

REVISTA DE LA OFIL.

VOL. 22 - N° 2 - 2012

Editorial

Paraguay asume la presidencia de la OFIL
RABITO ME

53

Originales

Análisis de la utilización clínica y coste de daptomicina
y tigeciclina en un hospital general de especialidades
SÁNCHEZ GÓMEZ E, ARCO PRADOS Y

55

Efectividad y seguridad de dabigatran en prevención
de tromboembolismo venoso
DELGADO TÉLLEZ DE CEPEDA L, TUTAU GÓMEZ F, GALLEGO ÚBEDA M,
CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA MA

65

Interacciones farmacológicas en los Servicios de Medicina
Interna y Geriátrica
BARAJAS SANTOS MT, ESTEBAN SÁNCHEZ M, MERCHANT ANDREU M,
HURTADO GÓMEZ MF, ALFARO OLEA A

70

Revisiones

Selección del tratamiento farmacológico en el estado de mal
epiléptico en niños
ESPER SILVA MC, DE CARVALHO MASTROIANNI P

79

El rol del profesional farmacéutico en la oncología y la prevención
del cáncer de ovario. Revisión sistemática de la literatura científica
LÓPEZ ÁLVAREZ R, SILVA CASTRO MM

85

Disponible en Internet: www.revistadelaofil.org

Incluida en Índice Médico Español (IME)
Incluida en Free Medical Journal

O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

Disponible en Internet
www.revistadelaofil.org

Incluida en Índice Médico Español (IME)
Incluida en Free Medical Journal

Director

Manuel Machuca González

Subdirector

José Miguel Ferrari Piquero

Comité Editorial

Elisa Rabito de Pino. Paraguay
Jaime Román Alvarado. España
María Lurdes de Santos Miranda. Portugal
Carmen Sandoval Moraga. Chile

Comité de Redacción

Ana Álvarez Díaz
Benito del Castillo García
Ismael Escobar Rodríguez
José Espejo Guerrero
M^a José Fáus Dader
Borja García de Bikuña
Pilar Gomis Muñoz
Ana Herranz Alonso
Alberto Herreros de Tejada
Mariano Madurga Sanz
Eduardo Mariño Fernández
Diego Marro Ramón
Joaquín Ronda Beltrán
Martha Milena Silva Castro
Mauro Silveira de Castro



La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) surge en 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 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 “currícula” 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.) 2010-2012

Presidenta

*Maria Elisa Rabito
E-mail: mrabito@ips.gov.py*

Vicepresidente

*Mariano Madurga
E-mail: mmadurgasanz@gmail.com*

Secretaria General

*Alicia Chamorro
E-mail: aliciach04@hotmail.com*

Tesorera

*Sarah Vinader
E-mail: sarah.vinader@boller.com.py*

Presidente Anterior

*Manuel Machuca González
E-mail: mmachucag@gmail.com*

Ex-Presidentes

†Juan Robayo (Fundador de O.F.I.L.)

Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)
Brasil

†Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)
México

Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)
España

Zully Moreno de Landivar (2000-2002)
Bolivia

Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)
Puerto Rico

Yaritza Castillo (2002-2003)
Venezuela

Antonio Iñesta García (1990-1992)
España

Martha Nelly Cascavita (2003-2006)
Colombia

Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)
Chile

Joaquín Ochoa Valle (2006-2008)
Honduras

Ana María Menéndez (1994-1996)
Argentina

Carmen Sandoval Moraga (2008-2010)
Chile

Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)
España

Manuel Machuca González (2010-2012)
España

Delegados (2010-2012)

Argentina

Fabián Pardón

E-mail: fpardon@anlis.gov.ar

El Salvador

Wendi Osorio

E-mail:

wendiosorio@hotmail.com

Perú

Teresa Zamame Zatta

E-mail: telisza2000@yahoo.com

Bolivia

Ana María Blanco

E-mail:

marionnblanco@yahoo.com.ar

España

Jaime Roman Alvarado

E-mail:

jaimeroman@redfarma.org

Portugal

Ana Gusmao

E-mail: agusmao@esteve.es

Brasil

Divaldo Lyra Junior

E-mail: lyra_jr@hotmail.com

Guatemala

Eleonora Gaitan

Puerto Rico

Wanda T Maldonado

E-mail:

wanda.maldonado1@upr.edu

Chile

Patricia Acuña

Honduras

Pendiente de renovación

República Dominicana

Ana Isabel Herrera

E-mail:

anaisabelhp@hotmail.com

Colombia

Jorge Salcedo

México

Maria Magdalena Vazquez Moran

E-mail: ofilmexico@hotmail.com

Uruguay

Washington Díaz

E-mail: wdiaz@adinet.com.uy

Costa Rica

Mario Acosta Gonzalez

E-mail:

macostag51@hotmail.com

Nicaragua

Roger González González

E-mail: rgonzalez@unan.edu.ni

Venezuela

Rafael Amaro

E-mail:

rafaeleduardo2@hotmail.com

Cuba

Zeina Mirella Bárzaga Arencibia

E-mail: zebaa@finlay.cmw.sld.cu

Panamá

Leida Barrios

E-mail: leidab_@hotmail.com

Ecuador

Marco Antonio Dehesa Gómez

E-mail: marcoad@yahoo.com

Paraguay

Carmen Buzarquiz

E-mail: cbuzarquis@yahoo.com

EDITORIAL

- 53 Paraguay assumes the Presidency of OFIL
RABITO ME

ORIGINALS

- 55 Clinical use and cost analysis of the use of daptomycin and tygecyclin in a general hospital
SÁNCHEZ GÓMEZ E, ARCO PRADOS Y
- 65 Effectiveness and security of dabigatran in deep vein thrombosis prevention
DELGADO TÉLLEZ DE CEPEDA L, TUTAU GÓMEZ F, GALLEGU ÚBEDA M, CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA MA
- 70 Drugs interactions in the Internal Medicine and Geriatrics Services
BARAJAS SANTOS MT, ESTEBAN SÁNCHEZ M, MERCHANT ANDREU M, HURTADO GÓMEZ MF, ALFARO OLEA A

REVIEWS

- 79 Drug treatment selection for status epilepticus in children
ESPER SILVA MC, DE CARVALHO MASTROIANNI P
- 85 The professional role of pharmacists in oncology and ovarian cancer prevention. Systematic review of the literature
LÓPEZ ÁLVAREZ R, SILVA CASTRO MM

EDITORIAL

- 53 Paraguay asume la presidencia de la OFIL
RABITO ME

ORIGINALES

- 55 Análisis de la utilización clínica y coste de daptomicina y tigeciclina en un hospital general de especialidades
SÁNCHEZ GÓMEZ E, ARCO PRADOS Y
- 65 Efectividad y seguridad de dabigatran en prevención de tromboembolismo venoso
DELGADO TÉLLEZ DE CEPEDA L, TUTAU GÓMEZ F, GALLEGU ÚBEDA M, CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA MA
- 70 Interacciones farmacológicas en los Servicios de Medicina Interna y Geriátrica
BARAJAS SANTOS MT, ESTEBAN SÁNCHEZ M, MERCHANT ANDREU M, HURTADO GÓMEZ MF, ALFARO OLEA A

REVISIONES

- 79 Selección del tratamiento farmacológico en el estado de mal epiléptico en niños
ESPER SILVA MC, DE CARVALHO MASTROIANNI P
- 85 El rol del profesional farmacéutico en la oncología y la prevención del cáncer de ovario. Revisión sistemática de la literatura científica
LÓPEZ ÁLVAREZ R, SILVA CASTRO MM

Recepción de originales

Director de la Revista:

Dr. Manuel Machuca González

E-mail: mmachucag@gmail.com

o bien en

E-mail: publicacion@revistadelaofil.org

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

Diseño y Coordinación editorial:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Avda. Reina Victoria, 47 (6º D)

28003 Madrid (España)

Tel./Fax: +34 915 537 462

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

web: <http://www.ibanezyplaza.com>

Impresión: Alba

editorial

Compromiso asumido en el XV Congreso de la OFIL, celebrado en Cádiz

Paraguay asume la presidencia de la OFIL

Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:53-54

MARIA ELISA RABITO
PRESIDENTA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS
IBERO-LATINOAMERICANOS (OFIL)

Ningún lugar es más propicio que la ciudad de Cádiz para rendir un homenaje a aquellos que forjaron los sueños de una comunidad iberoamericana de farmacéuticos unidos en objetivos comunes, y ningún homenaje es más propicio que el compromiso de la acción continua, dedicada y efectiva de los que asumimos la Junta Directiva Internacional de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos.

Ellos han sabido construir una Institución profesional, fortalecida por los principios éticos y morales, respetuosa de los Reglamentos que la rigen y donde siempre existió la mas fraternal armonía entre sus miembros. Los que componen este grupo humano han demostrado la más firme voluntad de servir con el interés puesto en el beneficio a la profesión, prevaleciendo siempre el carácter científico.

Esto es OFIL, la que hacemos todos: Directivos, Delegados y miembros y que se ha caracterizado por mantener esos principios para transitar en el camino correcto. La preocupación

constante por la instrucción y la especialización profesional así como el estímulo a la investigación científica, son los pilares sobre los que se fundamentan las directrices en un entorno de múltiples realidades en los diferentes países de Iberoamérica. Las simetrías y asimetrías existentes en nuestros países enriquecen el contenido, con la seguridad de que de ese intercambio siempre nutriente ha de nacer nuestra solida formación, para que nos brindemos con mayor eficacia a los demás.

Expreso mi complacencia y agradecimiento a las personas que han designado a Paraguay ser sede de la Presidencia Internacional de OFIL. Este pequeño país en el corazón de América del Sur, de población mestiza por la unión de mujeres guaraníes y colonos españoles, ha sufrido numerosos infortunios a lo largo de su historia, de donde ha surgido presentando en los últimos años un esperanzador crecimiento económico pero todavía con un gran déficit en el área de la educación y la salud. Sectores sensibles de la sociedad donde los recursos

disponibles son limitados, donde no podemos permanecer indiferentes a las estadísticas que nos dicen que no todos los habitantes tienen acceso a la atención integral de salud. Los costos cada vez más altos de los medicamentos y la complejidad de los tratamientos nos impulsan a trabajar para mejorar el uso de los mismos y así lograr la máxima eficiencia de la farmacoterapia.

Y asumir este compromiso en la ciudad de Cádiz tiene un significado muy especial para nosotros los latinoamericanos. De niñas, cuando íbamos a la escuela primaria, el nombre de esta ciudad la hemos pronunciado miles de veces en las clases de Historia. Porque muy cerca de ahí, hace 520 años, el 3 de agosto de 1492, partían del Puerto de Palos dos Carabelas y una Nave al mando de un audaz marino, a quien el destino lo llevaría a la isla de Guanahani, a la que Colón llamó de San Salvador, encontrando unas tierras maravillosas, de suelos fértiles regados por generosos y caudalosos ríos, de inmensas riquezas naturales y de una geografía multicolor. ¡Nuestra América!

Esto me recuerda a nuestros Maestros y amigos que enarbolando la bandera de OFIL, a partir del año 1991 llegaron a Paraguay, y desde entonces nos han transmitido generosamente sus conocimientos, como solo los privilegiados de espíritu pueden hacerlo. Me refiero a los Dres. Alberto Herreros de Tejada, Joaquín Ronda, José María González de la Riva y Manuel Machuca. Valoramos y agradecemos el aporte que han hecho al desarrollo de la Farmacia en Paraguay, así como en otros países de América Latina.

Mucho se ha hecho y todavía queda bastante por hacer. La educación continuada profesional debe ser un compromiso de por vida para todos los farmacéuticos y es en ello que debemos enfocar nuestro accionar. Pero no descuidemos los sentimientos de solidaridad y confraternidad para anteponerlos siempre a cualquier otro tipo de intereses, es nuestro deseo que todos alcancemos la satisfacción que da la ciencia puesta al servicio del bien común y que de esta forma todas las acciones emprendidas en este voluntariado sean finalizadas con el mayor de los éxitos.

Análisis de la utilización clínica y coste de daptomicina y tigeciclina en un hospital general de especialidades

Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:55-64

SÁNCHEZ GÓMEZ E¹, ARCO PRADOS Y¹

1 Doctor en Farmacia. Facultativo Especialista de Área Farmacia Hospitalaria

2 Doctora en Farmacia. Residente 1er año Farmacia Hospitalaria

Servicio de Farmacia. Hospital General de Especialidades Juan Ramón Jiménez. Huelva. España

Resumen

Objetivos: Describir la utilización clínica de daptomicina y tigeciclina en un hospital general de especialidades, y cuantificar el sobre coste de su empleo frente a otras alternativas farmacoterapéuticas.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en un hospital de especialidades. Se seleccionaron los pacientes que recibieron al menos una dosis de daptomicina y tigeciclina en el intervalo de enero de 2010 a septiembre de 2011. La información se obtuvo mediante la revisión de la historia clínica digital. Se analizaron los costes monetarios asociados a su empleo frente al de sus alternativas farmacoterapéuticas, cuando éstas fueron posibles, según la justificación clínica y el antibiograma.

Resultados: Se analizaron 56 pacientes tratados con daptomicina y 35 con tigeciclina. En los tratados con daptomicina: la curación se produjo en 14 (46,7%) pacientes, fallecieron 8 (26,7%), y no fueron curados 8 (26,7%). En el caso de tigeciclina: la curación se obtuvo en 12 (60%) pacientes, fallecieron 3 (15%), y no fueron curados 5 (25%).

El 42,2% de los tratados con daptomicina cumplían, al menos, 1 criterio de empleo del mismo. Para tigeciclina, solamente el 17,1%.

De todos los tratamientos pautados, para daptomicina existía una alternativa de menor coste e igualmente efectiva en el 50% de las prescripciones. Para tigeciclina ascendía al 82,9% de las mismas.

Conclusiones: Otras alternativas farmacoterapéuticas a daptomicina y tigeciclina podrían emplearse en muchas de las situaciones clínicas que condicionan su empleo, preservando a dichos fármacos de la inducción de resistencias a los mismos, y con un ahorro considerable.

Palabras clave: Bacteriemia, costes del cuidado de la salud, daptomicina, endocarditis bacteriana, estudio retrospectivo, infección de piel y tejido blando, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, tigeciclina.

Correspondencia:

Ernesto Sánchez Gómez

Correo electrónico: esgfarmaceutico@mixmail.com

Clinical use and cost analysis of the use of daptomycin and tygeciclin in a general hospital

Summary

Objective: To describe the clinical use of daptomycin and tygeciclin in a general hospital, and to quantify the overuse's cost versus others pharmacotherapeutics options.

Methods: An observational, retrospective, descriptive study, carried out in a general hospital, in which those patients treated with daptomycin and tygeciclin from January 2010 to September 2011 were selected. The information was obtained by reviewing digital clinical histories. To evaluate the economics cost and possible saving, we consider the pharmacological alternatives according clinical justifications and antibiograms.

Results: 56 patients treated with daptomycin and 35 with tygeciclin were analyzed. Daptomycin treatment recovered 14 (46.75%) patients, 8 (26.7%) died, and 8 (26.7%) the antibiotics were no useful. Tygeciclin treatment recovered 12 (60%) patients, 3 (15%) died, and 5 (25%) the antibiotic treatment failed.

42.2% patients treated with daptomycin fulfill, at least, one criteria for its uses. Tygeciclin cases, only 17.1%.

Having considered every single treatment with daptomycin, 50% of cases other alternative, so effective and cheaper than daptomycin, could have been used. In tygeciclin cases, it was in 82.9% of prescriptions.

Conclusions: Others pharmacotherapeutics alternatives might be used instead of daptomycin and tygeciclin in several cases. Furthermore, and economics savings, and preserve the drugs from induce resistance, are important advantages that may be obtain.

Key Words: Bacteremia, daptomycin, endocarditis bacterial, health care cost, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, retrospective studies, skin soft tissue infections, tygeciclin.

Introducción

Los antimicrobianos son un grupo terapéutico de elevada prescripción en el medio hospitalario. El último estudio de prevalencia de enfermedades infecciosas de España indica que el 30% de los pacientes ingresados en el año 2010 recibieron tratamiento antibiótico¹. Es importante reseñar que aunque un reducido número de antimicrobianos suponen la mayor parte del consumo de este grupo terapéutico², su repercusión económica es enorme, llegando incluso a constituir el 25-30% del gasto farmacéutico en el paciente hospitalizado³.

Dos de los últimos antimicrobianos incorporados al arsenal terapéutico en pacientes hospitalizados han sido daptomicina y tigeiclicina, ambos aprobados con estudios cuyo diseño era de no

inferioridad^{4,5}. Sus alternativas clásicas, según la justificación clínica, son vancomicina, linezolid, y piperacilina-tazobactam.

Daptomicina (Cubicin®), con actividad bactericida y activo únicamente contra gram positivos, actúa frente a bacterias en crecimiento y en fase estacionaria, es especialmente útil para tratar de forma dirigida a *Staphylococcus aureus*^{6,7}. Ésta, ha ido desarrollando resistencias a diversos antimicrobianos utilizados habitualmente, siendo de especial gravedad las bacteriemias, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y endocarditis del lado derecho causada por el *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)⁸. La emergencia que supone su tratamiento es clave para reducir la mortalidad, las complicaciones clínicas asociadas, y requerir tratamientos más prolongados⁷⁻⁹. Los glucopéptidos, en concreto la vancomicina,

se han considerado los antibióticos de elección para el tratamiento del SARM⁶. La aparición de otros antimicrobianos como la daptomicina ha dado un vuelco a esta situación, al permitir tratar aquellas infecciones por gérmenes con sensibilidad disminuida a vancomicina¹⁰.

Tigeciclina (Tygacil®), antibiótico bacteriostático del grupo de las gliciliclinas, es activa frente a aerobios y anaerobios tanto gram positivo como negativo, está indicado para infecciones intraabdominales complicadas, e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, excluyendo el pie diabético¹¹. Sin embargo, carece de actividad frente a *Pseudomona aeruginosa*, además de *Proteus spp.*, *Morganella spp.* y *Providencia spp.*

Los ensayos clínicos que permitieron la aprobación de tigeciclina no mostraron evidencias de mejora en el perfil de seguridad o disminución de la estancia hospitalaria respecto al tratamiento clásico¹². Además, como se ha observado tras su utilización fuera de los ensayos clínicos, la mortalidad es significativamente mayor entre los tratados con tigeciclina que con sus comparadores directos, posiblemente por una pobre eficacia más que por reacciones adversas del medicamento¹³. Hoy por hoy, su empleo frente a *Acinetobacter baumannii*, y en pacientes alérgicos a beta-lactámicos y con infecciones graves, parece ser el hueco que tiene el fármaco en la terapia antimicrobiana^{14,15}.

Es conocido que las cepas resistentes de microorganismos se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles¹⁶. Sabiendo que la generación de medicamentos nuevos se está estancando, y que el empleo de antimicrobianos es la causa principal de resistencia¹⁷, es de especial interés valorar la utilización de daptomicina y tigeciclina, para evitar en lo posible, la aparición de resistencias a ellos, especialmente cuando su empleo está indicado principalmente frente a bacterias resistentes o multiresistentes.

Aunque se han realizado estudios sencillos que analizan la adherencia a las recomendaciones de las Comisiones de Infecciones¹⁸⁻²¹, no se ha encontrado ningún trabajo que examine de forma detallada la utilización real de daptomicina y tigeciclina, y el coste del empleo de ambos fármacos frente a otras opciones, en aquellos casos que hubiera sido posible utilizar otra alternativa farmacoterapéutica.

Los objetivos del presente trabajo son: describir la utilización clínica de daptomicina y tigeciclina en un hospital general de especialidades, identificar las posibles alternativas farmacoterapéuticas en función de la justificación clínica y pruebas de laboratorio de nuestros pacientes, y cuantificar el sobre coste, para el sistema, del empleo de daptomicina y tigeciclina frente a sus alternativas farmacoterapéuticas.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo llevado a cabo en un hospital general de especialidades. Para determinar la utilización clínica de daptomicina y tigeciclina, se analizó el periodo comprendido desde enero de 2010 hasta septiembre de 2011. Se identificaron a todos los pacientes que habían recibido, al menos, una dosis de daptomicina y tigeciclina en el transcurso de su ingreso hospitalario, para ello se empleó el programa *Langtools* de Dominión versión 4.3 rev. 7.08.

La información clínica de cada episodio se obtuvo mediante la revisión de la historia clínica digital y del informe al alta. Para ello se diseñó un formulario que incluía: datos demográficos (sexo y edad), datos del ingreso (justificación clínica, servicio responsable) y datos del tratamiento antimicrobiano (empírico/dirigido, resultados de antibiogramas, duración del tratamiento, riesgo de infección por SARM para prescripciones de daptomicina y alergia a beta-lactámicos para tigeciclina).

Se analizaron los costes monetarios asociados al empleo de daptomicina y tigeciclina frente al de sus alternativas farmacoterapéuticas, cuando éstas fueron posibles, identificadas según la justificación clínica, el antibiograma, los criterios de probabilidad de SARM según Mensa J et al.⁸, así como la presencia de biopelículas para el caso de daptomicina y la alergia a beta-lactámicos para tigeciclina.

Los resultados de este trabajo han sido analizados de forma descriptiva mediante el programa SPSS 17.0.

Para la realización de este trabajo se obtuvo la aprobación por parte del comité de ética de referencia.

TABLA 1
Frecuencia de las justificaciones clínicas, tiempo de tratamiento y cumplimiento de los criterios de Mensa J et al.⁸ (cuando se empleó daptomicina empírica o dirigida frente a *Staphylococcus spp*)

Justificación clínica	Frecuencia	Tiempo medio de tratamiento (días)	% Pacientes en riesgo de SARM
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	17	7,47 (rango 1-14)	29,41 (5/17)
Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a <i>Staphylococcus aureus</i>	2	25 (rango 8-42)	0 (0/2)
Bacteriemia por <i>S. aureus</i> cuando está asociada con EID o IPPB	7	5,43 (rango 1-15)	57,14 (3/7)
Otros tratamientos no incluidos en ficha técnica	30	4,70 (rango 1-21)	46,67 (14/30)
1.- Otras bacteriemias	15	5,93 (rango 1-21)	33,33 (5/15)
2.- Sepsis	5	4,8 (rango 1-14)	60 (3/5)
3.- Sospecha de bacteriemia	2	2,5 (rango 1-4)	50 (1/2)
4.- Otras	8	3,62 (rango 1-7)	75 (6/8)

Resultados

Daptomicina

Se identificaron un total de 59 pacientes que habían recibido al menos una dosis de daptomicina en el periodo de estudio, de los cuales 56 (94,91%) pudieron ser analizados. El motivo por el que no se analizaron 3 de los pacientes fue por inaccesibilidad de la historia de salud.

La población estudiada tenía una media de edad de 66,69 años (rango 29 – 87), siendo 34 (60,7%) hombres y 22 (39,3%) mujeres.

Los motivos que condicionaron la prescripción, y el número de casos en cada uno de ellos, se relacionan a continuación:

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPPB): 17 (30,4%).
- Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*: 2 (3,6%).
- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o IPPB: 7 (12,6%).
- Otros tratamientos no incluidos en ficha técnica 30 (53,6%), de los cuales, 15 (50%) fueron bacteriemias de etiología desconocida o distinta de *Staphylococcus aureus*, 5 (16,66%) sepsis, 2 (6,66%) sospechas de bacteriemias, y 8 (26,66%) de otras.

Los servicios prescriptores fueron Medicina Interna, Cirugía Vascular y otros, siendo el porcentaje de utilización de daptomicina en cada uno de ellos 87,5%, 5,4%, y 7,2% respectivamente. El tiempo medio de empleo y las justificaciones clínicas se detallan en la Tabla 1.

La elección de daptomicina fue dirigida en el 41,1% de los casos. En el 44,6% de los tratamientos hubo un cambio posterior de la antibioterapia, siendo tras antibiograma en el 60% de los mismos.

Tomando los criterios de Mensa J et al.⁸ (disponibles en la Tabla 2), el porcentaje de pacientes que cumplía al menos un criterio de empleo de daptomicina fue del 44,2%: aclaramiento de creatinina menor de 50 mg/mL 36,5%, sepsis graves 5,8% y tratamiento con vancomicina el mes anterior 1,9%. No cumplían ningún criterio el 55,8% de los pacientes tratados con daptomicina.

Se encontraron *Staphylococcus spp.* resistente a meticilina en 11 pacientes. 6 *Staphylococcus aureus*, 3 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Staphylococcus homini*, 1 *Staphylococcus haemolyticus*.

No pudo valorarse la efectividad del tratamiento antimicrobiano en 26 (46%) de nuestros pacientes. Las causas y su frecuencia fueron: dura-

TABLA 2
Criterios fijados por Mensa J et al.⁸ sobre el tratamiento antibiótico empírico de elección en una probable infección por SARM

Criterios fijados por Mensa J et al. ⁸ sobre el tratamiento antibiótico empírico de elección en una probable infección por SARM (daptomicina o linezolid en lugar de vancomicina), en las siguientes circunstancias:
- Infección que cursa con criterios de sepsis grave
- Neumonía o infección del sistema nervioso central
- Riesgo de que la cepa de SARM tenga una concentración mínima inhibitoria de vancomicina > 1,5 mg/l (prevalencia de estas cepas en el centro superior al 10% de aislados de SARM o tratamiento con vancomicina durante el mes previo)
- Filtrado glomerular inferior a 50 ml/min (edad > 65 años con creatinina >1,4 mg/l) o tratamiento con fármacos cuya potencial nefrotoxicidad puede agravarse con la administración concomitante de vancomicina

ción del tratamiento con daptomicina inferior a 3 días (19 casos), otros motivos (7 casos). Para todos los casos valorables, la curación se produjo en 14 (46,7%) (IC95% 28,54 – 65,36) de los pacientes. Fallecieron 8 (26,7% IC95% 13,22 – 44,43), y no fueron curados 8 (26,7% IC95% 13,22 – 44,43).

La curación, tras el abordaje integral del paciente, por justificación de tratamiento fue: 8 de 13 (61,54% IC95% 34,09 – 65,36) infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, 1 de 2 (50% IC95% 2,5 – 97,49) endocarditis infecciosa del lado derecho, 2 de 3 (66,66% IC95% 13,20 – 98,33) bacteriemias por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o IPPB, 3 de 13 (23,08% IC95% 6,22 – 50,85) otras bacteriemia.

De los pacientes tratados con daptomicina ocho no se curaron, de los que 4 fueron infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y el resto fueron en indicaciones no aprobadas: 1 sepsis urológica, 1 sepsis grave tras bacteriemia por *Escherichia coli*, 1 bacteriemia de origen desconocido y 1 caso acceso hepático.

Los diagnósticos de los ocho pacientes fallecidos y su frecuencia fueron: 1 infección complicada de piel y tejidos blandos, 1 bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o IPPB, 6 por indicaciones no recogidas en ficha técnica (4 bacteriemias, 2 de las cuales de origen desconocido, 1 sospecha de septicemia y 1 neumonía).

Tras la revisión de las historias clínicas, y dando por válidas las prescripciones de daptomicina cuando se cumplían al menos 1 de los criterios de Mensa J et al.⁸ (Tabla 2), o bien la presencia de biofil en material protésico era posible, se consideró que existía alternativa a daptomicina en 28 prescripciones (50%). Dichas alternativas y su frecuencia fueron: vancomicina 21 (75%), cloxacilina 3 (10,7%), piperacilina/tazobactam 2 (7,1%), 1 ciprofloxacino (3,6%), 1 imipenem/cilastatina (3,6%).

En el periodo analizado se consumieron 185,81 gramos de daptomicina con un coste de 46.454 €. Teniendo en consideración las posibles alternativas en función de los antibiogramas, tipo de infección, y probabilidad de SARM según los criterios de Mensa J et al.⁸, podría haberse disminuido el coste en 20.160 €, lo que hubiera supuesto una reducción del 43,39%.

El coste del empleo de las alternativas hubieran sido de 848 €, distribuido de la siguiente manera: 686 € vancomicina, 56 € piperacilina/tazobactam, 52 € imipenem/cilastatina, 33 € ciprofloxacino y 21 € cloxacilina.

En tan sólo 4 pacientes (7,1%) la prescripción se ajustó a las recomendaciones de la Comisión de Farmacia. No obstante, con las evidencias disponibles, se consideró racional en el 51,8% de las ocasiones.

En el 35,71% de los casos el aclaramiento de creatinina no fue valorado en pacientes nefrópa-

tas para ajustar la dosis y pauta posológica de daptomicina.

Tigeciclina

Se identificaron un total de 38 pacientes que habían recibido al menos una dosis de tigeciclina en el periodo de estudio, de los cuales 35 (92,10%) pudieron ser analizados. El motivo por el que no se analizaron 3 de los pacientes fue por inaccesibilidad de la historia de salud.

La población estudiada tenía una media de edad de 62,26 años (rango 40 – 80), siendo 24 (68,6%) hombres y 11 (31,4%) mujeres.

Los motivos que condicionaron la prescripción, y el número de casos en cada uno de ellos, se relacionan a continuación:

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, excluyendo pie diabético: 13 (37,1%)
- Infecciones complicadas intra-abdominales: 8 (22,9%)
- Otros tratamientos no incluidos en ficha técnica: 14 (40%), de los cuales, 3 (21,4%) fueron tratamientos de colitis pseudomembranosas, 3 (21,4%) neumonías graves bilaterales, 3 (21,4%) posibles procesos infecciosos, 2 (14,3%) infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en pie diabético, 2 infecciones del tracto urinario (14,3%), 1 sepsis urológica (7,2%).

Los servicios prescriptores fueron Medicina Interna, Cirugía General, Cirugía Vascular y otros, siendo el porcentaje de utilización de tigeciclina en cada uno de ellos 48,6%, 20%, 11,4%, y 20% respectivamente. El tiempo medio de empleo y las justificaciones clínicas se detallan en la Tabla 3.

La elección de tigeciclina fue dirigida en el 14,3% de los casos. En el 45,7% de los tratamientos hubo un cambio posterior de la antibioterapia, siendo tras antibiograma en el 25% de los mismos.

En 22 pacientes (62,9%) no pudo aislarse ningún microorganismo. Se aislaron agentes causales en 13 casos: *Escherichia coli* en 5 pacientes, *Acinetobacter baumannii* en 2, *Stenotrophomonas maltophilia* en 2 y 1 único aislamiento de *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterococcus faecium* y *Candida albicans*.

No pudo valorarse la efectividad del tratamiento antimicrobiano en 15 (42,9%) de nuestros pacientes. Las causas y su frecuencia fueron: duración del tratamiento con tigeciclina inferior a 3 días (9 casos), tratar posibles procesos infecciosos (3

casos), otros motivos (3 casos). Para todos los casos valorables, la curación se produjo en 12 (60%) (IC95% 43,09 – 85,23) de los pacientes. Fallecieron 3 (15% IC95% 3,96 – 35,61), y no fueron curados 5 (25% IC95% 9,78 – 47,02).

La curación, tras el abordaje integral del paciente, por justificación de tratamiento fue: 6 de 9 (66,66% IC95% 33,24 – 90,73) infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, excluyendo pie diabético, 2 de 3 (66,66% IC95% 13,20 – 98,33) infecciones complicadas intra-abdominales, 4 de 8 (50% IC95% 18,40 – 81,59) otras infecciones (2 colitis pseudomembranosas, 1 neumonía y 1 infección de tejidos blandos en pie diabético).

Cinco pacientes no se curaron con tigeciclina, de los que 2 fueron infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, excluyendo pie diabético, 1 infección complicada intra-abdominal, y el resto fueron en indicaciones no aprobadas: 1 colitis pseudomembranosa y 1 infección del tracto urinario.

Las causas de fallecimiento y su frecuencia fueron: 2 indicaciones no recogidas en ficha técnica (un caso de neumonía bilateral y otro de infección piel y tejido blando asociado a pie diabético) y 1 infección complicada de piel y tejidos blandos.

De todos nuestros pacientes, 19 (54,3%) presentaban antecedentes de alergia confirmada o posible a beta-lactámicos. Solamente 4 (11,4%) fueron tratados previamente con vancomicina. El tratamiento con tigeciclina se suspendió en 2 casos por toxicidad, en 1 por fracaso clínico y en 1 sin motivo aparente.

Tras la revisión de las historias clínicas (justificaciones clínicas y antibiogramas), y dando por válidas las prescripciones de tigeciclina cuando nuestros pacientes eran alérgicos a beta-lactámicos y éste era de lección, se consideró que existía alternativa a tigeciclina en 29 prescripciones (82,9%). Dichas alternativas y su frecuencia fueron: vancomicina 11 (37,9%) (en todos los casos el aclaramiento de creatinina fue mayor de 50 mg/mL), ciprofloxacino 4 (13,8%), piperacilina/tazobactam 4 (13,8%), imipenem/cilastatina 3 (10,3%), colistina 2 (6,9%), amoxicilina/clavulánico 2 (6,9%), aminoglucosido + vancomicina 2, metronidazol 1 (3,4%).

En el periodo analizado se consumieron 20,85 gramos de tigeciclina con un coste de

TABLA 3
Frecuencia de las justificaciones clínicas, tiempo de tratamiento y pacientes alérgicos a beta-lactámicos

	Justificación clínica	Frecuencia	Tiempo medio de tratamiento (días)	% Pacientes alérgicos a beta-lactámicos
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, excluyendo pie diabético	Celulitis	6	5,66 (rango 1-11)	80% (5/6)
	Abcesos mayores	2	7,5 (rango 3-12)	0% (0/2)
	Otras	5	9,8 (rango 5-18)	60% (3/5)
Infecciones complicadas intra-abdominales	Colecistitis	2	3,5 (rango 1-6)	50% (1/2)
	Abcesos	4	10,25 (rango 1-21)	50% (2/4)
	Otras	2	7 (rango 6-8)	50% (1/2)
Otros tratamientos no incluidos en ficha técnica	Colitis pseudomembranosa	3	7,3 (rango 6-9)	0% (0/3)
	Infección complicada de piel y tejidos blandos en pie diabético	2	3,5 (rango 1-6)	0% (0/2)
	Neumonía bilateral	3	8 (rango 4-13)	100% (3/3)
	Infección tracto urinario	2	3,5 (rango 1-6)	100% (2/2)
	Posible proceso infeccioso	3	6,33 (rango 2-12)	66% (2/3)
	Sepsis urológica	1	1	0% (0/1)

18.451 €. Teniendo en consideración las posibles alternativas en función de los antibiogramas y tipo de infección, podría haberse disminuido el coste en 11.119 €, lo que hubiera supuesto una reducción del 60,26%.

El coste del empleo de las alternativas hubieran sido de 2.258 €, distribuido de la siguiente manera: 927,36 € imipenem/cilastatina, 511,68 € colistina, 475,2 € vancomicina, 184,8 € piperacilina/tazobactam, 102 € vancomicina+gentamicina, 39 € ciprofloxacino, 9,98 € amoxicilina/clavulánico, 8,1 € metronidazol.

En tan sólo 4 pacientes (11,42%) la prescripción se ajustó a las recomendaciones de la Comisión de Farmacia. Con las evidencias disponibles, se consideró racional en el 22,09% de las ocasiones.

Discusión

Como se ha observado en este trabajo, otros fármacos distintos de tigeciclina y daptomicina podrían emplearse en la mayoría de nuestros pacientes, teniendo por alternativa a fármacos de

uso clásico, menos costosos en términos económicos, y permitiendo reservar los nuevos antimicrobianos para evitar posibles inducciones de resistencias.

En nuestro centro, donde el empleo de daptomicina y tigeciclina no se encuentra restringido, se ha evidenciado un importante sobre uso de dichos antimicrobianos. Según nuestra experiencia, los casos de pacientes tratados de forma racional, basado en criterios clínicos, sucede en el 44,2% de los tratados con daptomicina y el 22,09% de los tratados con tigeciclina. Resultados similares han sido observados por Jiménez R et al.²², quién también observó un aumento de mortalidad significativamente mayor cuando se utilizó tigeciclina fuera de indicación.

Como se ha demostrado en este trabajo, el empleo de daptomicina y tigeciclina en circunstancias que podrían emplearse otras alternativas condiciona su empleo a futuro, al favorecer la aparición de cepas resistentes a los mismos. De hecho, ya se han observado casos de resistencia a tigeciclina por *Acinetobacter baumannii*²³, y estafilococos resistentes a daptomicina tras el empleo

de un glucopeptido⁷. Dado que un hueco preferente de tigeciclina y daptomicina en la farmacoterapia es precisamente el tratamiento de microorganismos multiresistentes^{24,25}, para los que prácticamente no existe alternativa, es necesario preservar ambos fármacos para dichas circunstancias.

El principal motivo que ha justificado el empleo de daptomicina frente a un glucopeptido ha sido la insuficiencia renal. Es precisamente en paciente nefrópatas donde se ha observado un mal manejo del fármaco por no ajustarse las dosis en función del aclaramiento de creatinina. Resultados similares observó Amurizo N et al.²⁵, cuantificando en un 42,8% los pacientes a los que no se les ajustó la dosis presentando elevado el aclaramiento de creatinina.

La tasa de curación es reducida para ambos fármacos, aunque hay que tener presente que el tratamiento es para infecciones graves, y en ocasiones en pacientes con numerosas comorbilidades. No obstante, la tasa de curación y fallecimientos en pacientes tratados fuera de indicación requiere un análisis explícito. O bien el fármaco se emplea en situaciones de extrema gravedad, muy próximas al fallecimiento inmediato del paciente, o bien carece de actividad suficiente para obtener resultados satisfactorios¹⁵. Es este segundo caso el que parece suceder con tigeciclina, fármaco para el que, desde el comienzo de su empleo ha habido un intenso debate sobre su utilidad real. Parece claro que entre los tratados con tigeciclina existe mayor mortalidad que entre los tratados con sus alternativas, sin justificarse éstas por eventos de inseguridad del fármaco^{15,26-28}.

Como se ha mostrado en este trabajo, pequeños incrementos en el empleo de daptomicina y tigeciclina está inexorablemente asociado a grandes aumentos de costes directos del tratamiento antimicrobiano. Teniendo en consideración que los trabajos pivotaes fueron de no inferioridad, no parece justificado el sobre coste del empleo de dichos fármacos frente a sus alternativas cuando su utilización es posible. Edo Solsona et al.²⁹, observó que en los últimos seis años había aumentado el coste del tratamiento antimicrobiano en un 92,8% tras incorporar cinco nuevos antibióticos, entre ellos el de mayor consumo en términos monetarios tras linezolid fue tigeciclina. Centrar los esfuerzos en disminuir el sobre uso

de estos fármacos, en nuestro caso principalmente tigeciclina, puede ser factible y muy rentable frente a otras opciones.

Ante la situación descrita, es interesante analizar las posibilidades de intervención farmacéutica para promover un mejor uso de estos antimicrobianos. No se ha encontrado ningún trabajo que analice la rentabilidad de intervenciones no restrictivas como sesiones clínicas conjuntas o entrevistas con los prescriptores. En nuestro caso, dudamos de la superioridad de métodos disuasorios como la prescripción restringida. Un hecho que muestra la dificultad de mantener unas condiciones de uso pactadas basadas en la evidencia, es que los hospitales que tienen un protocolo consensuado de utilización de daptomicina y tigeciclina poseen un margen del 29-47% de tratamientos injustificados^{30,31}.

La mejor intervención, según las recomendaciones disponibles, parece ser la auditoria y *feedback* de la información a los prescriptores asociado a la cumplimentación de formularios de prescripción específicos como método restrictivo^{24,32,33}.

El estudio presentado tiene, en su fase de revisión de historias, la limitación propia de los estudios retrospectivos. No obstante, el entrenamiento del equipo investigador previo a la recogida de datos, y los medios disponibles hoy día, como la historia clínica digital, han permitido una recogida de datos de calidad.

Bibliografía

1. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 2010. 21º Estudio. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 2010. Consultado el: 22/02/2012. Disponible en: http://www.sempsph.com/sempsph/index.php?option=com_content&view=article&id=327:informe-epine-2010&catid=1:general&Itemid=10.
2. Kitzes-Cohen R, Koos D, Levy M. Pattern of systemic antibiotic use in a tertiary hospital in Israel in the years 1998-2000. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42:246-252.
3. Díaz Paradela M, Díaz Mantis R, Bravo Díaz L, Marhuenda Requena E. Estudios de Utilización de Medicamentos: Revisión. *Pharm Care Esp*. 2000;2:3-7.

- 4.- Tygacil®. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). 2011. Agencia Europea del Medicamento. Consultado el: 22/02/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000644/WC500107432.pdf.
5. Cubicin®. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). 2011. Agencia Europea del Medicamento. Consultado el: 22/02/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000637/WC500036048.pdf.
6. Cubicin®. Información sobre el medicamento 2009 Agencia Europea del Medicamento. Consultado : 22/02/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf.
7. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27 (2):105-115.
8. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Álvarez F, Borges M, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(4):234-258.
9. Boucher H, Miller LG, Razonable RR. Serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010;51(Suppl. 2):S183-S97.
10. De Amuriza Chicarro N, Gastalver Martín C, Serrano Garrote O, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada L. Uso de daptomicina en relación con sus indicaciones aprobadas *Rev Ofill* 2011;21(2):63-70.
11. Tygacil®. Información sobre el medicamento. 2011. Agencia Europea del Medicamento. Consultado el: 22/02/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000644/WC500044508.pdf.
12. García Beltrán M, Guerrero Aznar MD, Baños Roldán U, Marcos Rodríguez JA, Merino Bohóquez V. Tigeciclina: lugar en la terapéutica. *Rev O.F.I.L.*, 16;4:49-56.
13. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(9):1963-1971.
14. Tenorio-Abreu A, Eiros JM, Rodríguez-Molins E, Andaluz D, Bobillo F, Domínguez-Gil M, Ortiz de Lejarazu R. Variabilidad en la sensibilidad de tigeciclina frente a *Acinetobacter baumannii* en diferentes medios de cultivo. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(2):76-80.
15. Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Olaechea P, Palomar M, et al. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21(1):60-82.
16. Daza Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Bac Salud* 1998;22:57-67.
17. Organización Mundial de la Salud. Resumen: Estrategia mundial OMS de contención de resistencia a los antimicrobianos. Consultado el 22/02/2012. Disponible en: http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_resumen.pdf.
18. Gutiérrez Urbón JM, Cid Silva P, Seco Vilariño C, Martín Herranz I. Experiencia de uso de daptomicina en un hospital terciario. 56º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela. 2011. Abstract número 1049. Consultado el 22/02/2012. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/congreso56_busqueda.php.
19. Apolo Carvajal F, Mateos Rubio J, Granja Berná V, Fernández Arévalo M, Cia Lucumberri JJ, Moya Gómez P. Estudio de utilización de daptomicina en un hospital de tercer nivel: adecuación a los criterios de uso restringidos. 55º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. 2010. *Farm Hosp* 2010;34. Abstract número 483. Pag 179-180.
20. Calabozo Freile B, Caro-Patón Carmona T, Puente Lázaro V. Evaluación del uso de tigeciclina. 53º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia. 2008. Abstract número 781. Consultado el 29/02/2012. <http://www.sefh.es/53congreso/documentos/posters/781.pdf>.

21. Cobos FJ, Gil MV, Muñoz RM, Del Predo C, Nautista FJ. Adecuación de uso y adecuación de tigeciclina. 53º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia. 2008. Abstract número 406. Consultado el 29/02/2012. Disponible en: <http://www.sefh.es/53congreso/documentos/posters/406.pdf>.
22. Jiménez R, Borrego Y, Albacete A, Buzo G. Utilización y efectividad de tigeciclina en un hospital de tercer nivel. 56º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela. 2011. Abstract número 1075. Consultado el 22/02/2012. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/congreso56_busqueda.php.
23. Giménez MJ, García-Rey C, Barberán J, Aguilar L. Experiencia con tigeciclina en el tratamiento de infecciones nosocomiales producidas por aislados con mecanismos de resistencia prevalentes. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(1):48-56.
24. Curiel Balsera E, Pouillet Brea AM, Prieto Palomino MA. Experiencia con tigeciclina en el tratamiento de gérmenes multiresistentes en UCI. *Med Intensiva* 2011;35(5):319-20.
25. De Amuriza Chicharro N, Gastalver Martín C, Serrano Garrote O, Herreros de Tejada A. Como se usan los nuevos antimicrobianos: experiencia con daptomicina. 55º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. 2010. *Farm Hosp* 2010;34. Abstract número 316. Pag 158.
26. Curcio D, Verde PE. Comment on: Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(12):2893-5.
27. Dahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis-author s responses. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(12): 2895-6.
28. Scaglione F. Comment on: Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 (12):2892-3.
29. Edo Solsona MD, Romá E, García J, Amat M, Salaver M, Poveda JL. Impacto económico de los nuevos antibióticos incorporados a la guía farmacoterapéutica de un hospital terciario. 54º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Zaragoza. 2009. *Farm Hosp* 2009; 33. Abstract número 486. Pag 105.
30. Saenz Fernández CA, López Otero MJ, Pereira Vázquez M, Pérez Rodríguez A, Varela Correa JJ, Padrón Gil MC. Tigeciclina en el tratamiento de infecciones complicadas. 55º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. 2010. *Farm Hosp* 2010;34. Abstract número 216. Pag 148.
31. Martínez Bernabé E, Terre Ohme S, González Martínez J, Parada Aradilla A, Ruiz Poza D, Alberti Valmaña R. Antibióticos de uso restringido: adherencia al protocolo de utilización. 56º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela. 2011. Abstract número 798. Consultado el 22/02/2012. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/congreso56_busqueda.php.
32. Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Health Systems. *American Society Hospital Pharmacist*. 2011. Consultado el 22/02/2012. Disponible en: <http://www.leadstewardship.org/resources/as-p-discussion-guide-2011.pdf>.
33. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp* 2012;36:33.e1-e30.

Efectividad y seguridad de dabigatran en prevención de tromboembolismo venoso

Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:65-69

DELGADO TÉLLEZ DE CEPEDA L¹, TUTAU GÓMEZ F², GALLEGUO ÚBEDA M¹, CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA MA¹

1 Farmacéutica adjunta. Licenciada en Farmacia

2 Jefe de Servicio. Doctor en Farmacia

Servicio de Farmacia. Hospital del Henares. Coslada. España

Resumen

Objetivo: Describir la efectividad del dabigatran en la prevención de trombosis venosa profunda (TVP) así como la seguridad en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera o rodilla.

Método: Estudio observacional retrospectivo de 29 pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla que han sido tratados con dabigatran como profilaxis de la TVP. Se estudia la efectividad del tratamiento en la prevención de la TVP y la seguridad en cuanto a aparición de hemorragias, elevación de enzimas hepáticas, disminución de niveles de hemoglobina o alteraciones gastrointestinales.

Resultados: No se ha observado ningún caso de enfermedad tromboembólica venosa sintomática. En cuanto a la seguridad, no se ha descrito en ningún paciente algún episodio de hemorragia y sólo dos han experimentado una elevación importante de los niveles de enzimas hepáticas que revirtieron progresivamente en pocos días. No se han recogido datos de alteraciones gastrointestinales destacables en las historias clínicas. **Conclusiones:** según los resultados observados en nuestros pacientes, el dabigatran aparece como una alternativa cómoda en la prevención de la TVP tras cirugía, con un perfil de seguridad y efectividad favorables.

Palabras clave: Anticoagulantes orales, dabigatran, trombosis venosa profunda.

Correspondencia:

Laura Delgado Téllez de Cepeda

Correo electrónico: laura.delgado@salud.madrid.org

Effectiveness and security of dabigatran in deep vein thrombosis prevention

Summary

Objective: To describe dabigatran effectiveness for the prevention of deep vein thrombosis (DVT) and its safety in patients undergoing hip or knee replacement surgery in a 190-bed hospital.

Method: A retrospective observational study in 29 patients who were treated with dabigatran for the prevention of DVT in the perioperative and postoperative management of surgical. The dabigatran effectiveness in preventing DVT was studied as well as its security in terms of onset of bleeding, liver enzymes abnormalities, decreased hemoglobin levels or gastrointestinal disorders.

Results: No symptomatic DVT in any patient was observed. In terms of security, no patient suffered an episode of bleeding and only 2 experienced an elevation in liver enzyme levels, which reversed after few days. No gastrointestinal disorders were found in medical records.

Conclusions: With the results observed in our patients, dabigatran appears as a convenient alternative in the prevention of DVT post surgery, with a favourable effectiveness and safety profile.

Key Words: Dabigatran, deep vein thrombosis, oral anticoagulants.

Introducción

La cirugía es la causa más frecuente de trombosis venosa profunda (TVP) en el medio hospitalario. La cirugía ortopédico-traumatológica es considerada de alto riesgo (40-60%)^{1,2}. Muchos episodios de TVP son asintomáticos, requiriendo para su diagnóstico ecografía o flebografía de contraste. Para prevenir la TVP se hace necesaria tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinas no fraccionadas o anticoagulantes orales (anti-IIa y antiXa)¹⁻⁴. Los nuevos anticoagulantes orales comercializados recientemente –dabigatran, rivaroxaban, apixaban– presentan características que mejoran a los ya existentes por su administración oral, alta eficacia, respuesta predecible, rápido inicio de acción, menor posibilidad de interacciones farmacológicas, vida media corta y sin la necesidad de una monitorización tan estrecha^{5,6}.

En 2004 se aprobó en Europa el ximelagatrán, inhibidor directo, competitivo y reversi-

ble de la trombina para la profilaxis de la TVP en cirugía ortopédica mayor, pero tuvo que ser retirado 2 años después por cuadros graves de hepatotoxicidad. En 2008 se aprobó dabigatran para la misma indicación, con un perfil más seguro. Posteriormente han aparecido otros medicamentos, rivaroxaban y apixaban, ambos inhibidores del factor Xa con las mismas indicaciones.

El dabigatran etexilato ha mostrado en 3 estudios clínicos fase III en 8.210 pacientes su eficacia en la prevención de TVP, alcanzando una eficacia similar a enoxaparina (estudios RE-NOVATE y RE-MODEL)^{7,8} aunque no llegó a demostrar la no inferioridad cuando se comparó con la pauta americana de enoxaparina 30 mg/12h (estudio RE-MOBILIZE)⁹. Según estos estudios, en los pacientes tratados con dabigatran la hemorragia apareció en un 14%, aunque sólo el 2% fueron graves, no encontrándose diferencias significativas comparadas con enoxaparina. También se han descrito como efectos adversos frecuentes la disminu-

ción de niveles de hemoglobina, náuseas, vómitos y estreñimiento. En cuanto a la toxicidad hepática, no se observó ninguna diferencia entre dabigatran 150 mg o 220 mg y enoxaparina 40 mg (incremento de las transaminasas 2,2%, 2,5% y 3,5% respectivamente), normalizándose los niveles tras la suspensión del tratamiento. No obstante, aquellos pacientes con niveles de enzimas hepáticas dos veces superiores a la normalidad se excluyeron de los ensayos clínicos^{7,8}.

El siguiente estudio muestra los datos en la práctica clínica habitual, sobre la efectividad y seguridad del dabigatran en la profilaxis de TVP en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla programadas en nuestro hospital.

Métodos

Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes operados de cirugía de cadera o rodilla en un hospital de 190 camas desde junio de 2010 a junio de 2011 tratados con dabigatran. Se recogieron los datos demográficos y clínicos de los pacientes de la historia clínica informatizada (Selene[®]): edad, sexo, tipo de cirugía, dosis del tratamiento prescrito y medicación prescrita en el informe de alta. De las analíticas de los pacientes se revisaron el filtrado glomerular, niveles de transaminasas y hemoglobina. Para evaluar la efectividad se comprobó si los pacientes habían sufrido un episodio de TVP después de la cirugía. Para evaluar la seguridad se verificaron signos de hemorragia, así como disminución de hemoglobina, alteraciones gastrointestinales y de los niveles de transaminasas.

Resultados

29 pacientes recibieron dabigatran como profilaxis tras cirugía ortopédica mayor. El 72,4% fueron mujeres (21) y el 27,6% hombres (8). El 79% fueron operaciones de rodilla y el 21% de cadera. La edad osciló entre 37-80 años siendo 65,9 años la edad media.

Veintisiete pacientes recibieron una dosis diaria de 220 mg (110 mg el primer día) y sólo 2 pacientes recibieron una dosis reducida de 150 mg/día (un paciente por filtrado glomeru-

lar inferior a 60 ml/min/1,73 m² y otro paciente por sobrepeso). La estancia hospitalaria media fue de 5,07 días. En el día de la cirugía un paciente presentaba elevación de transaminasas antes de comenzar el tratamiento (ALT=70 U/L y AST= 97 U/L) y en 4 no se midieron. El resto de pacientes presentaba niveles normales.

En cuanto a la efectividad del tratamiento, ningún paciente mostró signos de TVP. Dos pacientes consultaron por síntomas que sugerían una TVP por dolor e inflamación (tras 26 y 35 días post-cirugía) descartándose mediante ecografía. En cuanto a la seguridad del dabigatran, 16 de los 29 pacientes no mostraron variación importante en las transaminasas con respecto al valor basal (ALT basal 30,76 ± 11,79 U/L, AST basal 23,28 ± 16,75 U/L). La variación máxima alcanzada en días posteriores en estos 16 pacientes fue de 21 y 29 U/L respecto a los valores basales de ALT y AST respectivamente. En 8 pacientes no se dispone de valores de transaminasas posteriores al día 0. En dos pacientes se evidenciaron signos de toxicidad hepática con elevaciones importantes de los niveles de transaminasas que revirtieron progresivamente en días posteriores (Tabla 1). En ambos pacientes se suspendió el dabigatran y se comenzó con HBPM en el segundo día. Ningún paciente mostró signos de hemorragia. La hemoglobina basal media fue de 11,7 g/dl y se redujo de media 1,25 g/dl, requiriendo 4 pacientes transfusión de concentrados de hematíes tras la cirugía. No se recogieron en las historias clínicas signos de alteraciones gastrointestinales.

En la consulta de revisión tras 4-5 semanas post-cirugía no se encontraron datos destacables, excepto en los dos pacientes que se sospechó TVP sintomática y que posteriormente se descartó mediante ecografía. Tampoco se describió ningún efecto adverso en la historia clínica, ni al ingreso para la operación ni en consultas en traumatología o consultas al Servicio de Urgencias.

Discusión

En la actualidad se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales que mejoran la terapia existente debido a que presentan diversas ventajas como son la administración oral,

TABLA 1
Valores de transaminasas en los pacientes que experimentaron elevación de transaminasas

Días desde el inicio del tratamiento	Paciente 1 ALT/AST (U/L)	Paciente 2 ALT/AST (U/L)
Día 0 (día de la cirugía)	Sin valores	70/97
Día 1 post-cirugía Se suspende posteriormente el dabigatran	864/596	809/488
Día 2 post-cirugía	373/140	374/133
Día 3 post-cirugía	185/49	161/43
Día 4 post-cirugía	108/25	-
Día 5 post-cirugía	-	108/26

tienen una respuesta predecible, y han demostrado en ensayos clínicos que poseen una eficacia y seguridad similares a enoxaparina en la prevención de TVP con un mejor perfil de interacciones farmacológicas y la no necesidad de una estrecha monitorización. En nuestro trabajo, el tratamiento profiláctico con dabigatran en la prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor ha resultado efectivo, ya que ninguno presentó TVP sintomática tras la cirugía. Estos datos concuerdan con la tasa de TVP sintomática encontrada en los estudios pivotaes (inferior al 1%)^{7,8}. Respecto a la toxicidad hepática hubo dos pacientes tratados con dabigatran 220 mg que presentaron niveles de enzimas hepáticos elevados que fueron normalizándose progresivamente en días posteriores. En ambos casos, se suspendió el tratamiento al segundo día. En el resto de pacientes en los que se hizo un seguimiento de dichos niveles no se vieron alterados de manera significativa. A pesar de que la tasa de elevación de los niveles de transaminasas descrito en los ensayos clínicos es muy pequeña y de carácter reversible^{7,8} y, aunque no podemos imputar al fármaco la elevación de niveles de transaminasas en estos dos pacientes, parece recomendable medir los niveles

tanto basales como en días consecutivos, para evitar una posible toxicidad hepática. La tasa de sangrado mayor en los estudios es inferior al 2%, encontrándose en nuestro estudio una tasa del 0%^{9,10}. Aunque se ha descrito la disminución de los niveles de hemoglobina como efecto secundario del dabigatran, y al mismo tiempo se trata de un evento esperable derivado de la propia intervención en los pacientes sometidos a este tipo de cirugía², es difícil cuantificar la disminución atribuible al fármaco. La ausencia de alteraciones gastrointestinales encontradas en nuestro estudio no concuerda con los resultados de los dos estudios principales, en los que vómitos, náuseas y estreñimiento aparecen en un 16%, 21% y 11% respectivamente. Este hecho puede deberse a que, dado su carácter de relevancia clínica menor, no se recojan en la historia clínica o aparezcan una vez haya sido dado de alta el paciente.

El presente estudio no está exento de la limitación que se deriva del diseño retrospectivo, de posibles pérdidas de datos, especialmente aquellos que por su menor relevancia clínica pudieran no estar recogidos en la historia clínica, así como el limitado número de pacientes incluidos.

Según nuestros resultados, dabigatran ha mostrado ser una alternativa eficaz en la prevención de la TVP en el perioperatorio de cirugía ortopédica mayor en los pacientes estudiados. El perfil de seguridad se ha mostrado favorable, aunque parece relevante realizar analíticas al comienzo del tratamiento, no solo del valor de creatinina (requisito al inicio del tratamiento) sino también de los niveles de transaminasas para poder detectar anomalía de dichos niveles tanto basales como en días posteriores al inicio del tratamiento.

La duración de tratamiento en esta indicación es alrededor de 5 semanas; la creciente utilización de dabigatran para las nuevas indicaciones aprobadas, con una duración de tratamiento mayor, permitirá obtener más datos sobre este fármaco en la práctica clínica.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos: A Cristina González Pérez, residente de 3º año del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, por la colaboración en la corrección del trabajo.

Bibliografía

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pinedo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College Of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians evidence-based practice guidelines. (8th edition). Chest.2008;133 (suppl): 381S-453S.
2. European public assessment report: pradaxa. London: European Medicines agency (EMA), 2008. (último acceso el 28 de Julio 2011, <http://www.ema.europa.eu/ema>).
3. Key NS, Kasthuri S. Current treatment of venous thromboembolism. Current Issues on treatment of VTE.
4. Ageno W. Recent advances in the management of venous thromboembolism. Korean J Hematol 2010;45:8-13.
5. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. Ordovas Baines JO, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Farm Hosp. 2009;33 (3):125-33.
6. Bosch Ferrer M, Lalueza Broto P. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Med Clin (Barc).2010;134(6):279-81.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick Sp, et al. For the RE-NOVATE study group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007; 370(9591): 949-56.
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007; 5(11): 2178-85.
9. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Re-MOVILIZE writing committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J arthroplasty. 2009;24:1-9.

Interacciones farmacológicas en los Servicios de Medicina Interna y Geriatría

Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:70-78

BARAJAS SANTOS MT¹, ESTEBAN SÁNCHEZ M², MERCHANT ANDREU M², HURTADO GÓMEZ MF³, ALFARO OLEA A⁴

1 Licenciada en Farmacia. Doctora en Farmacia. Farmacéutica adjunta

2 Licenciada en Farmacia. Farmacéutica residente

3 Licenciada en Farmacia. Jefe de Servicio de Farmacia

4 Licenciada en Farmacia. Farmacéutica adjunta

Servicio de Farmacia. Hospital San Pedro. Logroño. España

Resumen

Objetivo: Realizar una estimación de las interacciones farmacológicas en los Servicios de Medicina Interna y Geriatría de un hospital general.

Método: Estudio descriptivo transversal. Se revisaron las prescripciones de los pacientes que permanecieron ingresados durante una semana en los servicios citados, para identificar posibles interacciones. Éstas se identificaron y clasificaron utilizando la base de datos Botplus® del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Resultados: De 81 pacientes revisados, el 64,2% tuvo al menos una interacción potencial. El 34,6% de las interacciones se consideraban de relevancia clínica alta. Los fármacos más implicados furosemida, acenocumarol y digitálicos. Las asociaciones acenocumarol-omeprazol, furosemida-digitálicos fueron las interacciones de relevancia clínica alta más frecuentes.

Conclusiones: Dada la alta frecuencia de interacciones encontradas, sería necesario establecer un programa de seguimiento farmacoterapéutico que midiera las consecuencias clínicas reales debidas a ellas, e implantar un sistema que detecte y seleccione las más graves con el fin de minimizarlas.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas, Medicina Interna, Geriatría.

Correspondencia:

M^a Teresa Barajas Santos

Correo electrónico: mtbarajas@riojasalud.es

Drugs interactions in the Internal Medicine and Geriatrics Services

Summary

Objective: To estimate the drug interactions that took place in the Geriatrics and Internal Medicine clinical services in a community hospital.

Method: Cross-sectional survey. Prescriptions belonging to inpatients from the above mentioned services were analyzed during one week. Drug interactions were identified and sorted by means of the BotPlus® database application (from the General Council of Official Colleges of Pharmacists).

Results: Eighty-one prescriptions were reviewed, 64.2% of which had at least one potential interaction. 34.6% of interactions were considered as high clinical relevance. The most involved drugs were furosemide, acenocumarol and digoxine. Acenocumarol-omeprazole and furosemide-digitalis were the most frequent interactions with high clinical relevance.

Conclusions: Drug interactions were frequently found in the inpatient's prescriptions. Due to this high frequency we consider as necessary establishing a pharmaceutical care program that allows for measuring the real clinical consequences of these interactions. It would also be necessary to implement a system that permits detecting and selecting the most serious ones in order to minimize them.

Key Words: Drug interactions, Internal Medicine, Geriatrics.

Introducción

Se denomina interacción farmacológica (IF) a la acción que un fármaco ejerce sobre otro de modo que éste experimenta un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos. Las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia resulta perjudicial, bien porque originan efectos adversos por exceso de fármaco o bien porque tienen una respuesta insuficiente por defecto del mismo¹.

Desde un punto de vista teórico, existen multitud de interacciones descritas en la literatura, sin embargo sólo un pequeño porcentaje de ellas van a tener consecuencias clínicas relevantes. La importancia de una interacción va a depender de varios factores, unos debidos al propio paciente (variabilidad individual), otros relativos a los fármacos en cuestión y otros a la propia gravedad de la enfermedad en tratamiento. En cuanto a los fármacos, la importancia depende en buena parte de

la magnitud del cambio producido en la acción del fármaco y de su intervalo o margen terapéutico, ya que si es estrecho, cambios pequeños pueden provocar reacciones adversas. Además deben considerarse, las posibles interacciones debidas a la inducción o inhibición enzimática que ejercen algunos fármacos sobre otros, dando lugar a cambios en la eficacia y/o toxicidad de estos últimos. También debe tenerse en cuenta la farmacología básica de los fármacos, de modo que se eviten fármacos que actúen sobre los mismos receptores².

Existen varios factores que están claramente asociados a la aparición de IF. Uno de ellos es la polimedicación que suele darse en pacientes de edad avanzada con pluripatologías. Para el paciente se incrementa el riesgo de pérdida de adherencia terapéutica y de padecer distintos efectos adversos de la medicación y/o IF. De hecho, el riesgo de éstas se incrementa con el número de fármacos administrados. Se ha estimado que la probabilidad teórica de que se presente una IF es del 50% cuando un paciente está tomando 5 medicamentos y que se incre-

menta hasta el 100% cuando el número de medicamentos es 7³. Además la polimedicación se asocia a mayor riesgo de hospitalización y de morbi-mortalidad, lo que supone un coste importante para el sistema sanitario.

La edad es otro factor determinante en la aparición de IF, ya que las patologías y los cambios fisiológicos inducidos por el envejecimiento, disminuyen el filtrado glomerular y el metabolismo hepático de los medicamentos, y causan modificaciones en la respuesta del órgano efector al fármaco. Estas alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden producir efectos indeseados por IF que en pacientes jóvenes no tendrían apenas repercusión clínica. Así, medicamentos como anticolinérgicos, benzodiazepinas y opiáceos, tienen más efecto en estos pacientes^{3,4}.

La atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes deben ser un pilar básico en el desempeño de la actividad profesional del farmacéutico⁵. Por otro lado el elevado número de pacientes dentro de los centros hospitalarios, su mayor gravedad y complejidad y la escasez de recursos humanos en algunos casos, hace necesario desarrollar medidas que permitan optimizar los procesos empleando tiempos razonables y detectando problemas relacionados con los medicamentos (PRM) sobre todo en aquellos enfermos que por sus características tengan mayor probabilidad de sufrirlos.

Teniendo en cuenta estos conceptos y dado que las IF pueden ser una de las causas de PRM en ocasiones graves, es de gran importancia conocer en la práctica clínica habitual la prevalencia de éstas, con el fin de mejorar la terapéutica de nuestros pacientes y perfilar posibles medidas preventivas y correctoras para evitarlas.

El objetivo de este estudio es hacer una estimación de las IF en los Servicios de Medicina Interna y Geriátrica de nuestro hospital.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo transversal llevado a cabo en el Hospital San Pedro de Logroño y en el Hospital General de La Rioja, adscrito al mismo, los cuales cuentan en conjunto con 700 camas. Se revisaron las pres-

cripciones de los pacientes que permanecieron ingresados durante una semana (del 12 al 19 de Noviembre de 2010) en los Servicios de Medicina Interna y Geriátrica. Para ello se utilizó el módulo de dispensación de dosis unitarias del programa informático APD Prisma® Athos (versión 10.03.02/09) utilizado en el hospital. Para cada paciente, se recogieron en una base de datos Excel® 2007 las variables edad, sexo, número de fármacos prescritos, existencia o no de interacciones y en caso de existir, relevancia clínica de las mismas y principios activos implicados en ellas. Para la identificación y clasificación de las interacciones se utilizó la base de datos Botplus® del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Este sistema define tres categorías de interacciones con un símbolo de colores, según su relevancia clínica:

1. Relevancia clínica alta (Rojo/Evitar): se trata de interacciones importantes y ampliamente estudiadas en clínica.

2. Relevancia clínica media (Amarillo/Precaución): se trata de interacciones importantes, pero sólo descritas bajo situaciones especiales o en casos aislados.

3. Relevancia clínica baja (Verde/Teórica): en este grupo se incluyen interacciones poco importantes, descritas en casos aislados o interacciones teóricas deducidas por consideraciones farmacológicas y/o fisiológicas.

Tanto para el análisis de los datos, como para la elaboración de los gráficos de resultados se utilizó Excel® 2007. Tras el análisis de los datos, las variables cualitativas (sexo, presencia o no de IF, relevancia clínica de la IF y fármaco implicado) se expresaron como valores absolutos y porcentajes, y las variables cuantitativas (edad y número de fármacos) se expresaron como media \pm desviación estándar (\pm DE).

Resultados

Se estudiaron un total de 81 pacientes, de los cuales el 44,4% eran hombres. La edad media de los pacientes fue de $80,9 \pm 11,44$ años, con un rango entre 42 y 97 años. Cada paciente recibió una media de $8,11 \pm 3,20$ fármacos con un rango entre 1 y 17 fármacos. El 64,2% de los pacientes presentaron al menos

una interacción. Un 34,61% de las interacciones detectadas fueron de relevancia clínica alta, un 51,28% de relevancia media y un 14,1% de relevancia baja. La media de interacciones por paciente fue de $1,94 \pm 2,62$. En la Tabla 1 se aportan los principales datos de la población en estudio y los resultados obtenidos a partir de ella.

Se detectaron un total de 156 IF, correspondientes a 62 fármacos. En la Figura 1, se representan los principios activos (PA) más frecuentemente implicados. Estos fueron: furosemida, acenocumarol, levofloxacino, omeprazol y ácido acetilsalicílico (AAS). Hay que señalar que si consideramos los digitálicos (digoxina y metildigoxina) conjuntamente, estos fármacos estarían en cuarto lugar con un 5,45%.

Si desglosamos los fármacos más frecuentemente implicados en función de la relevancia clínica, podemos ver en las Figuras 2 y 3 como la furosemida y el acenocumarol continúan siendo los medicamentos más implicados tanto en las IF de relevancia clínica alta y media. Dentro de las primeras, las siguientes más frecuentes fueron omeprazol y metildigoxina. Nuevamente, en caso de considerar a los digitálicos juntos, estos supondrían un 12,96% del total.

Por último, dentro de las interacciones de menor relevancia (Figura 4), la furosemida es la más frecuente al igual que en las figuras anteriores, es decir tanto en las IF consideradas en su conjunto (sin discriminar por relevancia clínica), como en los de relevancia clínica alta y media.

Respecto a las interacciones más frecuentes, podemos ver en las Tablas 2, 3 y 4, las más importantes separadas por su relevancia clínica. Dentro de las consideradas más graves (Tabla 2) las principales fueron acenocumarol-omeprazol (14,81%), furosemida-digitálicos

TABLA 1
Características y resultados de la muestra

Total pacientes	81	
Hombres	36	44,4%
Mujeres	45	55,5%
Edad media	80,9 \pm 11,44	
Mayores 65	73	90,12%
Nº total de F prescritos registrados	657	
Nº fármacos por paciente (X \pm DE)* y rango	8,11 \pm 3,20	1-17
Nº interacciones detectadas	156	
Pacientes con interacciones	52	64,2%
Interacciones por paciente (X \pm DE)* y rango	1,94 \pm 2,62	0-12
Relevancia clínica alta	54	34,61%
Relevancia clínica media	80	51,28%
Relevancia clínica baja	22	14,10%

(*) X \pm DE: media \pm desviación estándar

(20,37%), furosemida- β -adrenérgicos inhalados (12,96%) e insulina-glucosa (12,96%).

Entre las interacciones de relevancia media (Tabla 3), vemos que las más frecuentes fueron levofloxacino-furosemida (13,75%) y acenocumarol-paracetamol (7,5%), seguidas de ácido ascórbico-acenocumarol (6,25%) y furosemida-haloperidol (6,25%).

Por último, las interacciones de menor importancia (Tabla 4) fueron debidas sobre todo a furosemida con metilprednisolona (18,18%) y con ranitidina (13,64%) y a la IF entre losartan con potasio que supuso un 13,64% de estas interacciones.

Discusion

La elección para este trabajo de los servicios de medicina interna y de geriatría, se debe a las características de los pacientes que ingresan en él, generalmente de edad avanzada y con pluripatología. Estas características conllevan un número elevado de medicamentos pres-

TABLA 2
Interacciones de relevancia clínica alta

		Frecuencia	% Acumulado
Acenocumarol	Omeprazol	8	14,81
Furosemida	Metildigoxina	7	27,78
Insulina	Glucosa (*)	7	40,74
Furosemida	Digoxina	4	48,15
Furosemida	Salmeterol	4	55,56
Furosemida	Salbutamol	3	61,11
Acenocumarol	Levotiroxina	2	64,81
Espironolactona	Potasio, Bicarbonato	2	68,52
Fenitoina	Paracetamol	2	72,22
AAS	Enoxaparina	1	74,07
AAS	Furosemida	1	75,93
Acenocumarol	AAS	1	77,78
Acenocumarol	Amiodarona	1	79,63
Amiodarona	Digoxina	1	81,48
Clopidogrel	Omeprazol	1	83,33
Clorazepato Dipot	Omeprazol	1	85,19
Clortalidona	Haloperidol	1	87,04
Diazepam	Omeprazol	1	88,89
Fenobarbital	Paracetamol	1	90,74
Hierro, Sulfato	Levotiroxina	1	92,59
Levodopa	Lormetazepam	1	94,44
Metildigoxina	Diltiazem	1	96,30
Metildigoxina	Torasemida	1	98,15
Warfarina	Omeprazol	1	100
Total		54	

(*) Como excipiente de especialidades o en sueros

critos y una respuesta modificada a éstos debida a múltiples modificaciones cinéticas (flujo sanguíneo renal, porcentaje de agua y grasa corporal, motilidad intestinal, etc.) y modificaciones farmacodinámicas (capacidad homeostática, densidad de receptores, etc.). Esta situa-

ción favorece las interacciones medicamentosas y agrava sus consecuencias⁶.

Respecto a la detección de las interacciones y posterior valoración de la relevancia clínica hemos encontrado una gran variabilidad en los trabajos consultados, tanto en las IF consideradas relevantes como en la clasificación en cuanto a la gravedad de las mismas. Así, Peng y cols.⁷ estudian 51 IF relevantes obtenidas de 5 fuentes terciarias. Malone y cols.⁸ consideran 59 IF basándose en 4 fuentes terciarias y sus propios criterios médicos. El texto más ampliamente utilizado en estudios con esta metodología en nuestro país es el Hansten y Horn⁹, ya que además clasifica las interacciones por su relevancia clínica. En otras ocasiones los estudios utilizan bases de datos comerciales como Drug-Reax (Micromedex[®]), Medimecum[®] o la base de datos (BOTplus[®]) del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos^{11,12}. En este trabajo hemos utilizado Botplus[®] por ser la base de datos más accesible, cómoda y de mayor uso en la práctica diaria en nuestro Servicio de Farmacia, la cual además se actualiza

regularmente.

En cuanto a los resultados obtenidos en este trabajo, encontramos una frecuencia de interacciones del 64,2%. Al revisar la bibliografía hallamos un amplio margen de resultados que pueden ir desde una incidencia de 1,9 por

1.000 pacientes-año en un estudio realizado en un área de salud de Inglaterra sobre pacientes ambulatorios¹³, hasta más del 60% encontrado en el trabajo de Gepper y cols.¹⁴. Esta amplia diferencia puede deberse a factores como son la variabilidad en la procedencia de la muestra estudiada (población general, centros de salud u hospitales) así como las diferentes fuentes de información utilizadas para definir las interacciones y su relevancia clínica. Si comparamos nuestra frecuencia de interacciones con estudios realizados en el ámbito hospitalario encontramos rangos similares. Así, Egger y cols.¹⁵ encuentran que el 60% de los pacientes dados de alta en el hospital tenían al menos una interacción. Kohler y cols.¹⁶ obtienen un porcentaje similar en pacientes que ingresaron con enfermedad cardíaca coronaria o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En trabajos realizados en hospitales de nuestro país como los de López y cols. o Ibáñez y cols. describen frecuencias algo menores de alrededor del 40% en pacientes ingresados en Medicina Interna^{10,17}. Una posible razón para esta diferencia, es que en ambos trabajos los pacientes tenían medias de edad y un número medio de fármacos por paciente menores a los nuestros, factores que como hemos comentado disminuyen el riesgo de sufrir interacciones.

TABLA 3
Interacciones de relevancia clínica media

		Frecuencia	% Acumulado
Levofloxacino	Furosemida	11	13,75
Acenocumarol	Paracetamol	6	21,25
Acido Ascorbico	Acenocumarol	5	27,5
Furosemida	Haloperidol	5	33,75
Enalapril	Enoxaparina	4	38,75
Levofloxacino	Acenocumarol	4	43,75
Metilprednisolona	Salbutamol	4	48,75
Digoxina	Omeprazol	3	52,5
Nitroglicerina	AAS	3	56,25
Acenocumarol	Atorvastatina	2	58,75
Diltiazem	Atorvastatina	2	61,25
AAS	Metamizol	1	62,5
Acenocumarol	Amoxicilina	1	63,75
Acenocumarol	Ceftriaxona	1	65
Acenocumarol	Paroxetina	1	66,25
Acenocumarol	Ranitidina	1	67,5
Acenocumarol	Tiamazol	1	68,75
Amiodarona	Furosemida	1	70
Amitriptilina	Diazepam	1	71,25
Amitriptilina	Furosemida	1	72,5
Citalopram	AAS	1	73,75
Citalopram	Metamizol	1	75
Clopidogrel	AAS	1	76,25
Enalapril	Insulina	1	77,5
Espironolactona	Enalapril	1	78,75
Fenitoina	Haloperidol	1	80
Otras		15	100
	Total	80	

Sin embargo, la media de interacciones por paciente fue similar al de nuestro trabajo.

Los fármacos más implicados como causa de interacciones fueron furosemida y aceno-

FIGURA 1
PA implicados en IF

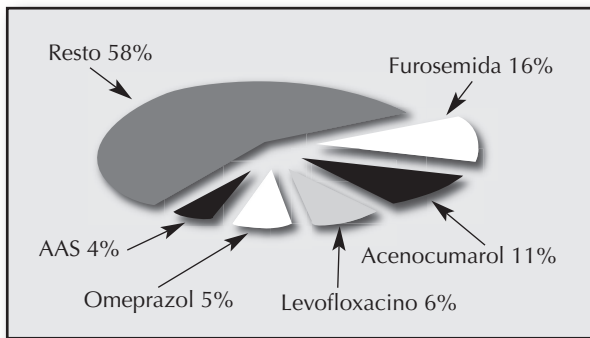


FIGURA 2
PA implicados en IF de relevancia clínica alta

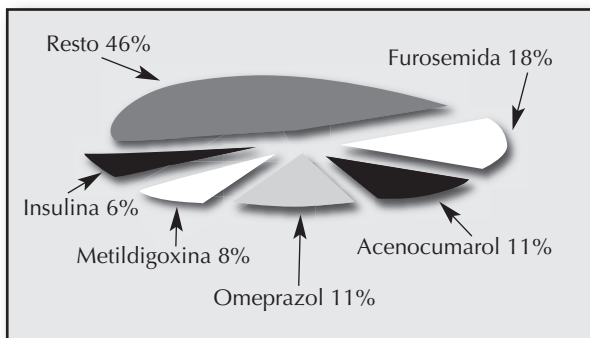


FIGURA 3
PA implicados en IF de relevancia clínica media

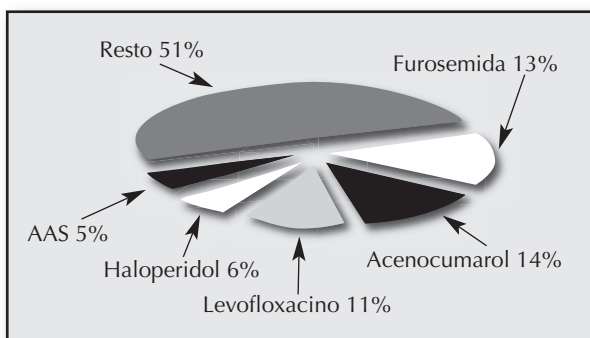
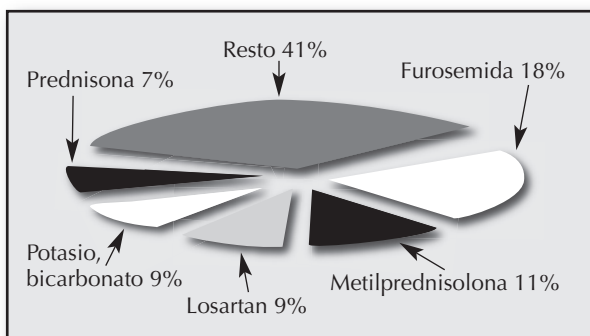


FIGURA 4
PA implicados en IF de relevancia clínica baja



cumarol tanto al estudiar las interacciones de forma general como por relevancia clínica alta y media. A estos le siguen levofloxacino, omeprazol, fármacos digitálicos y AAS en las interacciones consideradas globalmente y en las de mayor importancia. Estos fármacos se asemejan a los publicados por otros autores en pacientes hospitalizados^{10,16,17}. Vemos por tanto, que 7 fármacos fueron responsables de más del 50% de las interacciones detectadas.

En cuanto a las interacciones de mayor importancia, cabe destacar que 4 interacciones: acenocumarol-omeprazol, furosemida-digitálicos, furosemida- β -adrenérgicos inhalados e insulina-glucosa (suministrada esta última como parte de los sueros o excipientes de fármacos) suponen cerca del 60% de las interacciones detectadas. Los trabajos revisados muestran que las 2 primeras son las más frecuentes, aunque no hemos encontrado recogidas las 2 últimas. Esto puede deberse a que quizá otros autores no han considerado a la glucosa como un fármaco sino como un alimento. También puede deberse a la variabilidad ya comentada en cuanto a los métodos y criterios de relevancia clínica usados en cada caso.

Una posible limitación de este trabajo y que podría servir como objetivo en estudios posteriores sería evaluar el efecto clínico de las interacciones detectadas. De hecho aunque la información disponible sobre IF potenciales es muy extensa, los estudios farmacoepidemiológicos de calidad que han valorado su incidencia en la práctica habitual y los que han estudiado la aparición de acontecimientos clínicos relevantes asociados a las IF son escasos⁴.

Existen gran número de interacciones que son difíciles de manejar y recordar. Además el gran número de pacientes a monitorizar tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio, la escasez de recursos humanos y la falta de tiempo de estos, están llevando en muchos servicios de farmacia al empleo de herramientas informáticas que ayuden a detectar las IF de forma automática. No obstante, estos programas necesitan de una valoración humana por varias razones. En primer lugar, aunque se han descrito más de 2.000 IF, muchas de ellas son de escaso interés clínico^{18,19}. Gran parte de estos programas gene-

ran avisos en exceso, provocando la llamada "fatiga de alertas", lo que acaba provocando que tanto las IF relevantes como las menos importantes sean sistemáticamente ignoradas. Por tanto es necesario que se seleccionen y valoren las IF más graves y frecuentes para evitar este problema. En segundo lugar, en muchas ocasiones los clínicos utilizan fármacos que saben que interactúan entre sí, porque el paciente lo necesita y la relación beneficio/riesgo es favorable, pero también toman medidas complementarias para detectarlas y/o minimizarlas. Por ejemplo comprueban la monitorización del INR en interacciones que implican al acenocumarol, determinan niveles plasmáticos de digoxina, determinan potasio sérico y aportan suplementos en IF con riesgo de hipopotasemia, etc... En estos casos tampoco sería necesario enviar la alerta. Así, en el trabajo de Peral y cols., la evaluación previa del fármaco consiguió eliminar el 76,6% de las alertas generadas por el programa²⁰. En tercer lugar, es necesario que la base de datos de interacciones sea actualizada periódicamente.

En nuestro hospital a través del programa de dispensación en dosis unitarias, se envían alertas de algunas de las IF consideradas más importantes. No obstante somos conscientes de la necesidad de mejorar este sistema, debiendo seleccionar a los pacientes que realmente necesitan recibir la alerta y evaluando la efectividad de esta herramienta.

Finalmente señalar que dado que en nuestro trabajo el número de fármacos por paciente era mayor que en otros estudios, y que este factor está claramente relacionado con la incidencia de IF, sería necesario llevar a cabo sesio-

TABLA 4
Interacciones de relevancia clínica baja

		Frecuencia	% Acumulado
Furosemida	Metilprednisolona	4	18,18
Furosemida	Ranitidina	3	31,82
Losartan	Potasio, Bicarbonato	3	45,45
Espironolactona	AAS	2	54,55
Furosemida	Prednisona	2	63,64
Candesartan	Potasio, Bicarbonato	1	68,18
Espironolactona	Losartan	1	72,73
Furosemida	Metamizol	1	77,27
Gentamicina	Ceftriaxona	1	81,82
Otras		4	100
	Total	22	

nes informativas que adviertan a los clínicos de la necesidad de limitar los medicamentos prescritos a los esenciales, administrarlos durante el período más corto posible y reevaluar periódicamente la necesidad de continuar su uso⁴.

Conclusiones

- Las IF: acenocumarol-omeprazol, furosemida-digitálicos, furosemida-β-adrenérgicos inhalados suponen alrededor del 50% de las IF potencialmente graves detectadas.

- 7 fármacos fueron responsables de algo más del 50% de las IF detectadas.

- Dada la gran frecuencia de IF encontradas, sería deseable establecer un programa de seguimiento farmacoterapéutico para conocer las consecuencias clínicas reales debidas a ellas.

- Además debería implantarse un sistema de detección y selección de las IF más graves, con el fin de informarlas y/o realizar recomendaciones sobre las medidas a tomar para minimizarlas.

Bibliografía

1. A de Cos M. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En : Florez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003: 175-6.
2. Anónimo. Consideraciones generales y revisión de algunos mecanismos básicos de interacción. En: Mallol J, Sureda FX, eds. Stockley. Interacciones farmacológicas. 2º ed. Barcelona: Pharma editores; 2007:10-1.
3. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:133-43.
4. Pedrós C, Arnau de Bolós JM. Interacciones farmacológicas en geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008;43(4):261-3.
5. Plan Estratégico para el desarrollo de la atención farmacéutica. Documento base 2ª vers. Disponible en: <http://www.portal-farma.com> (consultada: 6 diciembre 2010).
6. Rosso C, Geniz MA, Serrani MI. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: SEFC eds. Manual del residente de farmacología clínica. 1º ed. Barcelona: 2002:398-9.
7. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Managed Care Pharm* 2003; 9: 513-22.
8. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Berger RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2004;44:142-51.
9. Hansten PD, Horn JR. Managing clinically important drug interactions. St Louis: Facts and Comparisons, 2003.
10. López P, Rodríguez C, Durán C, Tato F, Rodríguez I, Luis F. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un servicio de Medicina Interna. *An Med Interna (Madrid)* 2005;22:69-75.
11. Análisis de interacciones: Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portal-farma.com/>.
12. Carreño V, Gayo ML, Pérez F, Gómez AI, Acosta M. Interacciones farmacológicas en población polimedicada. *Atención Primaria* 2008;40(11):581-3.
13. Yen-Fu C, Avery AJ, Neil K, Johnson C, Dewey ME, Stockley IH. Assessing the occurrence and preventability of prescribing potentially hazardous/contraindicated drug combinations in general (family) practice. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2001;10: S53.
14. Geppert U, Beindl W, Hawranek T, Hintner H. Drug interactions in clinical practice. A pilot project for quality assurance in prescribing. *Hautarzt* 2003;54:53-7.
15. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:773-8.
16. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:504-13.
17. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp.* 2008;32(5):293-7.
18. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care.* 2003;21:153-8.
19. Glintborg B, Andersen S, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients-frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:675-81.
20. Peral J, Lertxundi U, Martínez M.J., Mora O, Franco E, Gabilondo I. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. *Farm Hosp* 2007;31:93-100.

Selección del tratamiento farmacológico en el estado de mal epiléptico en niños

Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:79-84

ESPER SILVA MC¹, DE CARVALHO MASTROIANNI P²

1 Farmacéutica y especialista en Farmacia Clínica. Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.

2 Profesor Doctor Asistente. Departamento de Fármacos y Medicamentos. Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la UNESP

São Paulo. Brasil

Resumen

El estado de mal epiléptico (EME) se caracteriza por una serie de crisis sin producirse la recuperación de la conciencia o una sola convulsión que dura más de 30 minutos¹, y se puede dañar el sistema nervioso central y sistémico. La duración y frecuencia de los ataques están directamente relacionadas con el pronóstico del paciente. Si las convulsiones se presentan con mayor frecuencia y más largas, el riesgo de secuelas neurológicas y complicaciones sistémicas son más altas. La población infantil tiene una mayor frecuencia de las crisis y se asocia con un umbral más bajo del cerebro inmaduro para desencadenar estos episodios.

Objetivo: Conocer los medicamentos utilizados más seguros para niños en EME, sus dosis y pautas.

Métodos: Revisión bibliográfica de la literatura, consultando las bases de datos electrónica. Los descriptores elegidos fueron "status epilepticus" y "anticonvulsivants" y "child".

Resultados: La búsqueda resultó en 396 manuscritos, que pasaron por selección utilizando lectura flotante y criterios, lo que llevó en la identificación de 4 artículos que atendían a los criterios de inclusión. De éstos, dos eran ensayos aleatorios y dos descriptivos. Los estudios abordan la utilización de midazolam bucal, diazepam rectal y i.v., lorazepam i.v.

Conclusiones: Todos los fármacos investigados fueron efectivos en el tratamiento del mal epiléptico, lorazepam destacó por tener menos efectos secundarios y, como alternativa a la vía intravenosa, el midazolam bucal. Sin embargo, hay la necesidad de más estudios para demostrar la eficacia y la seguridad en la utilización de medicamentos en niños.

Palabras clave: Estado de mal epiléptico, niños, anticonvulsivantes, tratamiento medicamentoso.

Correspondencia:

Patrícia de Carvalho Mastroianni

Correo electrónico: pmastro@fcfar.unesp.br

Drug treatment selection for status epilepticus in children

Summary

The status epilepticus (SE) is characterized by a series of crises which occur without recovery of consciousness or a single seizure lasting more than 30 minutes and can damage the central nervous system and systemic. The duration and frequency of attacks are directly related to patient prognosis. Whether seizures occur often and are longer, increase the risk of neurological and systemic complications. Child population has a higher frequency of seizures and it is associated with a lower threshold of immature brain to trigger these episodes. Aim: To determine the safest drugs prescribed for children in SE, their doses and schedules. A bibliographic survey was performed in electronic databases.

Methods: The scientific health descriptors used for search was: "status epilepticus" and "anticonvulsants" and "child".

Results: This strategy identified 396 manuscripts, of whom four were considered eligible for the study, after the assessment by floating reading and criteria. Of these, two were randomized trials and two descriptive. The studies address the use of oral midazolam, rectal diazepam and intravenous lorazepam.

Conclusions: All investigated drugs were effective in treat in status epilepticus. Lorazepam is highlight, since it has fewer secondary effects and, as an alternative to the intravenous, oral midazolam. However, there is a need for further studies to demonstrate the efficacy and safety in the use of drugs in children.

Key Words: **Status epilepticus, children, anticonvulsant, drug treatment.**

Introducción

El estado de mal epiléptico (EME) se caracteriza por una serie de crisis sin producirse la recuperación de la conciencia o una sola convulsión que dura más de 30 minutos¹, y se puede dañar el sistema nervioso central y sistémico. La duración y frecuencia de los ataques están directamente relacionadas con el pronóstico del paciente. Si las convulsiones se presentan con mayor frecuencia y más largas, el riesgo de secuelas neurológicas y complicaciones sistémicas son más altas.

La población infantil tiene una mayor frecuencia de las crisis y se asocia con un umbral más bajo del cerebro inmaduro para desencadenar estos episodios². Durante años, se estima que por cada 100.000 niños, 35 viven con EME³.

La etiología de esta enfermedad es variable, es importante su determinación para la selección del tratamiento: las infecciones (19%), la epilepsia preexistente (18%), metabolismo (13%), accidente cerebrovascular (11%), tumores (10%), entre otros, así su tratamiento es tan importante como la propia crisis⁴.

El EME es una de las urgencias neurológicas más comunes en pediatría y exige conducta apropiada con anticonvulsivantes⁵. La farmacoterapia debe iniciarse agresivamente, a fin de que una cascada de disfunción neuroquímica no se establezca. Para lograr este objetivo, los medicamentos usados, a menudo, se administran por vía intravenosa en dosis efectivas, seguido por otras medidas de soporte terapéutico y diagnósticas⁶. La primera preocupación debe ser la vía aérea, seguido de la oxige-

TABLA 1
Revisión de la literatura sobre la farmacoterapia en el estado de mal epiléptico, 2011

Referencia	Estudio	Población	Intervenciones	Resultados
Scott 1999	Estudio randomizado	N=42, edad de 5-22 años	midazolam bucal 10 mg ó diazepam rectal 10 mg	En la administración de el midazolam la respuesta se produjo en 30 (75%) de 40 episodios con el diazepam en 23 (59%) de los 39 episodios. La mediana del tiempo de la administración de los medicamentos hasta el final de la crisis convulsiva fue de 6 min para el midazolam y para el diazepam de 8 min (4-12). Duración de la crisis mediana total fue de 17 min (12-20) para el midazolam y de 15 min (13-20) para el diazepam. Pero las diferencias no son estadísticamente significantes
Qureshi 2002	Estudio descriptivo comparativo	N=48, edad de 0,5 a 11 años prácticamente nulo	lorazepam i.v. 0,1 mg/kg ó diazepam i.v. 0,3 mg/kg	Cuando se administró el lorazepam, las convulsiones fueron controladas con éxito en 65%, deteniéndose en los primeros 5 min en 42%. El diazepam obtuvo éxito en 65% de las veces que fue administrado y la crisis terminó en 53% de los casos en los primeros 5 min. Pero las diferencias no son estadísticamente significantes
Sreenath 2010	Estudio randomizado simple	N=178, edad de 1 a 12 años	lorazepam i.v. 0,1 mg/kg ó diazepam i.v. 0,2 mg/kg *	Ambos tuvieron éxito de 100%. No hubo diferencias significativas
Chin 2008	Estudio comparativo descriptivo prospectivo	N=182, edad de 29 días a 15 años	Lorazepam i.v. 0,1 mg/kg ó diazepam rectal 0,5 mg/kg	Modelo de análisis multivariables, mostró que el tratamiento con lorazepam vía intravenosa (n=107) en el departamento de accidentes y emergencia se asoció a 3,7 veces (95% CI 1,7 -7 ° 9) mayor probabilidad de cese de crisis de lo que fue el tratamiento con diazepam rectal (n=80)

nación y la obtención de acceso venoso para la administración de drogas y la recolección de pruebas de laboratorio.

La terapia medicamentosa elegida tiene como objetivo la terminación rápida de la crisis. Por lo tanto, se espera que el anticonvulsivo utilizado detenga la actividad de las convulsiones en 30 minutos. Para que esto ocurra, el fármaco

debe ser distribuido de forma rápida y selectiva en el sistema nervioso central, con una buena acción anti-epiléptica y deseable ausencia de efectos secundarios. Lamentablemente, a lo largo de los últimos 15 años el número de estos medicamentos se ha incrementado exponencialmente, todavía el medicamento más adecuado, tal como se define, aún no ha sido desarrollado⁷.

TABLA 2
Tiempo de administración y eficacia da farmacoterapia

Estudio	Tiempo necesario para la administración de la 2ª dosis	Criterio de eficacia: tiempo de espera para la terminación de la actividad convulsiva
Scott 1999	5 minutos	10 minutos
Qureshi 2002	10 minutos	15 minutos
Sreenath 2010	No fue administrada 2ª dosis	10 minutos **
Chin 2008	No fue administrada 2ª dosis	10 minutos

Objetivos

Conocer los medicamentos utilizados más seguros para niños en EME, sus dosis y pautas.

Métodos

Se trata de una revisión bibliográfica de la literatura. Fueron consultadas las bases de datos electrónica de MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) en febrero de 2011, utilizando los descriptores "status epilepticus" y "anticonvulsivants" y "child".

Seleccionó los manuscritos en idioma: portugués, inglés o español; realizados con pacientes de 0-24 años, los pacientes con estado de mal epiléptico EME, incluyendo los personas con EME durante el sueño y los estudios en pacientes refractarios al tratamiento de primera línea y se excluyeron las revisiones de la literatura, los consensos, los editoriales, las cartas, los comentarios, los informes y las actas de congresos; sólo se incluyeron los artículos que tratan el uso de anticonvulsivos como una forma de intervención.

Para analizar los datos, fue utilizada la técnica de análisis del contenido, definida como una técnica de tratamiento de datos de investigación descriptiva, objetiva, sistemática y cuantitativa de contenido de comunicaciones. Los desenlaces medidos fueron la efectividad del tratamiento farmacológico elegido,

el tiempo entre la administración de fármacos y la respuesta a las drogas y la recurrencia de las convulsiones.

Resultados

Fueron identificados 396 artículos, de los cuales 342 fueron excluidos por no ser estudios originales, 17 debido a la inaccesibilidad. Después de la analice del contenido, 31 fueron descartados por no responder los objetivos del estudio.

Cuatro estudios que abordan el tratamiento del EME fueron evaluados. Los fármacos identificados fueron: midazolam, diazepam, lorazepam (Tabla 1).

La efectividad fue determinada por el cese de la actividad convulsiva, pero cada estudio estableció su marco de tiempo para que la actividad se finalizase y los criterios para administrar la segunda dosis (Tabla 2).

Discusión

De acuerdo con el método propuesto 12, se considera que el lorazepam intravenoso es tan efectivo como el diazepam intravenoso, sin embargo, con menos efectos adversos.

La guía de la OMS de medicamentos esenciales en pediatría¹³ indica para el tratamiento de la EME, considerando los medicamentos que figuran en los artículos seleccionados, sólo el

lorazepam. El midazolam es todavía recomendable para casos de convulsiones, pero el diazepam fue limitado el uso a la sedación y la anestesia.

A pesar de lorazepam y diazepam (i.v.) las respuestas se presentan equivalentes, el lorazepam puede ser ventajoso debido a su vida media más corta, disminuyendo las posibilidades de recurrencia de las crisis. Aunque diazepam tiene una vida media mas grande y tarda más en ser eliminado, es un fármaco muy lipofílico. Esta característica hace que el fármaco atraviese la barrera hematoencefálica con gran rapidez, sin embargo, se redistribuye en los compartimentos periféricos¹⁴, lo que lleva a una vida media plasmática de 30 minutos. La caída en los niveles plasmáticos aumenta el riesgo de convulsiones recurrentes en un 50% en los próximos dos horas¹⁵. El lorazepam es menos soluble en grasa lo que determina una mayor duración de su acción, en consecuencia, los efectos secundarios como la depresión cardiorespiratoria también disminuye.

Las ventajas asociadas con el uso de midazolam bucal (administrado con la separación de los labios y el midazolam sí roció alrededor de la mucosa bucal)⁸ como una vía alternativa – cuando no hay acceso venoso, cuando existen claras dificultades sociales que enfrenta el uso de diazepam rectal. Las dificultades resisten sobretodo debido a los prejuicios sociales⁸, ya que las crisis ocurren a menudo en lugares públicos y los cuidadores no se sienten cómodos al tener que administrar el medicamento utilizando la vía rectal en estas situaciones; los pacientes pediátricos mayores también tienden a sentirse constreñidos a declarar que reciben drogas retales⁸.

Entre los estudios seleccionados, se puede decir que el estudio desarrollado por Qureshi y cols.⁹, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, contiene factores que pueden conducir a un sesgo: grupos diferentes, observadores diferentes, en diferentes momentos y periodo de tiempo diferente.

La cantidad de artículos seleccionados demuestra la falta de los estudios con niños que evalúen la efectividad y la seguridad de los medicamentos. La mayoría de los ensayos clínicos son realizados en adultos, sin embargo, la extrapolación de estos datos para el universo de los

niños no se puede considerar ética ni científica. Los estudios en poblaciones adultas no deben ser adaptados, ya que difieren en cuanto a la patología, la farmacocinética se altera de acuerdo con la edad y peso del niño, etc.¹⁶.

Conclusiones

La respuesta de los medicamentos utilizados en la práctica en pediatría clínica, debe ser analizada con estudios bien diseñados y dirigidos a este público, sin embargo, siempre hay que tener en cuenta que la seguridad de los pacientes es de gran importancia.

El lorazepam i.v., el diazepam i.v. y rectal, y el midazolam bucal son efectivos. Cuando hay acceso venoso, la utilización del lorazepam i.v. es ventajosa debido a su seguridad. En los demás pacientes que no tienen acceso disponible, el midazolam bucal es una alternativa eficaz, con fácil administración y con mayor aceptación social en relación al midazolam rectal.

Bibliografía

1. Garzón E. Estado de mal epilético. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008; 14(Suppl2):7-11.
2. Casella EB, Mângia CMF. Abordagem da crise convulsiva aguda e estado de mal epilético em crianças. *Jornal de Pediatria*. Vol. 75, Supl.2, 1999. 197-206.
3. Sadarangani M. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children: a cohort study. *Lancet Neurol* 2008;7:145–150.
4. Junior AL, Faria AC, Bugallo MJC, Santos MLSF. Estado de Mal Epilético em Pediatria: definição, classificação e tratamento medicamentoso. *Jornal Paranaense de Pediatria*, vol. 2, n. 2, p.30-33,2001.
5. Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-9.
6. Assêncio-Ferreira VJ, Katayama DM, Levêvre AB. Tratamento do estado do mal epilético na criança. *Pediat (São Paulo)* 3:9-15,1981.

7. Valencia I, Legido A. Papel de la monoterapia con nuevos fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia infantil. *Medicina (Buenos Aires)* 2009;69(1/1): 101-108.
8. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999 Feb 20;353(9153):623-626.
9. Qureshi A, Wassmer E, Davies P, Berry K, Whitehouse WP. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children. *Seizure*. 2002 Abr;11(3):141-144.
10. Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 Mar;14(2):162-168.
11. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008 Ago;7(8):696-703.
12. Apleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children [Internet]. In: The Cochrane Collaboration, Appleton R, organizadores. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [citado 2011 Feb 19]. Available from: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001905.html>.
13. WHO Essential Medicines List and WHO Model Formulary [Internet]. [citado 2011 Feb 21]; Available from: http://www.who.int/selection_medicines/list/en/.
14. Cock H, Schapira A. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJM*. 2002 Abr 1;95(4):225-231.
15. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ*. 2005;331(7518):673-677.
16. Vale MCJP. Ensaio clínico em populações vulneráveis. Documentos para reflexão da Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Available from: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_REFLEXAO/Microsoft%20Word%20-%20ENSAIOS%20CL%20NICOS%20COM%20POPULA%C7%D5ES%20VULNER%C1.pdf.

El rol del profesional farmacéutico en la oncología y la prevención del cáncer de ovario. Revisión sistemática de la literatura científica

Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:85-102

LÓPEZ ÁLVAREZ R¹, SILVA CASTRO MM²

1 Master en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Licenciado en Farmacia. Universidad de Sao Paulo. Brasil

2 Doctora en Farmacia por la Universidad de Granada. Master en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Química Farmacéutica. Universidad Nacional de Colombia

Resumen

Por ser el cáncer de ovario una patología casi silenciosa, la detección precoz de esta enfermedad es un reto y una necesidad para un buen pronóstico del paciente, además implica, una posibilidad de curación o más años de vida con calidad. Durante los años recientes, las funciones del farmacéutico se han expandido rápidamente y también las funciones del farmacéutico dentro del área oncológica.

Métodos: Se utilizaron fuentes de datos como: Medline, Embase-Drug and Pharmacology, Índice Médico Español, Lilac, Proquest, Tripdatabase. Se incluyeron: meta-análisis, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, series de casos y revisiones de la literatura.

Resultados: Con respecto al tema del rol del profesional farmacéutico, se incluyeron 9 trabajos de los cuales solamente 2 describen el rol del farmacéutico en el cáncer de ovario y 3 trabajos describen el rol del farmacéutico en el cáncer a nivel general. Con respecto al tema de la detección precoz, se incluyeron 26 trabajos de los cuales 19 describen y analizan métodos de detección en el cáncer de ovario, 1 artículo explora si la educación sanitaria favorece a la detección precoz del cáncer de ovario, 5 artículos evalúan la reducción del riesgo del cáncer de ovario y 1 artículo evalúa los costes, adherencia por parte del paciente y morbilidad en un hipotético programa de detección del cáncer de ovario.

Conclusiones: Como actividades que pueden y deben ser desarrolladas por los farmacéuticos en el ámbito de la oncología en general podemos destacar: seguimiento farmacoterapéutico, mejoría de la adherencia a los tratamientos farmacológicos, ser una fuente de información para el paciente sobre la enfermedad, medicamentos y esquemas terapéuticos, optimizar los esquemas terapéuticos, participar en los procesos del control de náusea y dolor, la detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos. Los métodos actuales para la detección del cáncer de ovario no demuestran ser efectivos en la prevención y detección precoz del cáncer de ovario. Programas de prevención no deberían ser puestos en marcha hasta que se tengan los resultados de los 2 grandes ensayos clínicos controlados (Randomized Controlled trials – RCT) sobre el tema, que darán informaciones sobre potenciales beneficios, maleficios, costo-efectividad, efectos adversos de las pruebas diagnósticas.

Palabras clave: Esperanza de vida, prevención, posmenopausia, programa de detección precoz, oncología, cáncer de ovario, CA125, TVS, detección marcadores tumorales, atención farmacéutica, educación sanitaria, prevención, farmacéuticos, papel de apoyo de atención farmacéutica.

Correspondencia:

Martha Milena Silva Castro

Correo electrónico: mmsilvacastro@sfnhospital.com

The professional role of pharmacists in oncology and ovarian cancer prevention. Systematic review of the literature

Summary

As the ovarian cancer is almost a silent disease, early screening is a challenge and a necessity for a good patient prognosis, and also implies a chance of curing the disease or more years of quality life. In recent years, the pharmacist role has expanded rapidly as well as the pharmacist functions in the oncology field.

Methods: Data sources included: Medline, Embase-Drug and Pharmacology, Medical Spanish Index, Lilac, Proquest, Tripdatabase. Selection Criteria. We included: meta-analysis, controlled clinical trials (randomized controlled trials - RCT), cohort studies, case series and literature reviews.

Results: With regard to the matter of the role of the professional pharmacist, were included 9 works, only 2 of which describe the pharmacist role in ovarian cancer and 3 works describe the pharmacist role in cancer at a general level. On the issue of early screening, 26 works were included, 19 of which describe and analyze methods of ovarian cancer screening, 1 article investigate whether health education can help the early ovarian cancer screening, 5 articles evaluate the reduction of the ovarian cancer risk and 1 article evaluates the costs, patient's adherence and morbidity in a hypothetical screening program for ovarian cancer.

Conclusions: As activities that can and should be developed by pharmacists in the oncology field, in general, we can highlight: drugtherapeutic follow-up, adherence improvement to drug treatments, being an information source for patients on the disease, medicines and drugtherapy, optimizing the drugtherapy, participating in the processes of nausea and pain control, detecting and resolving the drugs related problems. The current methods for ovarian cancer screening did not prove effective in the disease prevention and early detection. Prevention programs should not be implemented until they have the results of the two large controlled clinical trials (randomized controlled trials - RCT) on the topic, which will provide details about potential benefits, disadvantages, cost-effectiveness, adverse effects on diagnostic tests.

Key Words: Life expectancy, prevention, postmenopause, screening program, oncology, ovarian cancer, CA-125, TVS, tumor markers screening, pharmaceutical care, health education, prevention, pharmacist, supportive care, pharmacists role.

Introducción

Detección precoz del cáncer de ovario

El cáncer de ovario es el séptimo cáncer más común entre mujeres y el cuarto en relación a la mortalidad, siendo la más letal de todas las patologías ginecológicas. La American Cancer Society estima que en el año de 2005, solamente en Estados Unidos unas 22.000 mujeres desarrollarán cáncer de ovario con unas perspectivas de 16.210 defunciones¹. En el Reino Unido en el año del 2002 hubo un registro de 6.880 nuevos

casos con 4.690 defunciones². En España en el año del 2002 hubo un registro de 2.700 nuevos casos con 1.877 defunciones³.

Como en todos los tipos de cáncer, la detección precoz tiene un papel importante en una posible curación del paciente y también en el tiempo restante de vida y por supuesto en su calidad de vida. Tumores en estadios iniciales tienen un mejor pronóstico y un mejor abordaje terapéutico que aquellos que se encuentran en los últimos estadios o aquellos que han hecho metástasis⁴⁻⁶.

En el caso del cáncer de ovario, en 75% de los casos, el tumor ya está diseminado en metástasis distantes (estadio III o IV) siendo que solamente 35% de estas pacientes sobrevivirán 5 años. Más de 90% de las pacientes diagnosticadas en el estadio I, sobrevivirán 5 años^{4,6}.

Por estas razones aumenta cada año el interés por buscar un método de detección precoz del cáncer de ovario que sea fiable y que tenga como estrategia final la curación o el prolongamiento de la vida de la paciente con calidad.

Por ser el cáncer de ovario una patología con una baja incidencia (un promedio de 13,8 casos/100.000) con sintomatología inespecífica y que se puede confundir con otras patologías, es imperativo que después de un resultado positivo para el cáncer de ovario^{7,8}, el protocolo sea la aplicación de técnicas invasivas (laparotomía o laparoscopia – que presentan riesgos específicos), esto nos lleva a pensar que un método de detección precoz debe ser fiable, sensitivo, específico, aceptable por parte de las pacientes, que no traiga complicaciones y además con un coste asequible.

Con un método que atienda las condiciones específicas del cáncer de ovario, cabe la pregunta si este método podría ser utilizado en gran escala, o sea en programas de detección para la población en general.

Además de estas consideraciones, no se puede olvidar que existen pacientes con mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad. Existe un mayor riesgo en mujeres con historial familiar de esta enfermedad (1 pariente de primero o segundo grado), con mutaciones en genes específicos BRCA1 y BRCA2, en mujeres posmenopáusicas, o en mujeres que nunca tuvieron hijos. El historial familiar de cáncer de ovario es uno de los más fuertes factores de riesgo en el desarrollo de esta patología¹⁰⁻¹².

Papel del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

Durante los años recientes, las funciones del farmacéutico se han expandido desde actividades como dispensar prescripciones y medicamentos OTC, hasta la participación del farmacéutico con otros profesionales de salud en tareas más amplias. Tanto en el ámbito hospitalario como en el ámbito comunitario el farmacéutico puede jugar un papel importante, por

ser un profesional sanitario que en muchas ocasiones está muy cerca de los pacientes^{14,15}.

Cuando se trabaja con pacientes oncológicos, estos buscan en el farmacéutico una unión de 2 factores principales: farmacología y sencillez. Esto requiere una habilidad extra por parte de los profesionales, que se desarrolla en el día a día. La medicación es posiblemente el único aspecto que los pacientes oncológicos tienen algún control. Todo lo demás, cuestiones financieras, expectativa de vida, cambios corpóreos, son completamente desconocidos. Por eso los enfermos oncológicos buscan en el farmacéutico respuestas a respecto del régimen farmacoterapéutico, cómo tomarlos, efectos adversos, etc. El farmacéutico se puede transformar en un amigo del paciente, haciendo un buen puente entre el enfermo y el médico. Cada ciclo de tratamiento es distinto, por lo tanto, nuevas preguntas serán formuladas por los pacientes, con nuevas reacciones y cambios emocionales. Muchas veces los enfermos buscan en los farmacéuticos una voz amiga, una palabra optimista. El papel activo del farmacéutico en el tratamiento es muy importante para la correcta ejecución de la estrategia planeada. Si los enfermos no entienden de una forma correcta la manera como deben tomar sus medicamentos, el proceso en general del tratamiento puede ser drásticamente impactado. Los farmacéuticos deben informar a los pacientes sobre las reacciones adversas e incentivar que los enfermos reporten todos los problemas que puedan sufrir durante el tratamiento farmacológico y con esto evitar la no adherencia. Los farmacéuticos también pueden y deben informar y enseñar a los cuidadores de los enfermos sobre los medicamentos y su mejor utilización. Por lo tanto además de las labores técnicas y científicas, los farmacéuticos deben desarrollar actividades con los enfermos que demuestren: un conocimiento de la enfermedad, expresar preocupación hacia al enfermo, ser generoso, providenciar esperanza, providenciar informaciones y sanar dudas y preocupaciones, tratar al enfermo como si él no tuviera cáncer¹⁹⁻²¹.

Justificación

Por ser el cáncer de ovario una patología letal y de mejor pronóstico en estadio inicial, el propósito principal es resumir la evidencia científica actual sobre prevención y pruebas diagnósticas del cáncer de ovario y también el papel del profesional farmacéutico frente a esta enfermedad.

Por presentar un silencio documental en una búsqueda preliminar, esta revisión presenta 2 temas (detección precoz y rol del farmacéutico) y que lo que se pretende es que a partir de los resultados de las "2 búsquedas" se llegue a un conjunto de recomendaciones donde se formulen el rol y las actividades del farmacéutico en el cáncer de ovario específicamente o en la oncología en general. Saber si existen actualmente métodos de prevención y detección fiables, y cuales son las posibles conexiones de estos métodos con un profesional farmacéutico sea comunitario o sea hospitalario. Saber cual la relación existente entre ambos y cual es la aportación del profesional farmacéutico en esta área de la salud.

En cuanto a la detección precoz del cáncer de ovario, se pretende examinar las siguientes hipótesis principales:

- La existencia de un test sensitivo y específico para la detección precoz en pacientes asintomáticas.
- Efectos adversos de dicho test en casos de falso positivo.
- Reportar el desarrollo de nuevas tecnologías.
- Reportar el costo beneficio de programas de detección en la población en general o en grupos específicos.

En cuanto al papel del profesional farmacéutico, se pretende establecer las actividades que pueden ser desarrolladas por el profesional farmacéutico con los pacientes oncológicos, en especial con los de cáncer de ovario, visando una mejoría en el estado final de salud del paciente.

Objetivos

Para el tema de la detección precoz del cáncer de ovario

- Examinar la evidencia científica que permita establecer si existe un test o un conjunto de tests (sensitivos y específicos) que puedan ser utilizados de una manera fiable en la detección precoz del cáncer de ovario.
- Valorar los programas de prevención existentes en cuanto a que puedan ser asequibles para la población en general o a un grupo específico de pacientes y a que conduzcan a un aumento de la expectativa de vida de los mismos.

Para el tema del rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

- Formular el rol del profesional farmacéutico con los pacientes oncológicos, especialmente en los pacientes con cáncer de ovario.
- Formular las actividades en las que el profesional farmacéutico puede involucrarse de una manera directa, sea en ámbito hospitalario o sea en ámbito comunitario.

Método

a) Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión

a)1- Tipos de estudios

a)1.1- Para el tema de la detección precoz del cáncer de ovario

Se incluyeron: Estudios de meta-análisis, ensayos clínicos controlados (Randomized Controlled trials – RCT), estudios de cohortes, series de casos y revisiones de la literatura que evaluaban:

- Una prueba diagnóstica o una combinación de pruebas en pacientes para el cáncer de ovario.
- Programas relacionados con la prevención del cáncer en especial el cáncer de ovario.

a)1.2- Para el tema del rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

Se incluyeron: Estudios de meta-análisis, Ensayos clínicos controlados (Randomized Controlled trials – RCT), Estudios de cohortes, Series de casos y Revisiones de la literatura que:

- Integren la participación del profesional farmacéutico.
- Describan las actividades farmacéuticas en el área oncológica.

a)2- Tipos de participantes

a)2.1- Para el tema de la detección precoz del cáncer de ovario

- Pacientes pre o posmenopáusicas asintomáticas.
- Pacientes pre o posmenopáusicas con recidivas.

a)2.2- Para el tema del rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

- Farmacéuticos hospitalarios o comentarios.

a)3- Tipos de Intervención

a)3.1- Para el tema de la detección precoz del cáncer de ovario

- Intervenciones destinadas a una detección precoz del cáncer de ovario.

a)3.2- Para el tema del rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

- Intervenciones de profesionales farmacéuticos en el área oncológica en especial con el cáncer de ovario.

a)4- Tipos de medidas de resultado

a)4.1- Para el tema de la detección precoz del cáncer de ovario

- Efectividad de los tests en la detección precoz del cáncer de ovario.

- La efectividad de un programa de prevención.

a)4.2- Para el tema del rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

- Las intervenciones posibles del profesional farmacéutico en el ámbito oncológico en especial del cáncer de ovario.

b) Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

b)1.1- Para el tema de la detección precoz del cáncer de ovario

Se realizó una búsqueda de los artículos relacionados con la detección precoz en el cáncer de ovario, tests efectivos y programas de prevención publicados entre enero de 1990 y julio de 2005. Se utilizaron diferentes fuentes de datos y estrategias de búsqueda tal como se expone en la Tabla 1.

b)1.2- Para el tema del rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

Se realizó una búsqueda de los artículos relacionados con el rol del farmacéutico en el ámbito oncológico en especial el cáncer de ovario publicado entre Enero de 1990 y Julio de 2005. Se utilizaron diferentes fuentes de datos y estrategias de búsqueda tal como se expone en la Tabla 2.

TABLA 1
Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

	Medline Embase-Drug and Pharmacology Índice Médico Español Lilac Proquest Tripdatabase																				
	<table border="1"> <tr><td rowspan="7">Descriptores</td><td>• Ovarian neoplasms</td></tr> <tr><td>• Early diagnosis</td></tr> <tr><td>• Mass screening</td></tr> <tr><td>• Risk factors</td></tr> <tr><td>• Randomized Controlled Trials</td></tr> <tr><td>• Cáncer</td></tr> <tr><td>• Gynecologic disease</td></tr> <tr><td>• Diagnostic technique</td></tr> </table>	Descriptores	• Ovarian neoplasms	• Early diagnosis	• Mass screening	• Risk factors	• Randomized Controlled Trials	• Cáncer	• Gynecologic disease	• Diagnostic technique											
Descriptores	• Ovarian neoplasms																				
	• Early diagnosis																				
	• Mass screening																				
	• Risk factors																				
	• Randomized Controlled Trials																				
	• Cáncer																				
	• Gynecologic disease																				
• Diagnostic technique																					
Bases de datos consultadas	<table border="1"> <tr><td rowspan="14">Palabras clave</td><td>• Quality of life</td></tr> <tr><td>• Life expectancy</td></tr> <tr><td>• Prevention</td></tr> <tr><td>• Postmenopause</td></tr> <tr><td>• Premeno-pause</td></tr> <tr><td>• Screening programme</td></tr> <tr><td>• Oncology</td></tr> <tr><td>• Mortality</td></tr> <tr><td>• Ovarian cancer</td></tr> <tr><td>• Ovarian adenocarcinomas</td></tr> <tr><td>• Ca125</td></tr> <tr><td>• TVS</td></tr> <tr><td>• Tumour Markers Screening</td></tr> <tr><td>• Rates</td></tr> <tr><td>• Age</td></tr> <tr><td>• Food</td></tr> <tr><td>• Hospital</td></tr> <tr><td>• Ovariectomy</td></tr> <tr><td>• Disease management</td></tr> </table>	Palabras clave	• Quality of life	• Life expectancy	• Prevention	• Postmenopause	• Premeno-pause	• Screening programme	• Oncology	• Mortality	• Ovarian cancer	• Ovarian adenocarcinomas	• Ca125	• TVS	• Tumour Markers Screening	• Rates	• Age	• Food	• Hospital	• Ovariectomy	• Disease management
	Palabras clave		• Quality of life																		
• Life expectancy																					
• Prevention																					
• Postmenopause																					
• Premeno-pause																					
• Screening programme																					
• Oncology																					
• Mortality																					
• Ovarian cancer																					
• Ovarian adenocarcinomas																					
• Ca125																					
• TVS																					
• Tumour Markers Screening																					
• Rates																					
• Age																					
• Food																					
• Hospital																					
• Ovariectomy																					
• Disease management																					
Revistas y bases de datos secundarias que fueran consultadas independiente de las bases de datos	The Annals of Pharmacotherapy Journal of American Medical Association British Medical Journal The New England Journal of Medicine Medscape																				

c) *Método de la revisión*

La información se extrajo de forma independiente por dos personas, siendo que cada artículo con texto completo fue analizado de acuerdo con los criterios de la revisión. En el análisis se estudiaron los siguientes aspectos.

- Procedencia de los estudios
- Objetivos y tipos de pacientes
- Diseño empleado
- Definición de la intervención
- Medidas de resultados utilizadas
- Resultados obtenidos
- Limitaciones

Resultados

1- *Para el tema de la detección precoz y prevención del cáncer de ovario*

Para este tema un total de 29 estudios fueron identificados e incluidos. Se encontraron también dos grandes RCT en desarrollo que tratan del tema, pero con resultados todavía no publicados. Del total de los estudios incluidos, 21 valoran la aplicabilidad de métodos de detección tales como: marcador tumoral Ca125, Ultrasonografía (Us), Ultrasonografía Transvaginal (Tvs), Método Doppler en color o una combinación de estos métodos. Los estudios que utilizan el mismo método de detección, no siempre utilizan los mismos criterios para un resultado positivo.

Los estudios demuestran una considerable heterogeneidad en relación a la población y los métodos utilizados. Por ser el cáncer de ovario una patología con baja prevalencia, los tests deberían tener una alta sensibilidad (que es la proporción de pacientes con cáncer de ovario y que son correctamente diagnosticadas) y también una alta especificidad (que es la proporción de pacientes sin el cáncer de ovario y que tienen un resultado negativo). La falta de seguimiento por un período mayor de tiempo en los estudios, limita los resultados en relación a la sensibilidad. En relación al estadio del cáncer en los estudios de detección en la población, se verifica que en los estudios donde se utilizaron como métodos el marcador tumoral Ca125 y después ultrasonografía, no más del 50% fueron diagnosticados en estadio I; y utilizándose ultrasonografía y después el marcador tumoral Ca125, no más del 60% fueron diagnosticados en estadio I. De

los estudios incluidos, ninguno presenta un método con suficiente sensibilidad y especificidad para el cáncer de ovario. Jacobs (2002), Modugno (2001), R Bell (1998), Steven Skates (1999), Nina Einhorn (2000), evalúan los métodos aceptados actualmente (marcador tumoral Ca125 y ultrasonografía), pero los resultados son heterogéneos, describen la baja prevalencia de la enfermedad y la necesidad de un test con alta sensibilidad y especificidad, siendo necesario esperar los resultados de los dos grandes ensayos clínicos controlados (Randomized Controlled trials – RCT) en desarrollo sobre el tema para concretamente saber sobre la utilidad de estos métodos (si se pueden utilizar en programas de prevención) y su impacto en la mortalidad. Urban (1997) compara la combinación de los métodos entre ellos mismos (Ultrasonografía+marcador tumoral Ca125, marcador tumoral Ca125+ Ultrasonografía) y describe que una ultrasonografía anual en pacientes con elevada concentración del marcador tumoral Ca125 plasmático es más eficaz que ultrasonografía en pacientes no elegidas. Jacobs y Skates (1996) demuestran que existe una relación entre el riesgo de cáncer de ovario y la elevación del marcador tumoral Ca125.

Fung (2003), Vasen (2004), Marylyn (1993), Karen J (1994), evalúan y discuten sobre la utilización de los métodos (Ultrasonografía y marcador tumoral Ca125) en programas de prevención del cáncer de ovario. Ningún estudio encuentra suficiente evidencia para introducir estos métodos en un programa de prevención del cáncer de ovario en pacientes en general o con historial familiar de cáncer de ovario. Drescher (2004), discute la periodicidad y la adherencia de las pacientes en un programa de prevención. El estudio evidencia que un programa semianual parece ser muy intensivo y la adherencia decae rápidamente.

Gil Mor (2005) describe un nuevo test sanguíneo para la detección precoz. (Análisis de 4 proteínas: leptina, prolactina, osteopontina, factor de crecimiento insulínico II). El estudio reporta una sensibilidad de 95%, una especificidad de 95%, o sea una considerable mejoría sobre los índices actuales. Breedlove (2005) describe otro método (test ovachek) basado en la tecnología proteómica, reportando una sensibilidad de 100%, especificidad de 94%.

Peter Lee (2003) estudia si la educación sanitaria sobre los síntomas del cáncer de ovario ayuda en la detección precoz y los resultados evidencian que no existe una ganancia con la educación sanitaria.

Baruchi (2001), Steven Narod (1998), investigan las posibilidades en la reducción del riesgo del cáncer de ovario. Las evidencian apuntan que la utilización de anti-conceptivos y el embarazo pueden disminuir el riesgo del cáncer de ovario. Noah Kauff (2002), Rosen B (2003), investigan la utilidad de la técnica de ooforectomía como método de prevención en pacientes posmenopáusicas. La evidencia es de una disminución del riesgo en este grupo de pacientes. Leo Schouten (2002) indica la existencia de una relación entre el cáncer de ovario y el índice de masa corporal.

2- Para el tema de rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

La mayoría de los estudios (7) evalúan y describen intervenciones de los farmacéuticos en pacientes oncológicos en general y (2) artículos describen el profesional farmacéutico y el cáncer de ovario.

En los estudios relacionados se observa una homogeneidad en el aspecto de las atribuciones del profesional farmacéutico frente al cáncer. Bonomi (1999) describe que el control del dolor en el cáncer es todavía una barrera existente y los profesionales farmacéuticos tienen un campo a ser explorado. Needham (2002) valora las intervenciones (seguimiento farmacoterapéutico y estudio de la terapia farmacológica propuesta) hechas por farmacéuticos comunitarios, siendo que 81% de todas las intervenciones propuestas agregaran resultados positivos y mejorías al paciente. Dramitasaris (1995) evalúa la posible reducción de costos en terapias antieméticas donde haya una monitorización e inter-

TABLA 2
Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Bases de datos consultadas	Medline Embase-Drug and Pharmacology Índice Médico Español Lilac Proquest Ripdatabase						
	<table border="1"> <tr> <td rowspan="6">Descriptores</td> <td>• Ovarian cancer</td> </tr> <tr> <td>• Risk factors</td> </tr> <tr> <td>• Randomized Controlled Trials</td> </tr> <tr> <td>• Cáncer</td> </tr> <tr> <td>• Pharmaceutical Services</td> </tr> <tr> <td>• Pharmacist</td> </tr> </table>	Descriptores	• Ovarian cancer	• Risk factors	• Randomized Controlled Trials	• Cáncer	• Pharmaceutical Services
Descriptores	• Ovarian cancer						
	• Risk factors						
	• Randomized Controlled Trials						
	• Cáncer						
	• Pharmaceutical Services						
	• Pharmacist						
Palabras clave	• Pharmaceutical care						
	• Quality of life						
	• Health education						
	• Prevention						
	• Oncology						
	• Pharmacist						
	• Ovarian cancer						
	• Health promotion						
	• Supportive care						
	• Multidisciplinary approach						
	• Disease management						
• Pharmacists role							
Revistas y bases de datos secundarias que fueran consultadas independiente de las bases de datos	American Journal of Health System Pharmacy The Annals of Pharmacotherapy Journal of American Medical Association British Medical Journal Pharmacy World & Science The New England Journal of Medicine Uspharmacist Journal Medscape						

vención por parte de los farmacéuticos hospitalarios. No hubo diferencias en relación al control de náuseas entre el grupo de intervención y el grupo control, pero hubo una economía de 1.057 dólares en el grupo de intervención, por lo tanto las intervenciones ayudaron a controlar gastos innecesarios con la farmacoterapia en el ámbito del hospital. Suzanne (2003), Liekwieg (2004), Timberlake (2002), analizan las contribuciones y el papel del farmacéutico en el cáncer. Las acti-

TABLA 3

Autor Año País	Objetivos Tipos de Pacientes	Diseño	Descripción del Programa	Medida de Resultados	Resultados
Dorum A Kristensen GB Noruega 1995	Detección precoz del cáncer de ovario. Mujeres con historia familiar de la enfermedad	Estudio pros- pectivo. 180 mujeres	Identificar y examinar mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario y evaluar los méto- dos actuales de detección	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca 125. Ultrasonografía transvaginal	La combinación de los 2 métodos parece ser útil en la detección precoz del cáncer de ovario en mujeres con historia familiar de la enfer- medad
Jacobs IJ Menon U Reino Unido 2002	Desafíos en la detec- ción precoz del cáncer de ovario. Pacientes en general	Revisión sistemática	Revisar si los métodos actuales son eficaces	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca 125. Ultrasonografía transvaginal	Esta combinación evidencia un aumento en la expectativa de vida, pero no hay eviden- cias del impacto en la mortali- dad. Es necesario esperar los resultados de un gran ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) que está en desarrollo. Y también otro ensayo con un archivo de muestras soroló- gico y celular de varios tipos de cáncer de ovario. Técnica proteómica
Taylor KJ Schwartz PE EE.UU. 2001	Detección del cáncer de ovario. Pacientes de alto riesgo	Estudio pros- pectivo. 252 mujeres alto riesgo	Exámenes cada 6 meses en 1 año, después anual	Métodos de detección: Ultrasonografía. Marcador tumoral Ca125. Color Doppler	Los métodos descritos pueden hacerse parte en un programa de detección
Rosen B Kwon J Chambers A Gagliardi A Canadá 2003	Opciones para el gerenciamento de pacientes con predis- posición al cáncer de ovario. Pacientes con riesgo	Revisión siste- mática	La búsqueda de opciones para las pacientes con predisposición genética al cáncer de ovario	Expectativa de vida, beneficios de una cirugía profiláctica (oof- rectomía)	La cirugía profiláctica (oof- rectomía) puede proteger contra el desarrollo del cáncer de ovario
Menon U Jacobs IJ Reino Unido 2001	Detección precoz del cáncer de ovario. Pacientes en general	Caso reporte	El interés en la detección precoz del cáncer de ovario con un programa para la población en general	Adherencia costos morbilidad	Recientes resultados avalan posible impacto en la morbilidad. Es necesario esperar los 2 grandes ensa- yos clínicos controlados (Randomized Controlled trials – RCT) en desarrollo en EUA y United Kingdom para saber definitivamente el impacto de la detección precoz del cáncer de ovario en la mortalidad
Drescher CW Nelson J Andersen MR EE.UU. 2004	La adherencia de las pacientes a un programa semianual de prevención del cáncer de ovario. Pacientes con riesgo	Ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT). 298 mujeres con riesgo de cáncer de ovario. 18 meses	Medir la adheren- cia de las pacien- tes en un programa semianual de prevención del cáncer de ovario	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca 125 TVS	A pesar del seguimiento a las pacientes, la adherencia a un programa semianual decae rápidamente. Un programa semianual parece ser muy intensivo
Modugno F EE.UU. 2001	La funcionalidad de la prevención del cáncer de ovario. Pacientes en general	Revisión siste- mática	Discusión del actual status en la prevención del cáncer de ovario con las técnicas actuales	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca125. Transvaginal. Ultrasonografía	Mejores métodos, más sensi- tivos y con mayor especifici- dad deben ser desarrollados, principalmente para las pacientes con historia fami- liar del cáncer de ovario

(continuación)

Autor Año País	Objetivos Tipos de Pacientes	Diseño	Descripción del Programa	Medida de Resultados	Resultados
Hensley ML Robson ME Hurley K EE.UU. 2003	La ansiedad y calidad de vida en pacientes pré y pós menopáusicas que están en un programa de detección de cáncer de ovario	Estudio prospectivo con 147 mujeres. 78 premenopáusicas, 69 posmenopáusicas entre 4 a 6 semanas	Medir la ansiedad por un resultado falso positivo	Métodos de detección: Ultrasonografía transvaginal. Marcador tumoral Ca 125	Las mujeres premenopáusicas tienen más ansiedad y mayor probabilidad de resultados falsos positivos que las mujeres posmenopáusicas
Parkes CA Smith D Reino Unido 2003	Validez de un ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) de prevención del cáncer de ovario. Pacientes en general	Ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) 8.678 pacientes entre 1989 y 1993	Determinar si es apropiado un programa de detección del cáncer de ovario	Métodos de detección: Ultrasonografía transvaginal. Prueba de imagen Doppler	La utilización de ultrasonografía transvaginal y Doppler en la prevención es aceptable. Pero el resultado de los 2 grandes ensayos clínicos controlados (Randomized Controlled trials – RCT) en desarrollo son necesarios para saber el impacto en la mortalidad
Fung MF Bryson P Chambers A Canadá 2003	Evaluar la detección precoz del cáncer de ovario en pacientes asintomáticas y posmenopáusicas	Revisión sistemática	Revisión que evalúa la utilidad de la prevención del cáncer de ovario	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca 125. Ultrasonografía	No existe suficiente evidencia para introducir un programa de prevención del cáncer de ovario en pacientes asintomáticas en la población en general
Vasen HF Tsfay E Boonstra H Holanda 2004	Detección precoz del cáncer de ovario en familias con mutaciones en los genes BRCA	Estudio prospectivo 202 pacientes 33 meses	Evaluar los resultados de la vigilancia a través de exámenes periódicos	Métodos de detección: Anual marcador tumoral Ca 125. Ultrasonografía	Vigilancia para el cáncer de ovario no fue efectiva
Mor G Ward P Ward D EE.UU. 2005	Caracterización de un nuevo test sanguíneo para la detección precoz del cáncer de ovario. Pacientes en general	Estudio de Cohorte. 18 mujeres sanas 28 recién diagnosticadas. 40 con recidivas	Descripción de un nuevo método a través del análisis de sangre para detectar el cáncer de ovario precozmente	4 proteínas analizadas: -leptina -prolactina -osteopontina -factor de crecimiento insulínico II	Sensibilidad de 95% PPV 95% Especificidad de 95% NPV de 94% Una mejoría considerable sobre las tecnologías actuales
Breedlove G Busenhardt C EE.UU. 2005	Detección del cáncer de ovario Pacientes en general	Caso reporte	Descripción de las limitaciones actuales y de un nuevo método	Test ovacheck. Test basado en la tecnología proteómica	Test todavía no aprobado por el FDA (Agencia reguladora Norte Americana). Existen dudas sobre la especificidad y la sensibilidad en este test
Dorum A Heimdal K Noruega 1999	Detección del cáncer de ovario en pacientes con historial familiar de cáncer de ovario. Pacientes con historia familiar de cáncer de ovario	Estudio prospectivo con 845 mujeres	Saber la importancia de la detección precoz en grupos de alto riesgo	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca 125. Ultrasonografía transvaginal	Deben hacerse exámenes ginecológicos para pacientes mayores de 35 años y con historial de cáncer de ovario. Discusión de cirugía profiláctica ooforectomía después de 45 años

(continuación)

Autor Año País	Objetivos Tipos de Pacientes	Diseño	Descripción del Programa	Medida de Resultados	Resultados
Urban N Drescher C EE.UU. 1997	Identificar el más eficaz protocolo para la detección del cáncer de ovario. Pacientes en general	Revisión de la literatura	Comparar los tests existentes en cuanto la eficacia	Métodos de detección: TVS +Ca125 Ca125 +TVS Ca125 + TVS + examen pélvico	Anual TVS en mujeres con Ca125 elevado es más eficaz, que anual TVS en pacientes no elegidas. Valores máximos de Ca125 = 30u/ml
Bell R Petticrew M Luengo S Reino Unido 1998	Detección del cáncer de ovario. Pacientes en general	Revisión sistemática	Evaluar los tests actuales. Reportar nuevos métodos de detección	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca125. Ultrasonografía. Doppler imagen	Se necesita esperar los resultados de los 2 ensayos clínicos controlados (Randomized Controlled trial-RCT) en desarrollo. La baja prevalencia limita el costo efectividad de un programa de prevención Esperar nuevos tests que podrían ser más específicos y ayudar a la detección precoz
Marylyn M David B Young M EE.UU. 1993	Estimar la efectividad de los tests marcador tumoral Ca125 y Ultrasonografía transvaginal en pacientes asintomáticas. Pacientes en general	Estudio de cohorte	Estimar la efectividad de los tests marcador tumoral Ca125 y Ultrasonografía transvaginal en pacientes asintomáticas	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca125. Ultrasonografía transvaginal. Los días de vida que el grupo bajo el programa de tests ha ganado	Limitada ganancia de días de vida. Un programa con marcador tumoral Ca125 y Ultrasonografía transvaginal, no es una buena política de prevención
Karen J Steven J EE.UU. 1994	Exámenes en pacientes asintomáticas para el cáncer de ovario. Pacientes en general	Revisión de la literatura	Evaluar las evidencias de los exámenes en pacientes asintomáticas	Métodos de detección: Ultrasonografía. Marcador tumoral Ca125, o ambos	Evidencias no suportan programas de exámenes rutinarios. Pacientes con historia de cáncer de ovario familiar deben ser identificadas y derivadas a un especialista
Ian Jacobs I Skates S Menon U Reino Unido 1999	Evaluar los tests marcador tumoral Ca125 y Ultrasonografía. Pacientes en general	Ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) control grupo 10.977 screening grupo 10.958	Evaluar la eficacia de los tests	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca125. Ultrasonografía	Resultados demuestran que los tests justifican un gran ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials-RCT) para evaluar los efectos de los tests en la mortalidad
Jacobs I Skates S Reino Unido 1996	Evaluar el riesgo de cáncer de ovario asociado a una elevación del marcador tumoral Ca125	Estudio de Cohorte 22000 mujeres pós menopáusicas	Medición anual del marcador tumoral Ca125. Mujeres que tenían Ca125 mayores que 30U/ml fueron llamadas para una ultrasonografía	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca125. Ultrasonografía. Si la ultrasonografía presentaba problemas, intervención quirúrgica	El marcador tumoral Ca125 es un índice aceptable para riesgo de cáncer de ovario.

(continuación)

Autor Año País	Objetivos Tipos de Pacientes	Diseño	Descripción del Programa	Medida de Resultados	Resultados
Einhorn N Bast R Knapp R EE.UU. 2000	Estudio del método de detección del cáncer de ovario. Pacientes en general	Ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) 5.550 mujeres sanas	Ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) buscando un método de detección sensitivo y específico	Métodos de detección: Marcador tumoral Ca125. Ultrasonografía	Es necesario gran ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trial–RCT) para determinar si estos tests reducen la mortalidad en el cáncer de ovario
Modan B Hartge P Chetrit A Israel 2001	Efectos del uso de anticonceptivos y del número de hijos en el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutación en el Gene BRCA1 o BRCA2	Estudio de caso control	Determinar si el uso de anticonceptivos y el número de hijos, disminuyen el riesgo del cáncer de ovario	Reducción del riesgo de cáncer de ovario	El riesgo disminuyó con cada hijo, pero no con el incremento de tiempo en la utilización de un anticonceptivo
Narod S Risch H Moslehi R EE.UU. 1998	La utilización de anticonceptivos y el riesgo de cáncer de ovario en pacientes con historia familiar de cáncer de ovario.	Estudio de caso control 207 pacientes	Evaluar si la utilización de anticonceptivos disminuyó el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con historia familiar de la enfermedad y mutación de genes BRCA1 o BRCA2	Reducción del riesgo de cáncer de ovario	La utilización de contraceptivos puede disminuir el riesgo de cáncer de ovario
Kauff N Satagopan J Robson M EE.UU. 2002	Evaluar la reducción del riesgo de cáncer de ovario después de una profiláctica cirugía salpingo ooforectomía	Estudio prospectivo 170 mujeres con mutación en el gen BRCA1 o BRCA2	Evaluar si la técnica de salpingo ooforectomía disminuye el riesgo de cáncer de ovario	Reducción del riesgo de cáncer de ovario	La técnica de salpingo ooforectomía disminuye el riesgo de cáncer de ovario
Schouten L Goldbohm S Holanda 2002	Investigar la relación entre antropometría y riesgo de cáncer de ovario. Pacientes en general	Estudio de cohorte 62.573 pacientes 7,3 años	Investigar si existe una relación entre BMI (índice de masa corporal) y cáncer de ovario	Riesgo de cáncer de ovario	Los resultados indican una relación entre peso y riesgo de cáncer de ovario
Chan Y M Lee P Wong L C China 2003	Explorar si la educación sanitaria sobre los síntomas del cáncer de ovario ayuda en la detección precoz. Pacientes en general	Estudio prospectivo con 80 mujeres	Saber si la educación sanitaria sobre los síntomas ayudaría en la detección precoz del cáncer de ovario	Detección precoz del cáncer de ovario	La educación sanitaria sobre los síntomas parece no ayudar en la detección precoz

vidades descritas que podrían ser desarrolladas por farmacéuticos: seguimiento farmacoterapéutico, disminución de costos, mejoría de la adherencia a los tratamientos farmacológicos, sanar posibles dudas en relación a la farmacoterapia y la enfermedad, además de dispensación y preparación de citostáticos.

Amy Heck (2003) y Shepherd (2000), analizan el cáncer de ovario y las posibles contribuciones del profesional farmacéutico. Amy Heck

(2003) destaca el intento de identificar presentaciones clínicas en pacientes que acuden a la farmacia, la identificación del historial familiar de cáncer de ovario de las pacientes, consejo en los corrientes métodos de detección y disminución del riesgo, soporte en las pacientes bajo tratamiento. Shepherd (2000) destaca el papel informativo del farmacéutico, la optimización de los esquemas farmacoterapéuticos en pacientes con tratamiento, y el control del dolor y náuseas.

Limitaciones

1- Para el tema de la detección precoz y prevención del cáncer de ovario

- Los estudios evidencian poca información sobre el potencial impacto de un programa de detección precoz del cáncer de ovario.
- No todos los estudios indican la totalidad de la información reportada.
- En algunos estudios las intervenciones no son descritas detalladamente.
- En muchos estudios fueron reclutados voluntarios y los métodos de reclutamiento no fueron bien definidos.
- La mayoría de los estudios son de origen norteamericano, o sea no reflejan una condición sociodemográfica global.

2- Para el tema de rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

- La poca cantidad de estudios encontrados sobre el tema.
- No todos los estudios indican la totalidad de la información reportada.
- En algunos estudios las intervenciones no son descritas detalladamente.
- La mayoría de los estudios son de origen norteamericano, o sea no reflejan una condición sociodemográfica global.

Discusión

1- Para el tema de la detección precoz y prevención del cáncer de ovario

Los estudios evidencian una limitada información sobre el potencial impacto de la detección precoz del cáncer de ovario. Para este tema es requerido un grand ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT - uno está en desarrollo en Europa) comparando la mortalidad entre grupos sin prevención y con prevención, y que sea larga suficiente y con un numero de pacientes donde se pueda detectar un substancial numero de casos de cáncer de ovario (debido a una baja prevalencia de esta enfermedad). Este grande ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) también servirá para evaluar los efectos adversos de un programa de prevención y los costes. La evidencia sugiere que la utilización de ultrasonografía y el marcador tumoral Ca125 pueden detectar canceres de ovario en estadio iniciales en aproximadamente

50-75% de las pacientes, con una discreta mejora en el estadio del cáncer encontrado en relación a las pacientes no sometidas a tales pruebas, pero la precisión de estas estimativas son bajas y la importancia clínica en términos del impacto en la mortalidad del cáncer de ovario es desconocida. Un problema en este tema es que después de un resultado no satisfactorio en una prueba de detección para el cáncer de ovario, el siguiente paso es proceder a una intervención quirúrgica exploratoria diagnostica, siendo que los potenciales beneficios de esta intervención son desconocidos y los riesgos incluyen como en toda cirugía una probabilidad de muerte y de complicaciones tal en el aparato digestivo y urinario, infecciones y perdida excesiva de sangre. Por lo tanto un método considerado ideal debería tener un alto índice de sensibilidad y de especificidad. Todos los métodos de detección actuales no presentan estos índices. La definitiva contestación si detección precoz y un programa de prevención mejora los resultados en esta enfermedad vendrá con los resultados de los 2 grandes ensayos clínicos controlados (Randomized Controlled trials – RCT) en desarrollo. En la falta de una evidencia proveniente de un ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) de la utilidad de los métodos de detección, algunos estudios (Parkes CA 1994, Urban N 1997, Schapira 1993) proponen modelos teóricos para analizar el potencial impacto de la detección precoz. Estos modelos teóricos predicen una reducción máxima de 61% en la mortalidad (5 años de sobrevivida en pacientes sometidas a las pruebas, comparándose a pacientes no sometidas a las pruebas) si el 100% de las pacientes sometidas a las pruebas fueran diagnosticadas en estadio I. Estos datos teóricos son difíciles de alcanzar en la práctica. Estos estudios proponen que: habría una reducción de 43% en la mortalidad si 80% de las pacientes fueran diagnosticadas en estadio I, las pruebas podrían ser hechas a cada 3 años y los costos serían parecidos con los costes para combatir el cáncer de mama. Estos resultados son limitados, pues tratan de modelos teóricos y matemáticos, y no pueden reemplazar los resultados de un grande ensayo clínico controlado (Randomized Controlled trials – RCT) sobre el tema. La mayoría de los estudios evalúan las pruebas diagnosticas de Ultrasonografía y marcador tumoral Ca125, Ultrasonografía Transvaginal, doppler color o una combinación

de estas pruebas, pero ninguno demuestra que estas pruebas tengan una sensibilidad y especificidad adecuada para una enfermedad con una baja incidencia y complejidad como el cáncer de ovario. No existen evidencias de un potencial beneficio en un programa de detección del cáncer de ovario para la población en general, más estudios y resultados de los 2 grandes ensayos clínicos controlados (Randomized Controlled trials – RCT) son necesarios para se conocer las potenciales ventajas y desventajas.

2- Para el tema de rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

Durante los años recientes, la función de los farmacéuticos se ha expandido mucho en todos los sectores, sean farmacéuticos hospitalarios, sean farmacéuticos comunitarios. Esa expansión nos hace pensar que se incrementarían los estudios acerca del rol del profesional farmacéutico en la salud y en especial dentro del sector de la oncología. Por el contrario, pues, la literatura acerca del tema sigue siendo escasa y con pocas novedades. La principal pregunta que esta revisión estudia en este tema es saber cual es el rol actual del profesional farmacéutico y cuales son las actividades desarrolladas y cuales pueden incorporarse.

Los estudios de Amy Heck (2003) y Shepherd (2000), describen las posibilidades, las funciones y el papel del farmacéutico en el cáncer de ovario en especial. Actividades como: identificar presentaciones clínicas en pacientes que acuden a la farmacia, la identificación del historial familiar de cáncer de ovario de las pacientes, aconsejando en los corrientes métodos de detección y disminución del riesgo, soporte en las pacientes bajo tratamiento, el papel informativo del farmacéutico, la optimización de los esquemas farmacoterapéuticos en pacientes con tratamiento, y el control del dolor y náuseas, son actividades destacadas como las principales de un profesional farmacéutico frente a esta enfermedad. Es difícil interpretar con exactitud estas sugerencias, porque los resultados finales en los pacientes son difíciles de evaluar.

Dramitazaris(1995) presenta un estudio donde la monitorización e intervención en la farmacoterapia antiemética por parte de los farmacéuticos hospitalarios, reduce los gastos innecesarios con medicamentos. Por lo tanto una de las funciones también de los farmacéuticos sería la optimización de los esquemas terapéuticos sin pérdidas de la efectividad del mismo. Es una función también

descrita en los estudios de Shepherd (2003) y Suzanne Jones (2003). Otros estudios, Needham (2002), Hermansen (2004), Liekweg (2004) se centran en la atención farmacéutica como principal actividad a ser desarrollada por los profesionales farmacéuticos en los pacientes oncológicos. El bajo número de estudios identificados sugiere que hay dudas sobre posibles sesgos de publicación. La mayoría de los estudios son de origen norteamericano, por lo tanto no pueden generalizarse a otros contextos y países. No se ha encontrado ningún estudio que apunte posibles nuevas actividades que podrían ser incorporadas por el profesional farmacéutico en relación a la oncología en general.

Conclusiones

1- Para el tema de la detección precoz y prevención del cáncer de ovario

En la actualidad no existe una prueba o un conjunto de pruebas que sean sensitivas, específicas, con bajo coste, fiables y aceptables por parte de las pacientes para la detección precoz del cáncer de ovario.

No existe la evidencia que un programa de prevención del cáncer de ovario conduzca a un aumento de la expectativa de vida de las pacientes. Es necesario esperar los resultados de los dos grandes ensayos clínicos controlados en desarrollo (Randomized Controlled trials – RCT) para conocer las potenciales ventajas y desventajas de un programa de tal dimensión.

2- Para el tema de rol del profesional farmacéutico con pacientes oncológicos

El rol del profesional farmacéutico con los pacientes con cáncer de ovario es: intentar identificar posibles casos de la enfermedad en pacientes que acuden a la farmacia o hospital y derivarlas al profesional médico, identificar el historial familiar de las pacientes en relación al cáncer de ovario e informar al respecto de la enfermedad, dar consejos sobre los métodos de detección existentes, dar consejos sobre la posible reducción del riesgo.

Las actividades que el profesional farmacéutico puede y debe desarrollar con pacientes oncológicos son: seguimiento farmacoterapéutico, mejoría de la adherencia a los tratamientos farmacológicos, ser una fuente de información para el paciente sobre la enfermedad, medicamentos y

TABLA 4

Autor Año País	Objetivos Tipos de Pacientes	Diseño	Descripción del Programa	Medida de Resultados	Resultados
Bonomi AE Ajax M Halpern M EE.UU. 1999	Describir las dificultades que existen para el control del dolor en el cáncer y el rol del farmacéutico en el control del dolor oncológico. Pacientes en general	Estudio descriptivo	La descripción de la distancia que existe entre el buen y mal gerenciamiento del dolor en el cáncer. Con la participación de farmacéuticos	Mejoría del control del dolor en el cáncer	El correcto control del dolor en el cáncer, permanece como una barrera. Los farmacéuticos se deben involucrar más en el tema
Shepherd JE EE.UU. 2000	Estrategias para la prevención, detección, tratamiento del cáncer de ovario. Pacientes en general	Revisión de la literatura	Revisión de la prevalencia, etiología, factores de riesgo, con enfoque en la profesión farmacéutica	Lo que se puede hacer para mejorar el combate y la prevención del cáncer de ovario	Los farmacéuticos pueden ayudar con información de la enfermedad (educación sanitaria), optimizar esquemas quimioterapéuticos, control del dolor y náuseas y como una fuente de información
Needham DS Wong IC Reino Unido 2002	Evaluar la efectividad de las intervenciones farmacéuticas. Pacientes con cáncer	Descriptivo por 10 meses	Intervenciones farmacéuticas de los farmacéuticos comunitarios en pacientes terminales	Intervenciones benéficas al paciente. -Atención farmacéutica -Vigilancia de la terapia recibida	La gran mayoría de las intervenciones fueron benéficas, mejorando el estado de salud en pacientes terminales
Dramitasis G Warr D Rodziumas A Canadá 1995	Verificar los efectos de la intervención farmacéutica en los costes de la terapia antiemética. Pacientes oncológicos con terapia antiemética	Estudio prospectivo 10 semanas. Farmacéuticos monitorizan las prescripciones comparándolas con los guías prácticas de los hospitales	Los farmacéuticos monitorizan las prescripciones comparándolas con los guías prácticas de los hospitales	Costes no necesarios en la terapia antiemética	La evaluación por parte de los farmacéuticos de la terapia antiemética apunta para una utilización racional, reducción de costes
Hermansen CJ Wiederholt JB EE.UU. 2004	Verificar si la utilización del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con cáncer añade mejoras globales. Pacientes con cáncer	Estudio de cohorte 74 pacientes en quimioterapia	Valorar la importancia de un seguimiento y vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con una terapia de quimioterapia	La utilidad del seguimiento y de la vigilancia de las reacciones adversas en dichos pacientes	El seguimiento y la vigilancia de reacciones adversas es aceptable y útil y pueden ser incorporados por los farmacéuticos en sus labores rutinarias en pacientes con enfermedades crónicas (cáncer)
Liekweg A Westfeld M Alemania 2004	Las contribuciones de un equipo multidisciplinar en el cáncer. Pacientes en general	Revisión de la literatura	Discutir y presentar las atribuciones del profesional farmacéutico en el cáncer	Mejoría de la seguridad y resultados terapéuticos	Pacientes con cáncer tienen una multitud de problemas relacionados con medicamentos. Los farmacéuticos pueden jugar un papel importante en este tema, con una mejoría en la seguridad y efectividad de la farmacoterapia

(continuación)

Autor Año País/	Objetivos Tipos de Pacientes	Diseño	Descripción del Programa	Medida de Resultados	Resultados
Jones S EE.UU. 2003	Prácticas farmacéuticas y el papel del fármaco en el cáncer. Pacientes en general	Revisión de la literatura	Discutir la importancia y el papel del fármaco en la enfermedad del cáncer	Disminución del costo y mejoría de la adherencia y rol del fármaco	Los fármacos juegan un papel importante en la educación sobre la farmacoterapia y en la adherencia de los pacientes con cáncer al tratamiento farmacológico
Timberlake A EE.UU. 2002	Descripción del rol del fármaco en cuidados oncológicos. Pacientes en general	Caso reporte	Describir el rol del fármaco en el cáncer	Descripción de actividades del fármaco en el cáncer	El fármaco debe portarse como un amigo, ayudar en la adhesión de la terapia, facilitar la comunicación, proceder a la dispensación, dar consejos, aclarar dudas y hacer el seguimiento
Heck A Moti S EE.UU. 2003	Descripción del cáncer de ovario y el rol de las farmacias y fármacos en la enfermedad. Pacientes en general	Revisión literaria	Una visión general del rol farmacéutico en el cáncer de ovario	Características del cáncer de ovario y rol del fármaco y de la farmacia	El rol del fármaco es: intentar identificar la presentación clínica del cáncer de ovario. Identificar el historial del cáncer de ovario en las pacientes. Aconsejar sobre los métodos de detección. Soporte en las pacientes diagnosticadas, terapia, control de las náuseas

esquemas terapéuticos, optimizar los esquemas terapéuticos, participar en los procesos del control de náusea y dolor, la detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos y preparación de citostáticos.

Recomendaciones

La pregunta clave es si los actuales métodos de detección del cáncer de ovario resultan ser eficaces y pueden ser utilizados en programas de prevención. Esta pregunta solamente podrá ser respondida después de los resultados de los dos grandes ensayos clínicos controlados (RCT) que

están en desarrollo sobre el tema. Sin estos datos, las conclusiones sobre posibles beneficios, costos, son basadas en modelos teóricos que no reflejan la realidad.

Los métodos actuales para la detección del cáncer de ovario no demuestran ser efectivos en la prevención y detección precoz del cáncer de ovario. Programas de prevención no deberían ser puestos en marcha hasta que se tengan los resultados de los dos grandes ensayos clínicos controlados (RCT) sobre el tema, que darán informaciones sobre potenciales beneficios, maleficios, costo-efectividad, efectos adversos de las pruebas diagnósticas.

Las investigaciones y los resultados sobre nuevos métodos de detección (ej. test Ovachek, teoría proteómica, nuevos marcadores tumorales) no están perfectamente validados y por lo tanto no es posible en el momento afirmar que estos nuevos métodos tengan alguna ventaja sobre los métodos considerados de elección hasta el momento. Es necesario más investigación y evaluación al respecto, pero es un campo abierto para nuevos descubrimientos y nuevas tecnologías.

El cáncer de ovario tiene una baja prevalencia, esto implica que un posible método para detección del cáncer de ovario tiene que tener una alta sensibilidad y especificidad. La baja prevalencia del cáncer de ovario también limita el potencial costo-efectividad de un programa masivo de prevención del cáncer de ovario en la población en general.

El balance de potenciales beneficios, maleficios e costos en un programa de prevención pueden ser más favorables en un pequeño grupo de pacientes que tengan un riesgo mayor de desarrollar en cáncer de ovario o con historial familiar de la enfermedad.

En los últimos años la profesión farmacéutica se ha expandido desde actividades clásicas como dispensación hasta nuevas oportunidades que se están creando dentro del ámbito de la práctica farmacéutica. Farmacéuticos han contribuido mucho en la expansión de la atención farmacéutica y también en la aproximación con otros profesionales de salud. Especialmente en relación a la oncología los farmacéuticos tienen una oportunidad única de trabajar con los pacientes, poniendo en práctica los conocimientos específicos de la profesión y contribuyendo así para la mejoría del estado de salud y calidad de vida del paciente oncológico. Como actividades que pueden y deben ser desarrolladas por los farmacéuticos en el ámbito de la oncología en general podemos destacar: seguimiento farmacoterapéutico, mejoría de la adherencia a los tratamientos farmacológicos, ser una fuente de información para el paciente sobre la enfermedad, medicamentos y esquemas terapéuticos, optimizar los esquemas terapéuticos, participar en los procesos del control de náusea y dolor, la detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos. En relación al cáncer de ovario, por ser una patología de baja prevalencia y con poca

información y por ser detectada en estadios avanzados, algunas actividades que los farmacéuticos podrían desarrollar y practicar a nivel comunitario o hospitalario serían: Intentar identificar posibles casos de la enfermedad en pacientes que acuden a la farmacia y derivarlas al profesional médico, identificar el historial familiar de la pacientes en relación al cáncer de ovario e informar al respecto de la enfermedad, dar consejos sobre los métodos de detección existentes, dar consejos sobre la posible reducción del riesgo a través de medidas activas y para las pacientes con diagnóstico positivo, ofertar los servicios y actividades que pueden ser desarrolladas para un paciente oncológico en general.

Agradecimientos: Se agradece a la profesora Karem Ortega (Universidad de Sao Paulo) por su ayuda en la obtención de los artículos de esta revisión. A la profesora María José Faus por sus observaciones y consideraciones en la revisión sistemática.

Potencial conflicto de interés: Ninguno.

Fuentes de financiación: Recursos propios de los autores.

Bibliografía

1. Cáncer Facts & figures 2005, American Cancer Society (USA).
2. Office for National Statistics. 2002 mortality statistics: cause. England and Wales. London: HMSO 2002.
3. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2002. Instituto de Salud Carlos III.
4. Richardson G, Scully R, Nikrui N, Nelson J. Common epithelial cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1985;312:415-24.
5. Auersperg N, Wong AS, Choi K, et al. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 2001;22:255-288.
6. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
7. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1774-1786.

8. Ovarian Cáncer: screening, treatment and follow-up. NIH consensus statement. Washington DC: National Institutes of Health, 1994:1-30.
9. Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PJ, et al. Ovarian cáncer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: Cáncer: Principles & practice of oncology. 6th edition. DeVita VT, (ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:1597-1605.
10. Elit L. Familial ovarian cáncer. *Can Fam Physician* 2001;47:778-784.
11. Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR, et al. Prospective study of diet and ovarian cáncer. *Am J Epidemiol* 1999;149(1):21-31.
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12
13. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 1996.
14. Bonomi AE, Ajax M, Shikiar R, Halpern M. Cáncer pain management: barriers, trends, and the role of pharmacists. *J Am Pharm Assoc*. 1999 Jul-Aug;39(4):558-66.
15. Shepherd JE. Current strategies for prevention, detection, and treatment of ovarian cáncer. *J Am Pharm Assoc*. 2000 May-Jun;40(3):392-401.
16. Neddham DS, Wong IC, Champion PD. Evaluation of the effectiveness of UK community pharmacists' interventions in community palliative care. *Palliat Med*. 2002 May;16(3): 219-25.
17. Dramitazaris G, Warr D, Rodziumas A. A randomized trial of the effects of pharmacist intervention on the cost of antiemetic therapy with ondansetron. *Support Care Cáncer*. 1995 May;3(3):183-9.
18. Hermansen CJ, Wiederholt JB, Chewing B. Adverse effect monitoring: opportunity for patient care and pharmacy practice. *Am Pharm Assoc (Wash DC)*. 2004 Jan-Feb;44(1):75-86.
19. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cáncer care. *Support Care Cáncer*. 2004 Feb;12(2): 73-9.
20. Suzanne Jones. Pharmacy practice issues with targeted therapy for lung cáncer. *Am J Health Syst Pharm* 2003, 60(suppl 9):11-5.
21. Amy D. Timberlake. The role of the pharmacist in oncology care. *U.S. pharmacist journal* 2002,27:11.
22. Amy Heck, Susannah Motl. Ovarian cáncer disease. *U.S. Pharmacist journal* 2002,25:27-39.
23. Dorum A, Kristensen GB, Abeler VM, Trope CG. Early detection of familial ovarian cáncer. *Eur J Cáncer* 1996 Sep;32A(10):1645-51.
24. Taylor KJ, Schwartz PE. Cáncer screening in a high risk population: a clinical trial. *Ultrasound Med Biol* 2001 Apr;27(4):461-6.
25. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cáncer. *Mol Cell Proteomics*. 2004 Apr;3(4):355-66. Epub 2004 Feb 5.
26. Rosen B, Kwon J, Gagliardi A, Chambers A. Systematic review of management options for women with a hereditary predisposition to ovarian cáncer. *Gynecol Oncol* 2004 May;93(2):280-6.
27. Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cáncer screening in the general population: current status. *Int J Gynecol Cáncer* 2001;11Suppl 1:3-6.
28. Drescher CW, Nelson J, Peacock S, Andersen MR. Compliance of average- and intermediate-risk women to semiannual ovarian cáncer screening. *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Apr;13(4):600-6.
29. Modugno F. Ovarian cáncer and high-risk women-implications for prevention, screening, and early detection. *Gynecol Oncol* 2003 Oct;91(1):15-31.
30. Hensley ML, Robson ME, Kauff ND. Pre- and postmenopausal high-risk women undergoing screening for ovarian cáncer: anxiety, risk perceptions, and quality of life. *Gynecol Oncol* 2003 Jun;89(3):440-6.
31. Parkes CA, Smith D, Wald NJ, Bourne TH. Feasibility study of a randomised trial of ovarian cáncer screening among the general population. *J Med Screen* 1994 Oct;1(4):209-14.
32. Fung MF, Bryson P, Johnston M, Chambers A. Screening postmenopausal women for ovarian cáncer: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Aug;26(8):717-28.

33. Vassen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005 Mar;41(4):549-54. Epub 2005 Jan 11.
34. Mor G, Vsintin I, Zhao H, Ward DC. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May 24;102(21):7677-82. Epub 2005 May 12.
35. Ginger Breedlove, Cara Busenhardt. Screening and detection of ovarian cancer. *J Midwifery Womens health* 2005;50:51-54.
36. Anne Dorum, Ketil Heimdal, Kjell Lovslett. Prospectively detected cancer in familial breast/ovarian cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78: 906-911.
37. R Bell, M Petticrew, S Luengo, TA Sheldon. Screening for ovarian cancer. *Health Technology Assessment* 1998; vol 2,2.
38. Marilyn M. Schapira, David B. Matchar, Mark J. Young. The effectiveness of ovarian cancer screening. *Ann Intern Med* 1993 Jun 1;118(11):838-843.
39. Karen J. Carlson, Steven J. Skates, Daniel E. Singer. Screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002 Apr, 85(1):1-2.
40. Ian J. Jacobs, Steven J. Skates, Nicola Macdonald. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999 Apr 10;353(9160):1207-1210.
41. Ian J. Jacobs, Steven Skates, Ann Prys Davies, Robert P Woolas. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum Ca 125 concentration: a prospective cohort study. *British Medical Journal* 1996 Nov 30;313(7069): 1355-8.
42. Einhorn N, Bast R, Knapp R, Nilsson B. Long term follow up of the Stockholm screening study on ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2000;79,466-470.
43. Modan B, Hartge P, Hirsh G, Chetrit A. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl. J. Medicine* 2001; vol 345, nº4.
44. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A. Oral contraceptives and risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl. J. Medicine* 1998; vol 339, nº 7.
45. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl. J. Medicine* 2002; vol 346, nºr 21.
46. Schouten LJ, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Epidemiol* 2003 Mar 1;157(5): 424-33.
47. Urban N, Drescher C. Use of a stochastic model to identify an efficient protocol for ovarian cancer screening. *Controlled clinical trials* 1997;18:251-270.
48. Chan YM, TY Ng, Lee P, Hextan Ngan, Wong LC. Symptoms, coping strategies and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 90 (2003),651-656.

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 OFIL todos los trabajos originales, así como los artículos de revisión o de opinión, cartas al director y otros artículos especiales que traten temas relacionados con farmacia hospitalaria, farmacia comunitaria, docencia e investigación y administración sanitaria, y en general todos los relativos a la profesión farmacéutica. 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 manuscritos que no se consideren apropiados para la publicación, así como de proponer a los autores las posibles modificaciones.

Presentación de trabajos

Todos los artículos se enviarán a la dirección de correo electrónico: publicacion@revistadelaofil.org o a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales" para su revisión por parte del Comité de Redacción.

Junto al manuscrito se deben enviar:

- 1) Una **carta de presentación** en la que el primer autor explique en 3 o 4 líneas cual es, a su juicio, la aportación del trabajo que presenta.
- 2) Una **declaración de autoría y cesión de derechos** firmada por todos los autores (enviar por Fax: 34-91 3908005), según el siguiente modelo:

Los autores, abajo firmantes, declaran que el trabajo titulado: "....." es un trabajo original; que no ha sido previamente publicado; que todos ellos han contribuido a su elaboración; que han leído y aprobado el manuscrito remitido y que, en caso de ser publicado, transfieren todos los derechos de autor al editor, sin cuyo permiso no podrá ser reproducido ni total, ni parcialmente.

Los **manuscritos** deben elaborarse según las siguientes normas:

- 1) El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno Windows.

- a) Fuente: Times New Roman. Tamaño 12 puntos.
- b) Espaciado interlineal: Doble.
- 2) Los artículos podrán ser enviados en lengua española o portuguesa (idiomas oficiales de la OFIL) y también en lengua inglesa.
- 3) Todas las páginas irán numeradas consecutivamente, empezando por la del título.
- 4) En la primera página deberá constar:
 - a) Título del trabajo.
 - b) Título reducido (máximo de diez palabras) para la portada de la Revista, en el caso de que sea necesario.
 - c) Nombre completo y apellidos del autor o autores.
 - d) Centro de trabajo del autor o autores.
 - e) Título académico del autor o autores (Doctor en Farmacia, Doctor en Medicina, Licenciado en Ciencias Químicas, etc.).
 - f) Cargos del autor o autores en su centro de trabajo.
 - g) Dirección postal completa y **correo electrónico** del primer autor.
- 5) En su segunda página debe constar:
 - a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del trabajo y en los artículos originales debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito. Máximo 250 palabras.
 - b) Palabras clave en español (de tres a diez). Se deben emplear términos MeSH del Index Medicus. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>.
 - 6) En su tercera página debe constar:
 - a) Título del trabajo en inglés.
 - b) Abstract en inglés.
 - c) Key words en inglés.

Tipos de artículos

Editorial

Artículo de opinión elaborado por expertos, a solicitud de la Dirección, sobre temas de interés en el ámbito de la Farmacia.

Originales

Artículos de investigación con estructura de trabajo científico con los siguientes apartados: introducción (mencionando los objetivos del trabajo), material y métodos, resultados, discusión y conclusiones. La extensión máxima del texto será de ocho páginas.

Revisiones

Revisiones bibliográficas objetivas sobre un tema concreto. La extensión máxima del texto será de ocho páginas.

Cartas al director

En esta sección se incluyen observaciones científicas, formalmente aceptables, sobre cualquiera de los temas de la Revista, así como aquellos trabajos que por su extensión reducida no se adecuen a la sección de originales. La extensión máxima del trabajo será de dos páginas, con un máximo de diez referencias bibliográficas.

Artículos especiales

Artículos sobre un tema de particular interés o actualidad, generalmente por encargo del Equipo Editorial.

Referencias

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con numeración correlativa en superíndice que indique el orden de aparición en el texto.

Sólo se incluirán las referencias que supongan una aportación relevante al texto, evitando las relaciones exhaustivas (con la excepción de las Revisiones). Se seguirán las normas de citación del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) disponibles en: <http://www.icmje.org/>, que son las usadas por las revistas indexadas en el Index Medicus.

Los ejemplos citados a continuación son algunos de los empleados con mayor frecuencia.

Revistas

1. Artículo de revista. Citar todos los autores (si son seis o menos) y citar los seis primeros y añadir la expresión et al. (si son siete o más).
Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
2. Trabajo publicado por una organización o equipo.
Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40(5):679-86.
3. Volumen con suplemento.
Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Libros y otras monografías

1. Autor/es individual/es.
Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ. Compendio de Medicina de Urgencias: guía terapéutica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
2. Editor, compilador o director como autor.
Norman IJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people.* Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.
3. Capítulo de libro.
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2.a ed. Nueva York: Raven Press; 1995. p. 465-78.
4. Comunicación de conferencia.
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editores. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Ginebra, Suiza, Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.*

Otras publicaciones

1. Artículo de periódico.
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post.* 1996 Jun 21;Sect. A:3 (col. 5).
2. Material no publicado.
Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci USA.* En prensa 2002.
3. Artículo de revista electrónica.
Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis [revista electrónica]* 1995 Jan-Mar [consultada 5 junio 1996];1(1):[24 p.]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Dibujos, Tablas y Fotografías

Los dibujos, tablas, gráficos y fotografías se enviarán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de Figura nº o Tabla nº. El número de tablas y figuras incluidas en el trabajo, será el mínimo necesario. A ser posible deberán enviarse los dibujos o fotografías en formato JPG.