		
	L01C3A (6) 2,4%		*Paclitaxel (5) 2,00%
L01B1A: antimetabolitos (49) 19,6%	Taxoides		*Docetaxel (1) 0,40%
	*5-FU (36)	14,4%	
	*Metotrexato (7)	2,80%	
	*Citarabina (4)	1,60%	
	*Gemcitabina (2)	0,80%	
L01A1A: Agentes alquilantes (25) 10%	*Ifosfamida (10)	4,0%	
	*Ciclofosfamida (9)	3,6%	
	*Tiotepa (3)	1,20%	
	*Carmustina (2)	0,80%	
	*Dacarbazina (1)	0,40%	
L01D: Antibióticos citostáticos (17) 6,8%	L01D1A (15) 6%		*Doxorubicina liposomal (7) 2,80%
	Antraciclinas y análogos		*Doxorubicina (4) 1,60%
			*Idarubicina (4) 1,60%
	L01D2A (2) 0,8%		
	Otros antimetabolitos citostáticos		*Mitomicina-C (2) 0,80%

Se podría decir, en general, que las mayores frecuencias de error están relacionadas con la frecuencia de prescripciones (fluorouracilo, etopósido, cisplatino y carboplatino) y con la novedad terapéutica (topotecan, oxaliplatino, doxorubicina liposomal e irinotecan) (20).

Similar comentario cabe realizar si se analiza la incidencia de errores en relación con los subgrupos terapéuticos; la frecuencia mayor se asocia al número mayor de prescripciones y a la introducción reciente en la terapéutica.

Relacionando los errores con las unidades asistenciales se observa, lógicamente, que la frecuencia de error depende de la cantidad de prescripciones. El error superior en las prescrip-

ciones de pacientes ambulatorios frente al de pacientes ingresados está ligado a la presión asistencial y al elevado número de prescripciones en áreas de consulta, llegando con frecuencia a niveles de saturación lo que conlleva un incremento de posibles errores humanos (5).

Son muchas las iniciativas planteadas por diferentes autores para reducir los errores de medicación (9, 18, 38-40). Concretamente, para prevenir los errores en la prescripción habría que insistir una vez más en que la orden médica sea precisa y que incluya la información necesaria, información que debe contemplar la identificación del paciente (nombre, peso, talla y superficie corporal, diagnóstico), protocolo (nombre o código), esquema de tratamiento, número de ciclo, citostático (nombre,

TABLA 4

Incidencias de errores por unidades asistenciales

	H. Día Onco	Oncología	H. Día Hema	Hema	OncoPed	Totales
Número de errores	164	59	3	12	12	250
Número de preparaciones	1.838	989	161	734	385	4.107
Oportunidades de errores	12.866	6.923	1.127	5.138	2.695	28.749
Frecuencia de error	1,27	0,85	0,27	0,23	0,44	0,87

FIGURA 1

Distribución de errores por unidades asistenciales

dosis, día y hora de administración) y modo de administración (vía, vehículo y duración). Para facilitar la correcta prescripción y como medida intermedia hasta que pueda realizarse la prescripción informatizada se recomienda la utilización de hojas preimpresas para cada esquema de tratamiento en las que sólo hace falta detallar las variables características propias del paciente.

5. Conclusiones

1. Se han realizado intervenciones correctoras para el 5,8% de las prescripciones validadas.
2. Los citostáticos más frecuentemente implicados en errores de prescripción son etoposido, fluorouracilo, topotecan y carboplatino.
3. La aparición de errores está relacionada con la presión asistencial y la frecuencia de prescripción (fluorouracilo, etoposido, cisplatino y carboplatino) y con la novedad terapéutica (topotecan, oxaliplatino, doxorubicina liposomal e irinotecan).

4. El error en las prescripciones de pacientes ambulatorios (66,8%) supera al de pacientes ingresados (33,2%) debido a la presión asistencial y al elevado número de prescripciones.

5. Es imprescindible la validación farmacéutica previa de todas las prescripciones de citostáticos y mantener una continua comunicación con el equipo asistencial para disminuir los factores de riesgo y optimizar los tratamientos.

Bibliografía

1. Lacasa C, Polo C, Andrea C, Roure C, Martínez J, Cot R. Detección de errores de medicación en hospitales. Evaluación de la calidad del proceso de prescripción, dispensación y administración de medicamentos. *Rev Calidad Asistencial* 1998; 13: 92-100.
2. Lacasa C. Errores de medicación. Alerta sobre errores de medicación. *SEFH* 1998; XXII (86): 18.
3. Sellers JA. Too many medication errors, not enough pharmacists (Editorial). *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 337.
4. Lacasa C, Rot C, Roure C, Martínez J, Polo C, Andrea C, et al. Medication errors in a general hospital. *Eur Hosp Pharm* 1998; 4: 35-40.
5. Amador MP, Salvador T, Taboada RJ, Idoipe A, Palomo P, Huarte R. Estudio de los errores en la prescripción de citostáticos. *Farm Clin* 1996; 13: 308-14.
6. Andrés I. Prevención de errores de medicación en hospitales. *Bifar* 2000; (65): 39-41.
7. Cajaraville G. Errores de medicación en quimioterapia (editorial técnico). *Farm Hosp* 1998; 22: 43-5.
8. Profux S, Wilfinger R, Cohen MR. Medication error prevention: profiling one of pharmacy's foremost advocacy efforts for advice on error prevention. *Pharm Pract Manag Q* 1997; 17: 1-9.
9. Kohler DR, Montello MJ, Green L, Huntley C, High JL, Fallavollita A Jr, et al. Standardizing the expression

- and nomenclatura de cáncer treatment regimens. American Society of Health-System Pharmacist (ASHP), American Medical Association (AMA), American Nurses Association (ANA). *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 137-44.
10. Schulmeister L. Preventing chemotherapy dose and schedule errors. *Clin J Oncol Nurs* 1997; 1: 79-85.
11. Olsen M. Order sheets help prevent chemotherapy administration errors. *Oncol Nurs Forum* 1997; 24: 802-3.
12. Seven steps for preventing lethal chemotherapy overdoses. *Nursing* 1997; 27: 49.
13. David L, Drogasch M. Triple check procedure prevents chemotherapy errors. *Oncol Nurs Forum* 1997; 24: 641-2.
14. Trinkle R, Wu JK. Errors involving pediatric patients receiving chemotherapy: a literature review. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 344-51.
15. Escoms MC, Cubanas MJ, Oliveras M, Hidalgo E, Barroso C. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. *Pharm World Sci* 1996; 18: 17881.
16. Keyes C, Federico F. Preventing medication errors. *Int J Qual Health Care* 2000; 12:159.
17. Crotty GM. Simple methods of preventing cytotoxic disasters. *Br J Haematol* 2000; 110: 753.
18. Cohen MR, Anderson RW, Attilio RM, Green L, Muller RJ, Pruemer JM. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 737-46.
19. Schulmeister L. Chemotherapy medication errors: descriptions, severity and contributing factors. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 1033-42.
20. Alcácer MA, Pérez-Landeiro A, Panadero MI, Rebollar E, Idoipe A, Palomo P. Error detected in the prescriptions of antineoplastic agents and their severity level. *EHP* 2001; 7: 20-3.
21. Kwack EK, Kim DJ, Park TI, Cho KR, Kwon IH, Sohn YK. Neural toxicity induced by accidental intrathecal vincristine administration. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 688-92.
22. Fernández CV, Esau R, Hamilton D, Fitzsimmon B, Pritchard S. Intrathecal vincristine: an analysis of reasons for recurrent fatal chemotherapeutic error with recommendations for prevention. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 587-90.
23. Meggs WJ, Hoffman RS. Fatality resulting from intraventricular vincristine administration. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 243-6.
24. Trinkle R, Wu JK. Intrathecal methotrexate overdoses. *Acta Paediatr* 1998; 87: 116-7.
25. Cohen MR. Medication errors. Cisplatin death. *Nursing* 1998; 28: 18.
26. Stones DK. Vincristine overdosage in paediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 193.
27. Michelagnoli MP, Bailey CC, Wilson I, Livingston J, Kinsey SE. Potential salvage therapy for inadvertent intrathecal administration of vincristine. *Br J Haematol* 1997; 99: 364-7.
28. Sheikh-Hamad D, Timmins K, Jalali Z. Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by N-acetylcysteine treatment. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1640-4.
29. Trinkle R, Wu JK. Intrathecal leukovorin after intrathecal methotrexate overdose. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 267-9.
30. Lee AC, Wong KW, Fong KW, So KT. Intrathecal methotrexate overdose. *Acta Paediatr* 1997; 86: 434-7.
31. Philips DP, Chrisenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* 1998; 351: 643-4.
32. Leape LL, Callen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonoco HJ, Erikson JI et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267-70.
33. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 555-71.
34. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 305-14.
35. Error-preventing group issues prescription-writing recommendations, classification system (news). *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 2384-37.
36. Bel E, Suné-Negre JM, Sané JM. Una necesidad apremiante: conocimiento y cumplimiento de las normas del Sistema Internacional de Unidades de Medida. *St. Ciencia Farmacéutica* 1991; 1: 123-9.
37. Chu G, Martin R, Shen YM, Baskett G, Sussman H. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. *Cancer* 1993; 72: 3707-14.
38. Attilio RM. Strategies for reducing chemotherapy-related medication errors: improving the chemotherapy prescribing, dispensing, and administration process, and the patient's role in ensuring safety. *Hosp Pharm* 1997; 32 (Suppl 1): S14-20.
39. Hutcherson DA, Gammon DC. Preventing errors with antineoplastic agents: a pharmacist's approach. *Hosp Pharm* 1997; 32: 190-202.
40. Goldspiel BR, DeChristoforo R, Daniels CE. A continuous-improvement approach for reducing the number of chemotherapy-related medication errors. *Am J Health Syst-Pharm* 2000; 57 (Suppl 4): S4-9.

REVISTA DE LA
O.F.I.L.

**FORMULARIO DE SUSCRIPCIÓN
a la Revista O.F.I.L.**

Nombre _____ Apellidos _____

Dirección de trabajo _____

_____ Teléfono de trabajo _____

Dirección particular _____

_____ Teléfono particular _____

e-mail _____

Fecha _____

Firma

CUPÓN DE SUSCRIPCIÓN

- ☐ Sí, deseo suscribirme a la revista O.F.I.L. durante un año (4 números), al precio de 30 dólares USA.

Forma de pago

- ☐ Transferencia bancaria a:
Banco Santander Central Hispano
Titular: Francisco Javier Liso Rubio (Revista O.F.I.L.)
c/c. nº 0049-5953-25-2495001505
Badajoz. Agencia nº 3
Avda. Sinforiano Madroñero, 18
06011 Badajoz. España

- ☐ Tarjeta VISA nº
Fecha de caducidad

Fecha _____

Firma